

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193043 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.20

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.07

(54) ИНГИБИТОРЫ JAK

(31) 62/845,119; 62/884,588

(32) 2019.05.08; 2019.08.08

(33) US

(86) PCT/US2020/031925

(87) WO 2020/227563 2020.11.12

(71) Заявитель:
ВИМАЛАН 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., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В настоящем документе описаны ингибиторы янус-киназы (JAK) и способы использования ингибиторов JAK в лечении заболеваний, нарушений или состояний. Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

A1

202193043

202193043

A1

ИНГИБИТОРЫ JAK

Описание

Перекрестные ссылки на родственные заявки

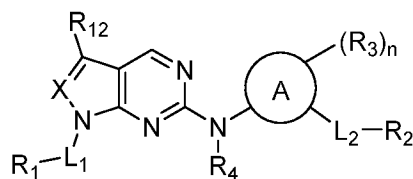
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/845119, поданной 8 мая 2019 года, и предварительной заявке на выдачу патента США № 62/884588, поданной 8 августа 2019 года, обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Янус-киназа (JAK) представляет собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые осуществляют трансдукцию цитокин-опосредованных сигналов 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), и было показано, что они являются ключевыми компонентами цитокин-опосредованных эффектов. Крайне важная функция JAK в передаче сигналов с участием цитокинов предполагает вовлечение ингибиторов JAK как потенциальных терапевтических препаратов от целого ряда заболеваний, включая аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Сущность настоящего изобретения

[0003] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлены соединения формулы (I):



Формула (I);

где:



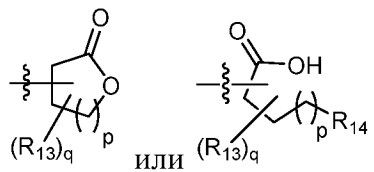
представляет собой фенил или C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

L₂ представляет собой связь, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$, или ;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

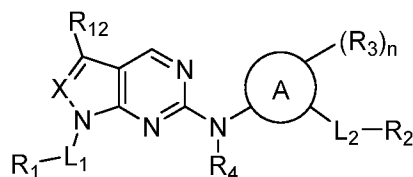
n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0004] Согласно другому аспекту в настоящем документе представлены соединения формулы (I):



Формула (I);

где:



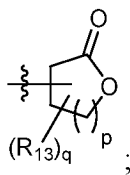
представляет собой фенил или C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

L₂ представляет собой связь, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил, где C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R₅;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ или

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соль или сольват.

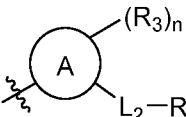
[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

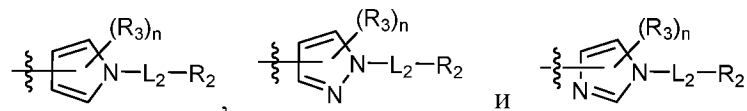
формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически

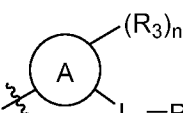
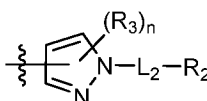
приемлемые соль или сольват, где  выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фурилла, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где  выбран из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  выбран из

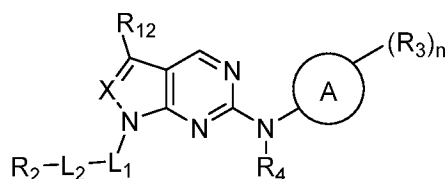


Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически

приемлемые соль или сольват, где  представляет собой .

Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 и C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II'):



Формула (II');

где:

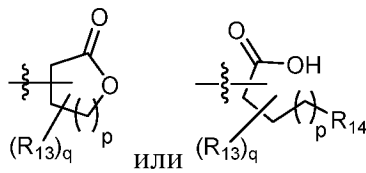


представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой связь или C₁-C₆алкил;

L₂ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₉гетероарил или -C(H)(фенил)-;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆, (R₁₃)_q или (R₁₃)_q ;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆гетероалкила, C₃-C₆циклоалкила и C₂-C₉гетероциклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R₁₀ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆алкил;

R₁₃ представляет собой C₁-C₆алкил;

R₁₄ представляет собой -OH, -C(=O)H или -C(=O)OR₁₅;

R₁₅ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

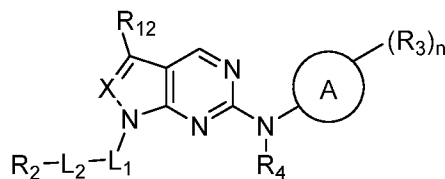
n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II):



Формула (II);

где:

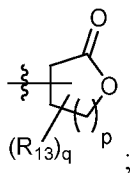


представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой связь или C₁-C₆алкил;

L₂ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₉гетероарил или -C(H)(фенил)-;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ или

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆гетероалкила, C₃-C₆циклоалкила и C₂-C₉гетероциклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R₁₀ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

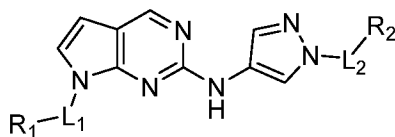
формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-C(H)(\text{фенил})-$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

[0010] Согласно другому аспекту в настоящем документе представлены соединения формулы (Ia'):



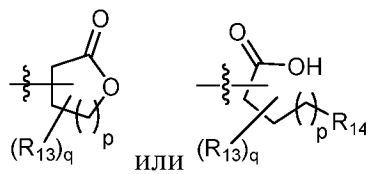
Формула (Ia');

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$, или ;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

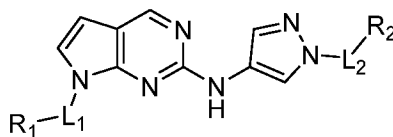
R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0011] Согласно другому аспекту в настоящем документе представлены соединения формулы (Ia):



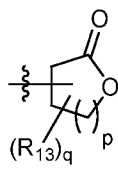
Формула (Ia);

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

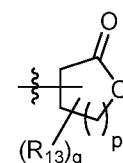
q равняется 0, 1 или 2;

или их фармацевтически приемлемые соль или сольват.

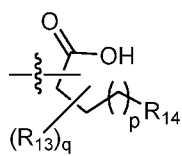
[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 и C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_9 алкил. Согласно

некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его

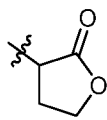


фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2



представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -

$C(=O)H$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-C(=O)OR_{15}$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые



соль или сольват, где R_2 представляет собой

[0014] Согласно другому аспекту в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0015] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II') или (II) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.

Включение посредством ссылки

[0016] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

[0017] В контексте настоящего раскрытия следует использовать ряд терминов.

[0018] Если не указано иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понятны специалисту в области, к которой относится заявляемый объект. В том случае, когда имеются несколько определений для представленных в настоящем документе терминов, преимущественную силу имеют таковые данного раздела. Все упомянутые в настоящем документе патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных) включены посредством ссылки. В случаях, когда упоминается URL или другой подобный идентификатор или адрес, следует понимать, что такие идентификаторы могут меняться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти с помощью поиска в Интернете. Ссылка на такую информацию свидетельствует об ее доступности и широком распространении.

[0019] Следует понимать, что предшествующее общее описание и следующее подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявляемый объект. В настоящей заявке применение формы единственного числа включает форму множественного числа, если специально не указано иное. Следует отметить, что в контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа определяемого объекта, если контекстом явно не указано иное. В настоящей заявке применение «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

[0020] Применяемые в настоящем документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный заявляемый объект.

[0021] Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных изданиях, включая без ограничения Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” тома A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, предусматриваются стандартные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, методик рекомбинантных ДНК и фармакологии.

[0022] Если не приводятся конкретные определения, описанные в настоящем документе лабораторные процедуры и методики аналитической химии, химии органического синтеза и медицинской и фармацевтической химии, и используемая система обозначений, связанная с указанными областями, являются такими, известными в данной области. Стандартные методики можно применять для химического синтеза, химических анализов, получения, составления и доставки фармацевтических препаратов и лечения пациентов. Стандартные методики можно применять для синтеза рекомбинантных ДНК, олигонуклеотидов и культивирования тканей и трансформации (например, электропорации, липофекции). Реакции и методики очистки можно осуществлять с применением наборов согласно спецификациям производителя или согласно общепринятой практике в данной области, или как описано в настоящем документе. Вышеупомянутые методики и процедуры в общем случае можно осуществлять в соответствии со стандартными способами и как описано в различных общих и более узкоспециализированных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

[0023] Следует понимать, что описанные в настоящем документе способы и композиции не ограничены описанными в настоящем документе конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, поскольку они могут различаться. Также следует понимать, что применяемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления, и не предназначена для ограничения объема описанных в настоящем документе способов, соединений, композиций.

[0024] В контексте настоящего документа C_1 - C_x включает C_1 - C_2 , C_1 - C_3 . . . C_1 - C_x . C_1 - C_x относится к числу атомов углерода, которые составляют фрагмент, который он обозначает (за исключением необязательных заместителей).

[0025] «Алкильная» группа относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей. Согласно некоторым вариантам осуществления «алкильная» группа может иметь от 1 до 6 атомов углерода (при каждом упоминании в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 6», относится к каждому целому числу в данном 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. д., вплоть до и включая 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай упоминания термина «алкил», где числовой диапазон не обозначен). Алкильная группа описанных в настоящем документе соединений

может быть обозначена как «C₁-C₆алкил» или аналогичными обозначениями. Исключительно в качестве примера, «C₁-C₆алкил» указывает на то, что в алкильной цепи имеется от одного до шести атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила и гексила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монадикалом или дирадикалом (т. е. алкиленовой группой).

[0026] «Алкокси» относится к «-О-алкильной» группе, где алкил является таким, как определено в настоящем документе.

[0027] Термин «алкенил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH=C(CH₃)₂ и -C(CH₃)=CHCH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильные группы могут иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монадикалом или дирадикалом (т. е. алкениленовой группой).

[0028] Термин «алкинил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃ и -C≡CCH₂CH₂CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа может иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монадикалом или дирадикалом (т. е. алкиниленовой группой).

[0029] «Амино» относится к группе -NH₂.

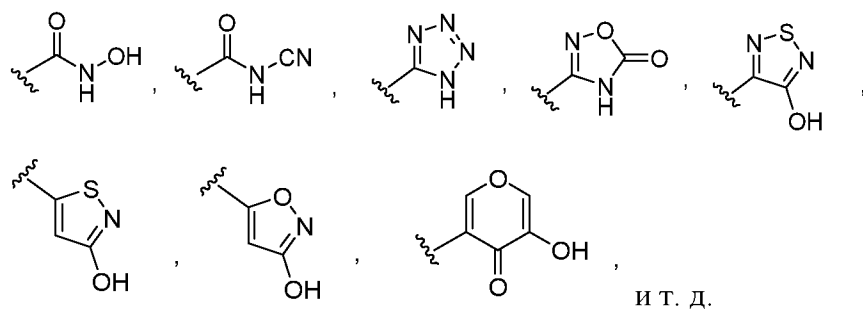
[0030] Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к группе -N(алкил)_xH_y, где алкил является таким, как определено в настоящем документе, а x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Если x=2, то алкильные группы, взятые вместе с азотом, с которым они соединены, могут необязательно образовывать циклическую кольцевую систему. «Диалкиламино» относится к группе -N(алкил)₂, где алкил является таким, как определено в настоящем документе.

[0031] Термин «ароматический» относится к планарному кольцу с делокализованной π-электронной системой, содержащей 4n+2 π электронов, где n

представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Ароматические соединения могут быть необязательно замещенными. Термин «ароматический» включает как арильные группы (например, фенил, нафталенил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хиолинил).

[0032] В контексте настоящего документа термин «арил» относится к ароматическому кольцу, где каждый из образующих кольцо атомов является атомом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил и нафталенил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монарадикалом или дирадикалом (т. е. ариленовой группой).

[0033] «Карбокси» относится к $-\text{CO}_2\text{H}$. Согласно некоторым вариантам осуществления карбокси-фрагменты могут быть заменены «биоизоостером карбоновой кислоты», который относится к функциональной группе или фрагменту, которые проявляют физические и/или химические свойства, подобные таковым молекулы карбоновой кислоты. Биоизоостер карбоновой кислоты характеризуется биологическими свойствами, подобными таковым группы карбоновой кислоты. В соединении с карбоксильной группой, карбоксильная группа может быть заменена на биоизоостер карбоновой кислоты, и он имеет подобные физические и/или биологические свойства при сравнении с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, согласно одному варианту осуществления биоизоостер карбоновой кислоты будет ионизироваться при физиологическом pH примерно в той же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизоостеров карбоновой кислоты включают без ограничения



[0034] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из образующих кольцо атомов (т. е. атомов каркаса) является атомом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через атом углерода неароматического кольца).

Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов кольца.

[0035] Термины «гетероарил» или, в качестве альтернативы, «гетероароматический», относится к арильной группе, которая включает один или более гетероатомов кольца, выбранных из азота, кислорода и серы. *N*-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из атомов каркаса кольца является атомом азота.

[0036] «Гетероциклоалкильная» группа или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один атом каркаса кольца является гетероатомом, выбранным из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Термин гетероалициклический также включает все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Понятно, что когда речь идет о числе атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле отличается от общего числа атомов (включая гетероатомы), из которых состоит гетероциклоалкил (т. е. атомов каркаса гетероциклоалкильного кольца).

[0037] Термин «галлоид» или, в качестве альтернативы, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

[0038] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более галогенами. Галогены могут быть одинаковыми, или они могут отличаться. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ и т. д.

[0039] Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают алкильные и алкоксильные группы соответственно, замещенные одним или более атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и т. д. Неограничивающие примеры фторалкоксильных групп включают $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ и т. д.

[0040] Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, где один или более каркасных атомов цепи выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом(гетероатомы) может(могут) находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают без ограничения $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$

CH_3 , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Кроме того, до двух гетероатомов могут быть последовательными, как, в качестве примера, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Исключая число гетероатомов, «гетероалкил» может иметь от 1 до 6 атомов углерода.

[0041] Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью более крупной субструктуры.

[0042] Термин «фрагмент» относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты зачастую представляют собой химические группы, включенные в молекулу или присоединенные к ней.

[0043] В контексте настоящего документа заместитель «R», встречающийся сам по себе и без числового обозначения, относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеналкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через углерод кольца) и гетероциклоалкила.

[0044] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может происходить или может не происходить, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходят, и случаи, в которых они не происходят.

[0045] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что указанная группа может быть замещена одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, $-\text{OH}$, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, $-\text{CN}$, алкина, C_1 - C_6 алкилалкина, галоида, ацила, ацилокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила и амина, включая однозамещенные и двузамещенные аминогруппы (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$) и их защищенными производными. В качестве примера, необязательные заместители могут представлять собой L^sR^s , где каждый L^s независимо выбран из связи, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})-$ или $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{алкенил})-$; и каждый R^s независимо выбран из H , $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$, $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил})$, арила, гетероарила, гетероциклоалкила и C_1-C_6 гетероалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеупомянутых заместителей, можно найти в таких источниках, как Greene and Wuts, выше.

[0046] В контексте настоящего документа термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от указанного значения или диапазона.

[0047] Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству ингибитора JAK, которое, при введении нуждающемуся в этом млекопитающему, является эффективным по меньшей мере в отношении частичного улучшения или по меньшей мере частичного предупреждения состояний, связанных со старением кожи.

[0048] В контексте настоящего документа термин «экспрессия» включает процесс, посредством которого полинуклеотиды транскрибируются в мРНК и осуществляется трансляция с образованием пептидов, полипептидов или белков.

[0049] Термин «модулировать» охватывает либо снижение, либо повышение активности или уровня экспрессии в зависимости от целевой молекулы.

[0050] Термин «активатор» используется в настоящем описании для обозначения любых химических соединений, которые обеспечивают активацию указанного рецептора, независимо от того, связывается ли с рецептором само соединение, или с рецептором связывается метаболит соединения, при местном применении такого соединения. Таким образом, активатор может представлять собой лиганд рецептора или он может представлять собой активатор, который метаболизируется с образованием лиганда рецептора, т. е. метаболит, который образуется в ткани и является фактическим лигандом.

[0051] Термин «пациент» или «млекопитающее» относится к человеку, отличному от человека примату, представителю семейства псовых, представителю семейства кошачьих, представителю семейства бычьих, представителю подсемейства козлиных, представителю семейства свиных, представителю семейства мышинных или другому подлежащему ветеринарному лечению млекопитающему или лабораторному млекопитающему. Специалистам в данной области известно, что терапия, которая приводит к снижению тяжести патологического состояния у одного вида млекопитающего, позволяет прогнозировать эффект терапии у другого вида млекопитающего.

[0052] Термин «лекарственное средство мягкого действия» в контексте настоящего документа относится к лекарственному веществу и/или химическому соединению, которое является биологически активным в требуемой целевой ткани и которое метаболизируется после выполнения своей функции в целевой ткани с образованием соединения, которое является неактивным в отношении биологической мишени. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство мягкого действия не проявляет целевую биологическую активность в системном кровотоке.

[0053] «Фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем документе соединений охватывает любые возможные

фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0054] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. д. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидрокси-алкановые кислоты, карбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. д. Иллюстративные соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. д. Также предусмотрены 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)). Соли присоединения кислоты основных соединений получают путем приведения основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли.

[0055] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми. Такие соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически

приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. д. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. д. См. Berge et al., выше.

[0056] В контексте настоящего документа «лечение», или «осуществление лечения», или «ослабление», или «облегчение» применяют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая без ограничения терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под «терапевтической пользой» понимают устранение или облегчение подлежащего лечению первичного нарушения. Также терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или более из физиологических симптомов, ассоциированных с первичным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает от первичного нарушения. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более из физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

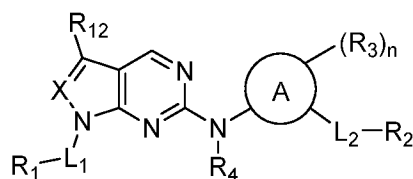
Ингибиторы JAK

[0057] Цитокины имеют решающее значение для защиты хозяина и иммунорегуляции, но также играют важную роль в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний. Исходя из структуры можно выделить несколько основных семейств цитокинов. Два основных класса представляют собой так называемые рецепторы цитокинов I типа и II типа. Рецепторы I типа связывают интерлейкины нескольких типов (IL), колониестимулирующие факторы и гормоны, такие как эритропоэтин, пролактин и гормон роста. Рецепторы II типа связывают интерфероны и IL-10-родственные цитокины. В отличие от других рецепторов, внутриклеточные домены которых являются киназой или

другими ферментативно активными доменами, у данных рецепторов отсутствуют такие элементы. Вместо этого, цитоплазматический домен рецепторов цитокинов I и II типа связывается с членами семейства конкретных киназ, известных как янус-киназы (JAK), которые включают JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Рецепторы цитокинов образуют пару с разными JAK, которые активируются при связывании цитокинов. Поскольку JAK являются фосфотрансферазами, они катализируют перенос фосфата с АТФ на различные субстраты, такие как рецепторы цитокинов. Такая модификация позволяет рекрутировать различные сигнальные молекулы, включая члены семейства трансдукторов сигналов и активаторов транскрипции (STAT), являющихся ДНК-связывающими белками. STAT являются другим важным субстратом JAK. Фосфорилирование STAT способствует их накоплению в ядре и осуществлению регуляции экспрессии генов. Кроме того, исследования на нокаутных мышцах подтверждают критическую и специфическую роль передачи сигналов с участием JAK через цитокины I/II типа, а не другими путями. Крайне важная функция JAK в передаче сигналов с участием цитокинов предполагает терапевтический потенциал ингибиторов JAK.

[0058] Описанные в настоящем документе соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) представляют собой ингибиторы JAK. Описанные в настоящем документе соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) и композиции, содержащие такие соединения, являются пригодными для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (I');

где:



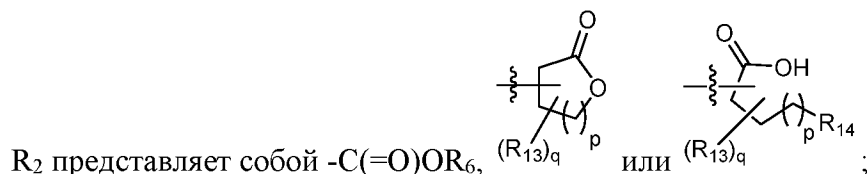
представляет собой фенил или C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

L₂ представляет собой связь, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

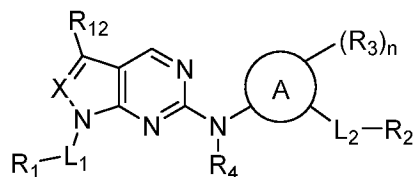
R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (I);

где:



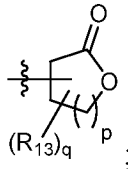
представляет собой фенил или C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

L₂ представляет собой связь, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил, где C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R₅;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ или (R₁₃)_q ^p;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где  представляет собой фенил.

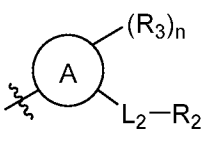
[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

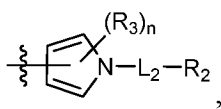
где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически

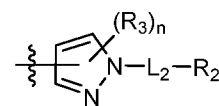
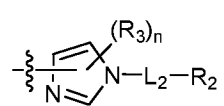
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазиныла. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или

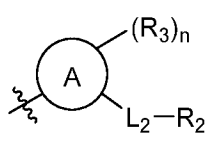
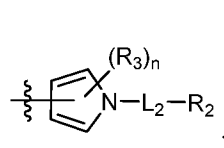
(I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой

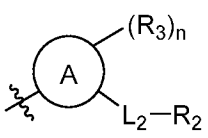
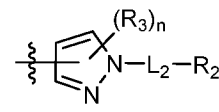
C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или

(I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где 

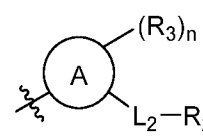
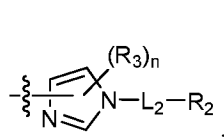
представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из ,

 и . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль

или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где

 представляет собой .

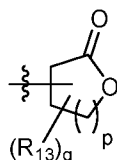
[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой C₁-C₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой -CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой -CH₂CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой C₁-C₆гетероалкил.

[illegible]

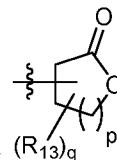
приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

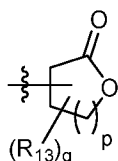
[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль



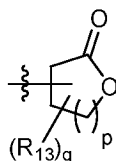
или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или



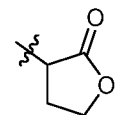
его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль



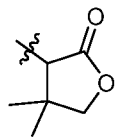
или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2



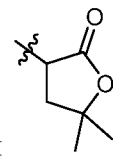
представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или



его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

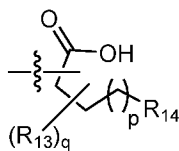


где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его

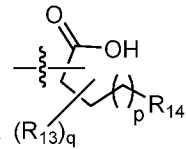


фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$.

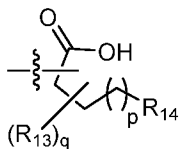
[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или



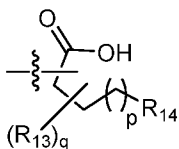
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или



сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет



собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)H. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅ и R_{15} представляет собой водород.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически

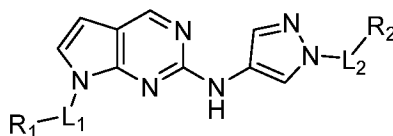
приемлемые соль или сольват, где n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 3. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I') или (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



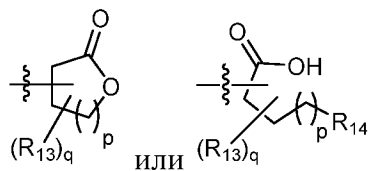
Формула (Ia');

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$, или $-C(=O)OH$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

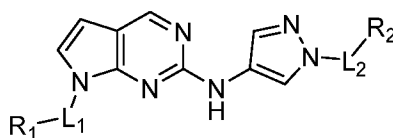
R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



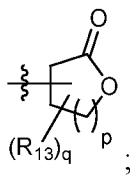
Формула (Ia);

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой связь.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_9 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение

[illegible]

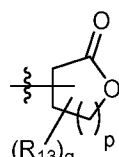
замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

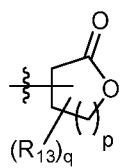
[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ и R_6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-CO_2C_1$ - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в

настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-Y}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-OR}_9$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ и R_6 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_9\text{гетероциклоалкил}$, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилом}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ и R_6 представляет собой незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_9\text{гетероциклоалкил}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ и R_6 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-C}_2\text{-C}_9\text{гетероциклоалкил}$, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилом}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ и R_6 представляет собой незамещенный $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-C}_2\text{-C}_9\text{гетероциклоалкил}$.

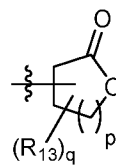
[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые



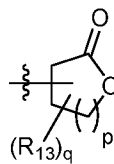
соль или сольват, где R_2 представляет собой $(\text{R}_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой



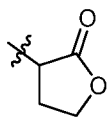
и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически



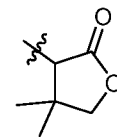
приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые



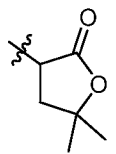
соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia') или (Ia), или его

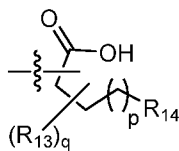


фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2

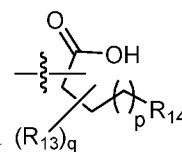


представляет собой $(R_{13})_q$.

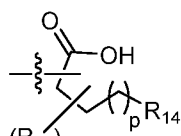
[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или



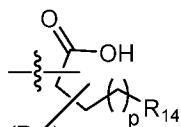
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или

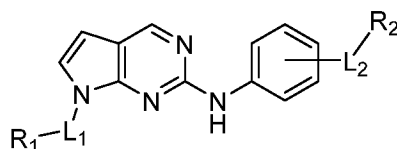


сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет



соединением $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)Н. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅ и R_{15} представляет собой водород.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



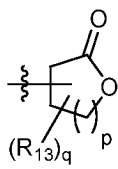
Формула (Ib);

где:

L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой -C(=O)OR₆ или $(R_{13})_q$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила; и

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

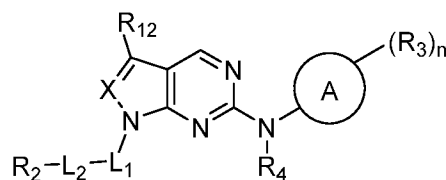
[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем

документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы или (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль или

приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ и R_6 представляет собой незамещенный $-C_1-C_6$ алкил- C_2-C_9 гетероциклоалкил.

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (II');

где:

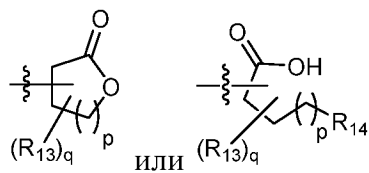


представляет собой C_2-C_9 гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N;

L_1 представляет собой связь или C_1-C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_9 гетероарил или $-C(H)(\text{фенил})-$;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$, или

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C_2-C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, или $-C_1-C_6$ алкил- C_2-C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_6 циклоалкила и C_2-C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

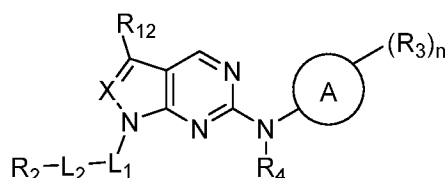
R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (II);

где:

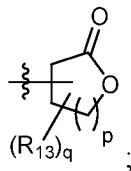


представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N ;

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_9 гетероарил или $-C(H)(\text{фенил})-$;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила или триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически

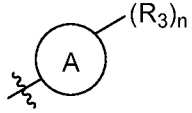
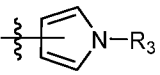
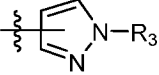
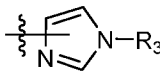
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо,

выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически

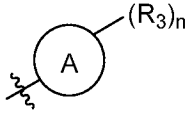
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или

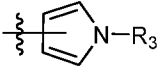
его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой пирролил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

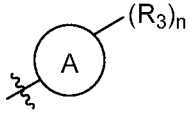
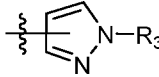
формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые

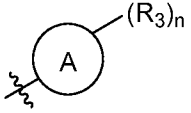
соль или сольват, где  выбран из ,  и .

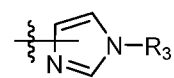
Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II')

или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где 

представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые

соль или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой

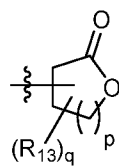


[0091]

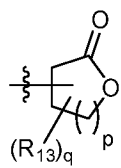
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе

C₆алкил-OR₉. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ и R₆ представляет собой C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ и R₆ представляет собой незамещенный C₂-C₉гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ и R₆ представляет собой -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ и R₆ представляет собой незамещенный -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил.

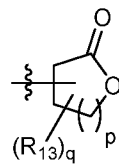
[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые



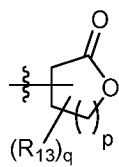
соль или сольват, где R₂ представляет собой (R₁₃)_q. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой



и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически

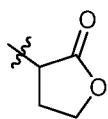


приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой (R₁₃)_q, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые

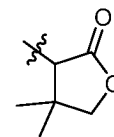


соль или сольват, где R₂ представляет собой (R₁₃)_q, p равняется 1 и q равняется 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

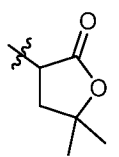


где R_2 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его



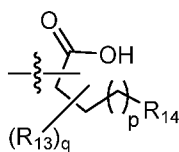
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой .

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,

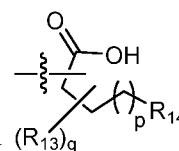


где R_2 представляет собой .

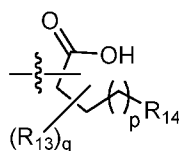
[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или



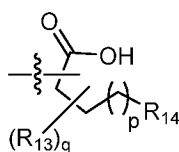
сольват, где R_2 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или



сольват, где R_2 представляет собой , p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет



собой , p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его

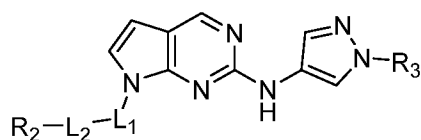
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)Н. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II'), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅ и R_{15} представляет собой водород.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 3. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, -OR₇ и -N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁₂ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁₂ представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁₂ представляет собой C₁-C₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (II') или (II), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁₂ представляет собой -CH₃.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:

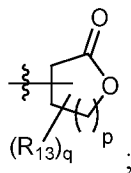


Формула (IIa);

где:

L₁ представляет собой связь или C₁-C₆алкил;

L₂ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₉гетероарил или -C(H)(фенил)-;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆ или $(R_{13})_q$;

R₃ выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆гетероалкила, C₃-C₆циклоалкила и C₂-C₉гетероциклоалкила;

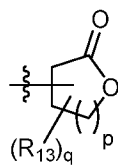
R₁₃ представляет собой C₁-C₆алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

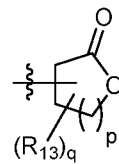
q равняется 0, 1 или 2.

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой C₁-C₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой -CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой -CH₂CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₂-.

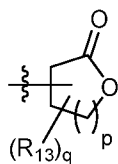
[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или



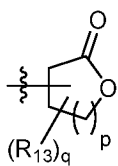
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его



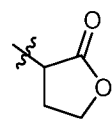
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или



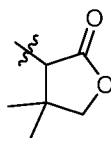
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет



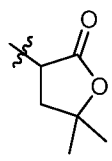
собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2



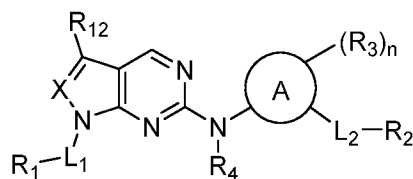
представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые



соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$ и $-S(=O)_2R_8$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-C(=O)R_8$ и $-S(=O)_2R_8$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из C_1 - C_6 галогеналкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой $-C(=O)R_8$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой $-S(=O)_2R_8$.

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (III);

где:



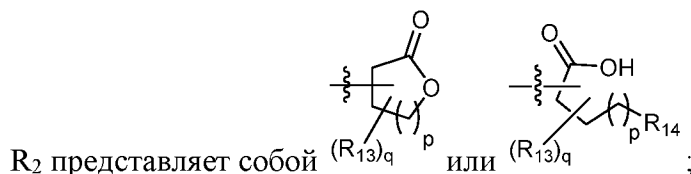
представляет собой фенил или C_2 - C_9 гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N;

L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

L_2 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

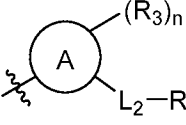
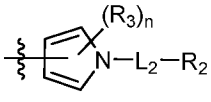
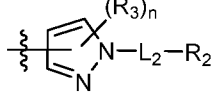
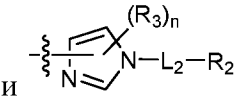
[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

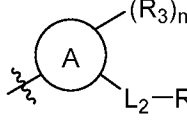
[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой фенил.

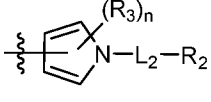
[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически

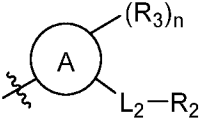
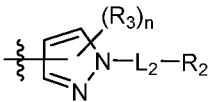
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила и триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III),

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его

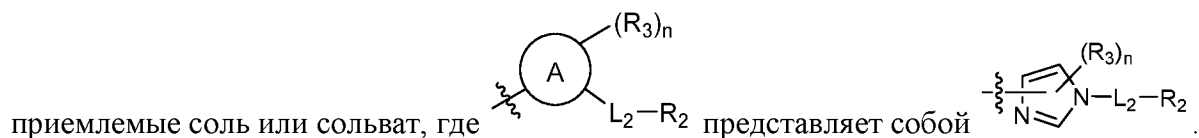
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из ,  и . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III),

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой

соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено

соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам

осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически



[00110] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

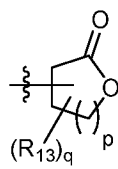
[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет

с собой C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅, где каждый R₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, -OR₇ и -N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅, где каждый R₅ независимо выбран из галогена и C₁-C₆алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой незамещенный C₂-C₉гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой C₂-C₉гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой C₂-C₉гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅, где каждый R₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, -OR₇ и -N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой C₂-C₉гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅, где каждый R₅ независимо выбран из галогена и C₁-C₆алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой незамещенный C₂-C₉гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где C₂-C₉гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

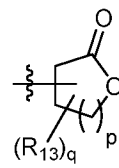
[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₂ представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₂ представляет собой C₁-C₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III),

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

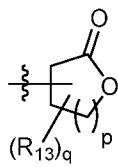
[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или



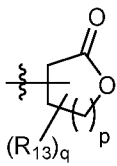
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его



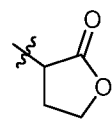
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или



сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет

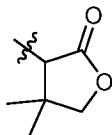


собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его

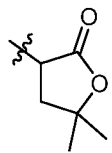


фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено

соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2

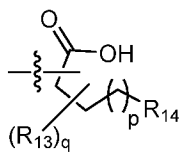


представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые

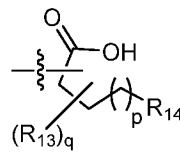


соль или сольват, где R_2 представляет собой .

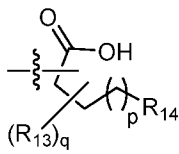
[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или



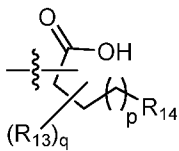
сольват, где R_2 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или



сольват, где R_2 представляет собой , p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет



собой , p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)H. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅. Согласно некоторым вариантам

осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-C(=O)OR_{15}$ и R_{15} представляет собой водород.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0.

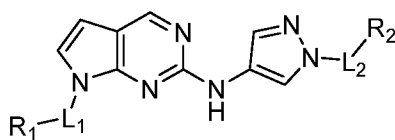
[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 3. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



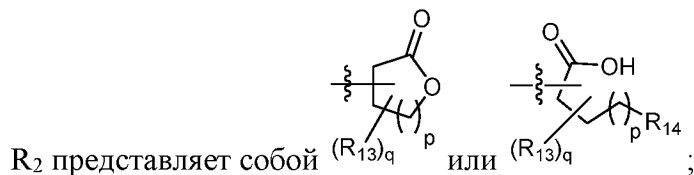
Формула (IIIa);

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, где C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой связь.

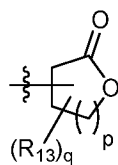
[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение

[illegible]

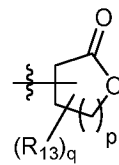
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 , где каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

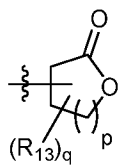
[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или



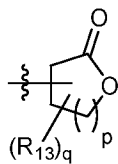
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его



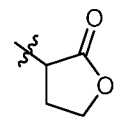
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или



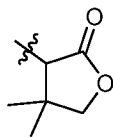
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2



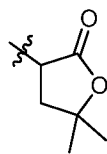
представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2

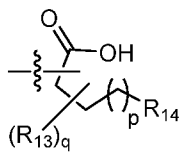


представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые

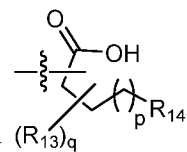


соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$.

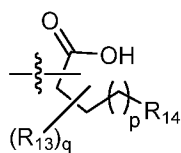
[00124] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или



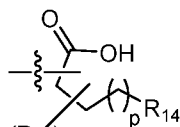
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или

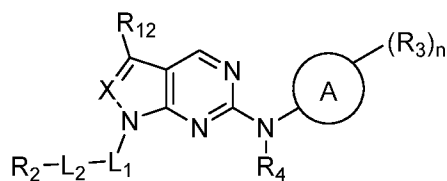


сольват, где R_2 представляет собой $(\text{R}_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2



представляет собой $(\text{R}_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ и R_{15} представляет собой водород.

[00125] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



Формула (IV);

где:

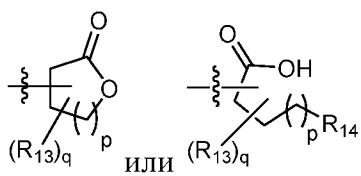


представляет собой $\text{C}_2\text{--C}_9$ гетероарильное кольцо;

X представляет собой $\text{C}(\text{R}_{11})$ или N;

L_1 представляет собой связь или $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил;

L_2 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{--C}_9$ гетероарил или $-\text{C}(\text{H})(\text{фенил})-$;



R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2.

[00126] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

[00127] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где



представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила,

тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила или триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически

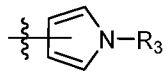
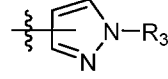
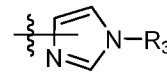
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо, выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически

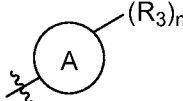
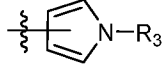
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его

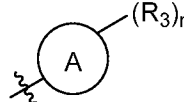
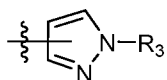
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой пирролил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV),

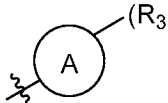
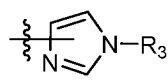
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  выбран из

,  и . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически

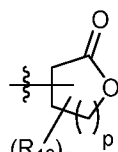
приемлемые соль или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение

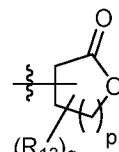
формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  представляет собой .

представляет собой оксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой пирролил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой пиридилил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой $-C(H)(\text{фенил})-$.

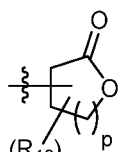
[00130] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или



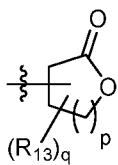
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или

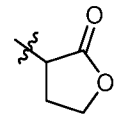


сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет

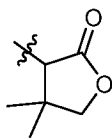


с собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его

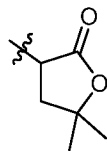
фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2

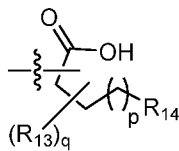


представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые

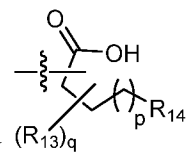


соль или сольват, где R_2 представляет собой

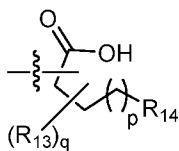
[00131] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или



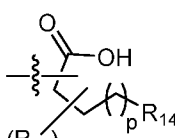
сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его



фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$ и p равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или



сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет


 собой $(R_{13})_q$, p равняется 1 и q равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)H. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой -C(=O)OR₁₅ и R_{15} представляет собой водород.

[00132] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0.

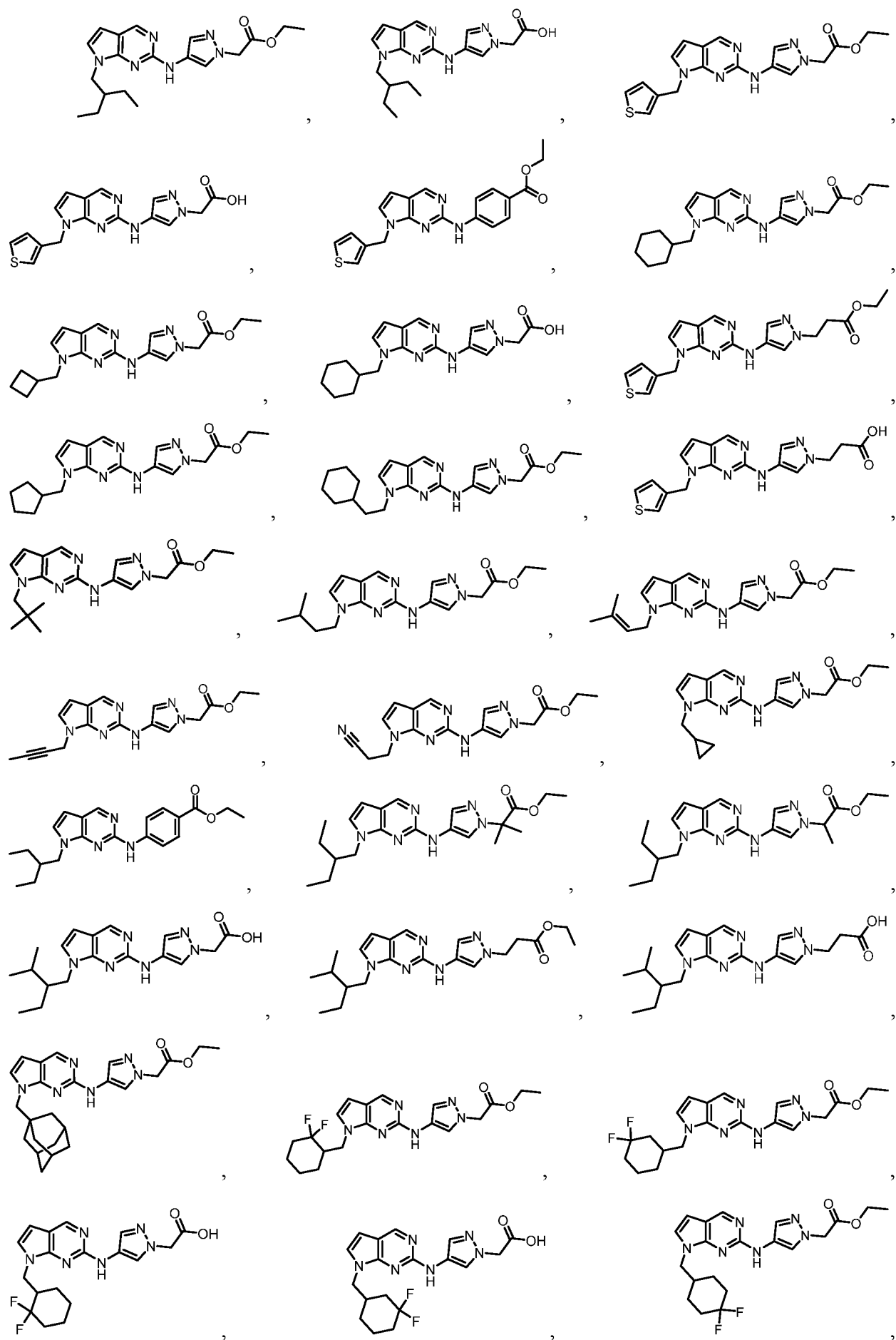
[00133] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 3. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, -OR₇

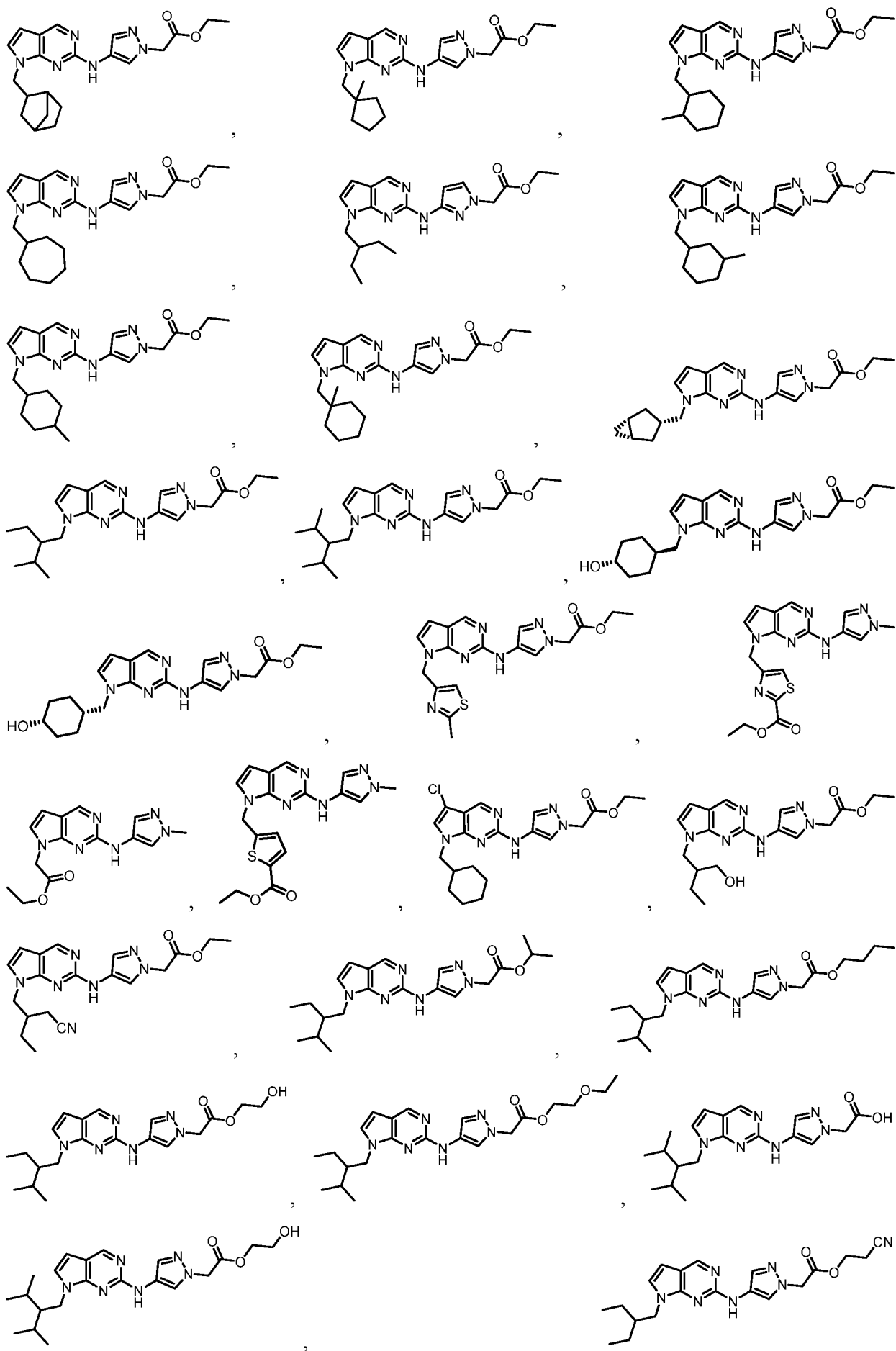
и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 или 2 и каждый R_3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1 и R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

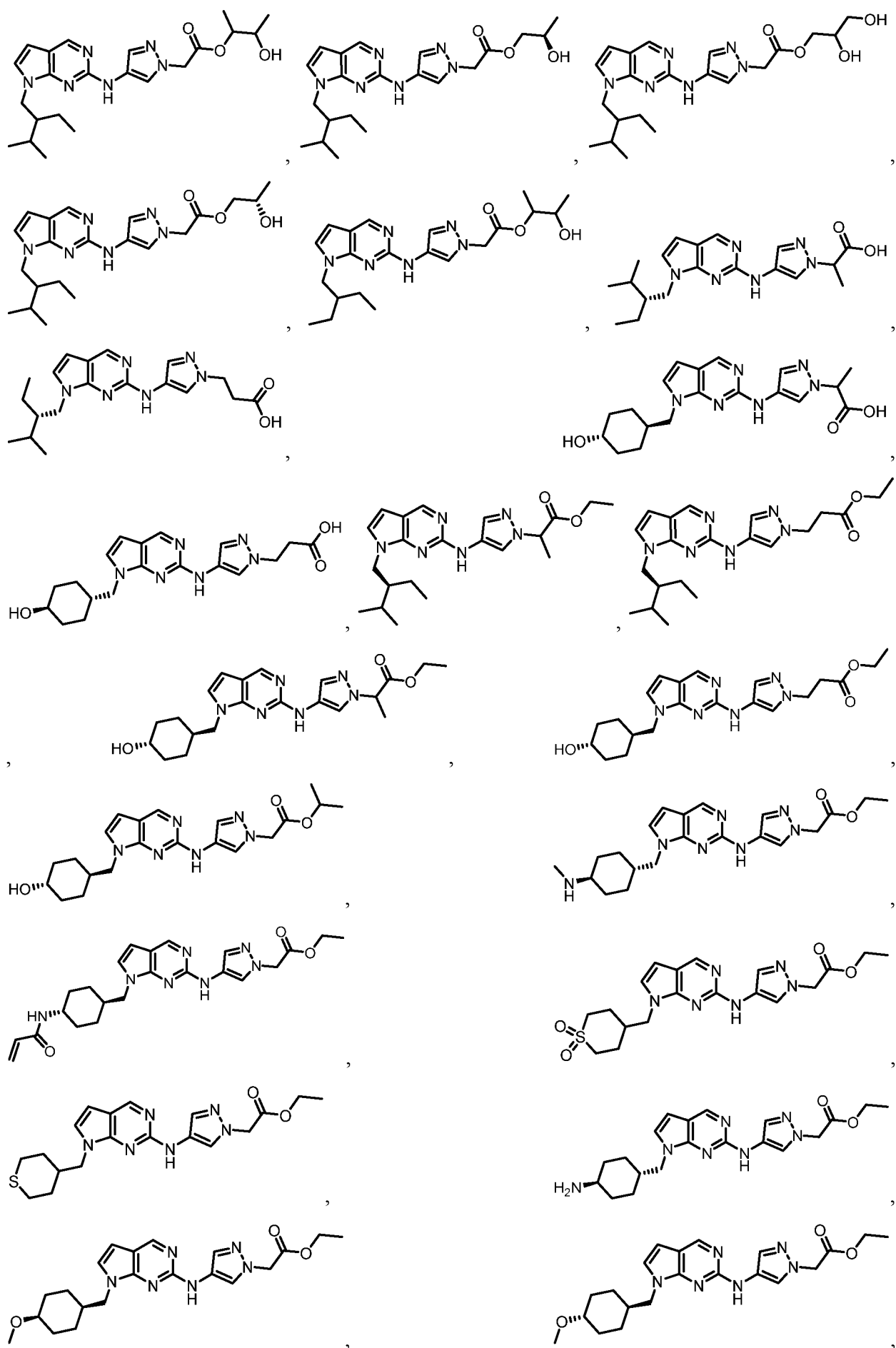
[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

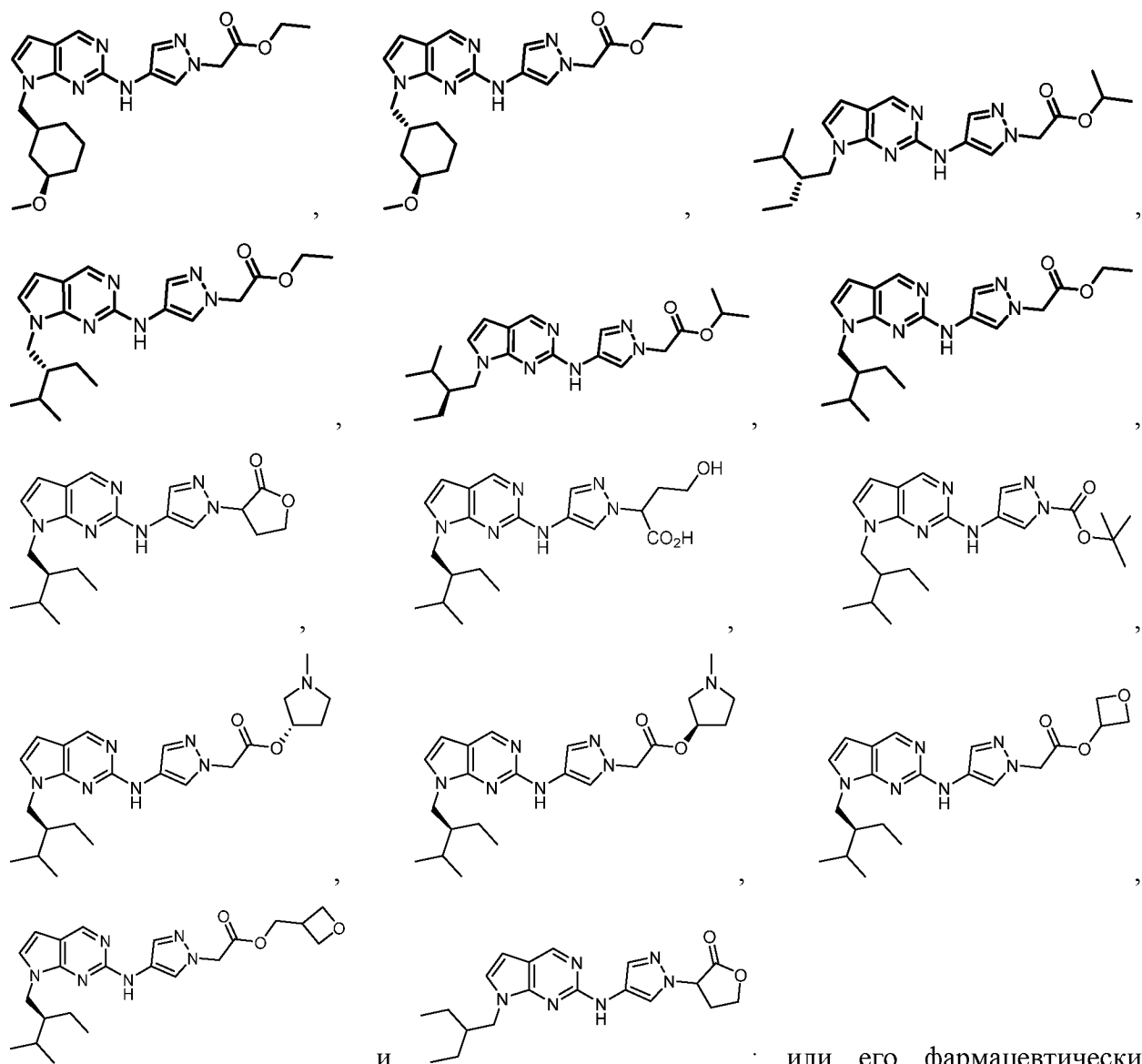
[00135] Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IV), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение, выбранное из:



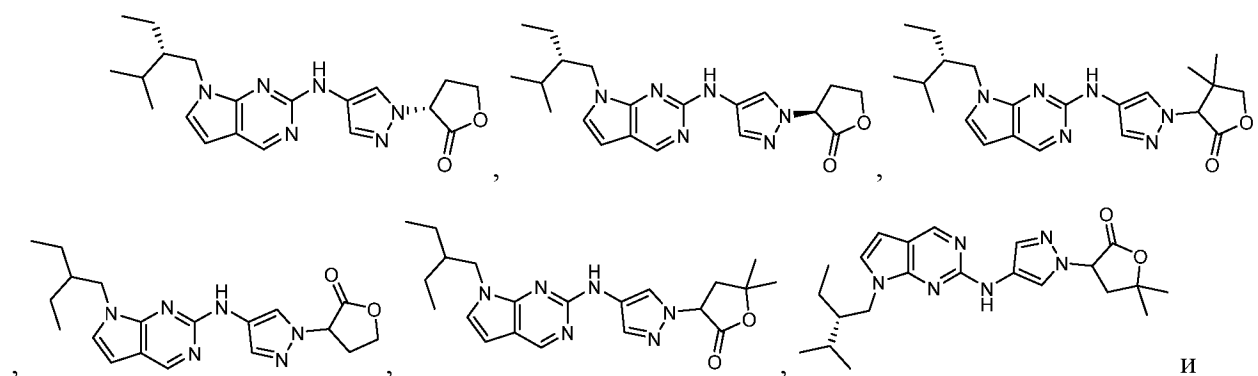


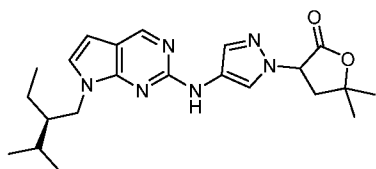




приемлемые соль или сольват.

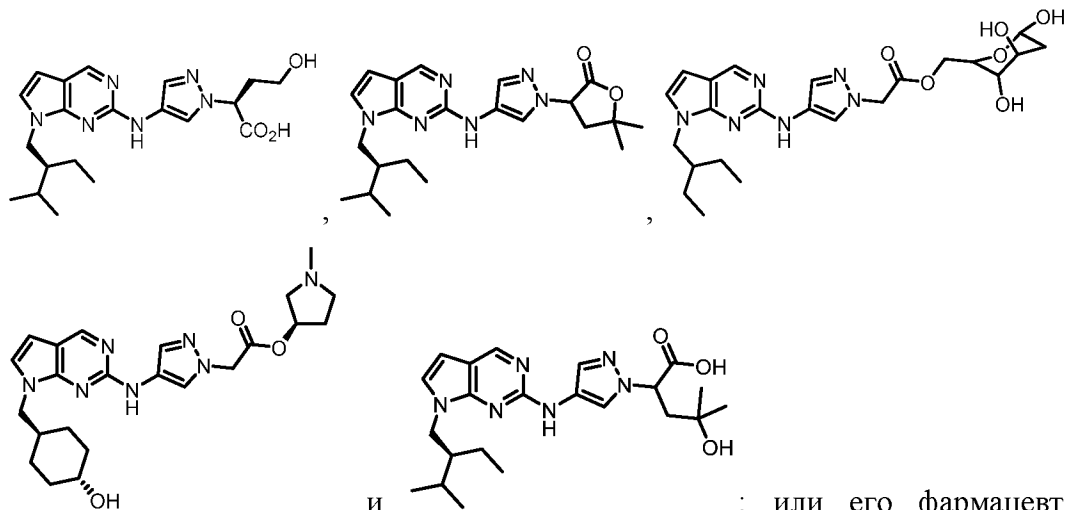
[00137] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение, выбранное из:





; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[00138] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено соединение, выбранное из:



и ; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[00139] Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения характеризуются значениями IC_{50} около или менее 50 нМ в анализе JAK/ТҮК2. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения характеризуются значениями IC_{50} около или менее 100 нМ в анализе JAK/ТҮК2. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения характеризуются значениями IC_{50} около 10 нМ или меньше, около 20 нМ или меньше, около 25 нМ или меньше, около 50 нМ или меньше, около 100 нМ или меньше, около 250 нМ или меньше или около 500 нМ или меньше в анализе JAK/ТҮК2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1, но не JAK2, JAK3 и ТҮК2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK2, но не JAK1, JAK3 и ТҮК2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK3, но не JAK1, JAK2 и ТҮК2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют ТҮК2, но не JAK1, JAK2 и JAK3. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1 и JAK2, но не JAK3 и ТҮК2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе

соединения избирательно ингибируют JAK1 и JAK3, но не JAK2 и TYK2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1 и TYK2, но не JAK2 и JAK3. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK2 и JAK3, но не JAK1 и TYK2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK2 и TYK2, но не JAK1 и JAK3. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK3 и TYK2, но не JAK1 и JAK2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1, JAK2 и JAK3, но не TYK2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1, JAK2 и TYK2, но не JAK3. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK1, JAK3 и TYK2, но не JAK2. Согласно другому варианту осуществления представленные в настоящем документе соединения избирательно ингибируют JAK2, JAK3 и TYK2, но не JAK1.

[00140] Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных предусмотрена в настоящем документе. В настоящем описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

[00141] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое(терапевтические) средство(средства) (например, соединение формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV)) находится(находятся) в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления любое вышеописанное соединение является подходящим для любых способа или композиции, описанных в настоящем документе.

Дополнительные формы раскрытых в настоящем документе соединений

Изомеры

[00142] Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения имеют одну или более двойных связей. Представленные в настоящем документе соединения включают все цис-, транс-, син-, анти-, «entgegen» (*E*) и «zusammen» (*Z*) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем документе соединения включают все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем документе формул. В

некоторых ситуациях описанные в настоящем документе соединения имеют один или более хиральных центров, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в настоящем документе соединения включают все диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединения и способы, представленные в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, образующиеся в результате одной стадии получения, объединения или взаимного превращения, являются пригодными для описанных в настоящем документе применений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления реакции рацемической смеси соединения с оптически активным средством для оптического расщепления с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительны диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, показатели растворимости, реактивность и т. д.), и их разделяют с учетом этих различий. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, с помощью методик разделения/расщепления на основе различий растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе со средством для оптического расщепления любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00143] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в их меченных изотопами формах. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными таковым, упоминаемым

в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в описанные в настоящем документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{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 документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольват, гидраты или производные, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные меченные изотопами соединения, например, таковые, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Такие изотопы как тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными в виду их простоты получения и выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или сниженные требования в отношении дозировки. Согласно некоторым вариантам осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

[00144] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения метят с помощью других средств, включая без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00146] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения имеют кислые или основные группы и, следовательно, вступают в реакции с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно

некоторым вариантам осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки описанных в настоящем документе соединений или путем отдельного осуществления реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения соли, образующейся таким образом.

Сольваты

[00147] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде сольватов. Согласно некоторым вариантам осуществления представлены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Также в настоящем документе описаны способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00148] Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя, и, согласно некоторым вариантам осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. д. Образуются гидраты, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений обычно получают, или они образуются, в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Исключительно в качестве примера, гидраты описанных в настоящем документе соединений обычно получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включая без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения существуют в несольватированной, а также сольватированной формах. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем документе.

Синтез соединений

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления синтез описанных в настоящем документе соединений осуществляют с применением средств, описанных в химической литературе, с применением описанных в настоящем документе способов, или с помощью комбинации указанного. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакций, представленные в настоящем документе, могут варьироваться.

[00150] Согласно другим вариантам осуществления исходные материалы и реагенты, применяемые для синтеза описанных в настоящем документе соединений, синтезируют или получают от коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

[00151] Согласно дополнительным вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения и другие связанные соединения, имеющие разные заместители, синтезируют с применением методик и материалов, описанных в настоящем документе, а также таковых, известных в данной области, как, например, описанных в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry, 4-е издание, (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 4-е издание, тома A и B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, (Wiley 1999) (все из которых включены в настоящее раскрытие посредством ссылки). Общие способы получения соединения, как раскрыто в настоящем документе, могут быть выведены из реакций, и при этом реакции можно модифицировать путем применения соответствующих реагентов и условий, для введения различных фрагментов, которые можно найти в формулах, представленных в настоящем документе. В качестве руководства можно использовать нижеследующие методы синтеза.

Применение защитных групп

[00152] В случае описанных реакций, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, amino-, имино-, тио- или карбоксильные группы, если они требуются в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы применяют для блокирования некоторых или всех из реакционноспособных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа могла быть удалена с помощью разных средств. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно разных условиях реакции, удовлетворяют требованию дифференциального удаления.

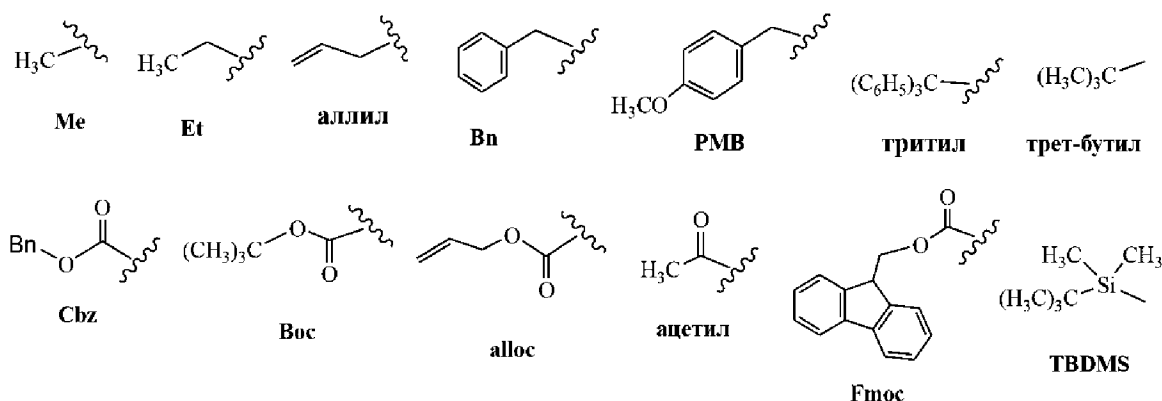
[00153] Защитные группы могут быть удалены с помощью кислоты, основания, восстанавливающих условий (как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условий. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, неустойчивы к действию кислот и могут быть применены для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных группами Cbz, которые можно удалять с помощью гидрогенолиза, и групп Fmoc, которые являются неустойчивыми к действию оснований. Карбоксильные и гидроксильные реакционноспособные фрагменты можно блокировать неустойчивыми к действию оснований группами, такими как, без ограничения, метил, этил и ацетил, в

присутствии аминов, блокированных неустойчивыми к действию кислот группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются устойчивыми к действию как кислот, так и оснований, но при этом их можно удалять путем гидролиза.

[00154] Карбоксильные и гидроксильные реакционноспособные фрагменты также можно блокировать защитными группами, которые можно удалять путем гидролиза, такими как бензильная группа, тогда как аминогруппы, способные образовывать водородные связи с кислотами, можно блокировать неустойчивыми к действию оснований группами, такими как Fmoc. Карбоксильные реакционноспособные фрагменты можно защитить путем превращения в простые сложноэфирные соединения, как показано в настоящем документе, что включает превращение в алкиловые сложные эфиры, или они могут быть заблокированы удаляемыми при окислении защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, тогда как сопутствующие аминогруппы могут быть заблокированы неустойчивыми к действию фторидов силкарбаматами.

[00155] Аллильные блокирующие группы являются пригодными в присутствии удаляемых с помощью кислот и оснований защитных групп, поскольку первые являются стабильными и впоследствии могут быть удалены с помощью металлических или пи-кислотных катализаторов. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты можно снять защиту с помощью Pd^0 -катализируемой реакции в присутствии неустойчивого к действию кислот трет-бутилкарбамата или неустойчивых к действию оснований аминоксидатных защитных групп. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой можно присоединять соединение или промежуточное соединение. Пока остаток присоединен к смоле, эта функциональная группа блокируется и не может вступать в реакцию. При высвобождении из смолы функциональная группа может вступать в реакцию.

[00156] Как правило, блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из следующего:



[00157] Другие защитные группы, а также подробное описание методик, применяемых для создания защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее раскрытие посредством ссылки).

Способы лечения и предупреждения

[00158] Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой ревматоидный артрит. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой рассеянный склероз.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой псориаз. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой волчанку. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой болезнь Крона. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой язвенный колит. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой анкилозирующий спондилит. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой витилиго. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib), (II'), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, причем заболевание, нарушение или состояние представляет собой атопический дерматит.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00159] Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения с целью лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний. Введение ингибиторов JAK, как описано в настоящем документе, можно осуществлять в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора JAK отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00160] Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят в химически чистом виде. Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21-е издание, Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00161] Соответственно, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение или фармацевтически приемлемую соль, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или вспомогательное вещество(вспомогательные вещества)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не оказывает неблагоприятного воздействия на реципиента (т. е. субъекта), получающего композицию.

[00162] Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и

фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

[00164] Согласно определенным вариантам осуществления соединение, как описано в настоящем документе, является практически чистым, в том отношении, что оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза.

[00165] Эти составы включают таковые, подходящие для перорального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

[00166] Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает одно или более из раскрытых соединений, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент смешивают, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозитория, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения требуемого эффекта в отношении течения или состояния заболевания.

[00167] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для местного введения с целью лечения или предупреждения кожных заболеваний, нарушений или состояний. Под «биологически совместимой формой, подходящей для местного введения» подразумевается форма подлежащего введению ингибитора JAK, в случае которой терапевтические эффекты ингибитора перевешивают любые токсичные эффекты. Введение ингибиторов JAK, как описано в настоящем документе, можно осуществлять в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора JAK отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00168] Местное введение ингибитора JAK можно осуществлять в форме аэрозоля, полутвердой фармацевтической композиции, порошка или раствора. Под термином «полутвердая композиция» подразумевается мазь, крем, бальзам, желеобразные

препараты или другая фармацевтическая композиция аналогичной консистенции, подходящая для нанесения на кожу. Примеры полутвердых композиций приведены 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*, 15-е издание (1975), опубликованной Mack Publishing Company.

[00169] Дermalные или кожные пластыри являются другим способом трансдермальной доставки терапевтических или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Пластыри могут предусматривать усилитель абсорбции, такой как DMSO, для повышения абсорбции соединений. Пластыри могут включать таковые, которые обеспечивают контроль скорости доставки лекарственного средства в кожу. Пластыри могут предусматривать ряд систем дозирования, включая систему резервуаров или монолитную систему соответственно. Конструкция резервуара может, например, иметь четыре слоя: адгезивный слой, который непосредственно контактирует с кожей, контролирующая мембрана, которая осуществляет контроль диффузии молекул лекарственного средства, резервуар с молекулами лекарственного средства и водостойкая основа. Такая конструкция обеспечивает доставку равномерных количеств лекарственного средства в течение определенного периода времени, при этом скорость доставки должна быть меньше, чем предел насыщения для различных типов кожи. Монолитная конструкция, например, обычно имеет только три слоя: адгезивный слой, полимерная матрица, содержащая соединение, и водонепроницаемая основа. Такая конструкция обеспечивает доставку насыщающего количества лекарственного средства в кожу. Таким образом, доставка регулируется кожей. Когда количество лекарственного средства в пластыре уменьшается до уровня ниже насыщения, скорость доставки падает.

[00170] Согласно одному варианту осуществления композиция для местного применения, например, может иметь форму гидрогеля на основе полиакриловой кислоты или полиакриламида; мази, например, с полиэтиленгликолем (PEG) в качестве носителя, как стандартная мазь DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); или эмульсии, в частности, микроэмульсии типа «вода в масле» или «масло в воде», необязательно с добавлением липосом. Подходящие ускорители проникновения (вещества-носители) включают сульфоксидные производные, такие как диметилсульфоксид (DMSO) или децилметилсульфоксид (децил-MSO), и Transcutol (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля) или циклодекстрин; а также пирролидоны, например, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту или биоразлагаемый N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон и его сложные эфиры с жирными кислотами; производные мочевины, такие как додецилмочевина, 1,3-дидодецилмочевина и 1,3-дифенилмочевина; и

терпены, например, D-лимонен, ментон, α-терпинеол, карвол, лимоненксид или 1,8-цинеол.

[00171] Мази, пасты, кремы и гели также могут содержать вспомогательные вещества, такие как крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентонитовые глины, 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 полиамидный порошок или смеси этих веществ. Растворы на основе нанокристаллических антимикробных металлов можно превратить в аэрозоли или спреи с помощью любого из известных средств, обычно применяемых для изготовления аэрозольных фармацевтических препаратов. В целом, такие способы предусматривают создание повышенного давления или обеспечение средств для создания повышенного давления в контейнере с раствором, обычно с использованием инертного газа-носителя, и пропускание сжатого газа через небольшое отверстие. Спреи дополнительно могут содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00172] Носитель также может содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, стерильности, стабильности, скорости растворения или запаха состава. Композиции против старения кожи также могут дополнительно содержать антиоксиданты, солнцезащитные средства, природные ретиноиды (например, ретинол) и другие добавки, обычно встречающиеся в композициях для ухода за кожей.

[00173] Согласно некоторым вариантам осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другие фармацевтические разбавители, например, вода, с получением твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких композиций до придания им лекарственной формы как гомогенных, подразумевается, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция без труда разделяется на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00174] В случае твердых лекарственных форм для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. д.), заявляемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как виды крахмала, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажняющие вещества, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) вещества, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие вещества, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (8) сорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюлей, согласно некоторым вариантам осуществления композиции содержат буферные средства. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые композиции схожего типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых наполняемых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00175] Согласно некоторым вариантам осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или более второстепенными ингредиентами. Согласно некоторым вариантам осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолят натрия или карбоксиметилцеллюлозы натриевой соли трехмерной), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем аппарате смеси заявляемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже,

капсулы, пилюли и гранулы, подвергают нанесению насечек или получают с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия.

[00176] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к заявляемой композиции, согласно некоторым вариантам осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этиловый эфир угольной кислоты, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, масло семян хлопчатника, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, циклодекстрины, и их смеси.

[00177] Согласно некоторым вариантам осуществления суспензии, в дополнение к заявляемой композиции, содержат суспендирующие средства, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к заявляемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления спреи дополнительно содержат стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00179] Композиции и соединения, раскрытые в настоящем документе, в качестве альтернативы, вводят с помощью аэрозоля. Это обеспечивается путем получения водного аэрозоля, липосом или твердых частиц, содержащих соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления применяют неводную суспензию (например, фтороуглеродный пропеллент). Согласно некоторым вариантам осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму механическое воздействие на средство, которое приводит к разрушению соединений, содержащихся в заявляемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии заявляемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми

носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от конкретной заявляемой композиции, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (варианты Tween, Pluronic или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахароспирты. Аэрозоли обычно получают из изотоничных растворов.

[00180] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат заявляемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые восстанавливают в виде стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением, которые, согласно некоторым вариантам осуществления, содержат антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным плазме крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

[00181] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для нанесения оболочки, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ

[00182] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00183] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим в случае подлежащего лечению (или предупреждению) заболевания. Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будет определена такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают доставку композиции(композиций) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического исхода, такого как более частые случаи полных или частичных ремиссий, или

более длительная выживаемость без рецидивов и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптома. Оптимальные дозы, как правило, определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00184] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех раз, или более, в сутки.

[00185] Введение дозы можно повторять в зависимости от фармакокинетических параметров дозированного состава и применяемого пути введения.

[00186] Особенно предпочтительным является составление композиций в единичной лекарственной форме с целью облегчения введения и обеспечения однородности дозировки. Единичная лекарственная форма в контексте настоящего документа относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозировок для введения подлежащим лечению субъектам-млекопитающим; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификации для единичных лекарственных форм основываются на (a) уникальных характеристиках ингибитора JAK и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничениях, специфичных для области составления такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов, и непосредственно зависят от указанных. Специалист в данной области может легко рассчитать конкретную дозу, например, в соответствии с примерной массой тела или площадью поверхности тела пациента или объемом пространства, которое занимает тело. Дозу также можно рассчитывать в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозировки для лечения, выполняется специалистами в данной области согласно обычной практике. Специалист в данной области может выполнять такие расчеты без излишнего проведения экспериментов с учетом видов активности ингибитора JAK, раскрытого в настоящем документе, с использованием препаратов целевых клеток для анализов. Точные дозировки определяют в сочетании со стандартными исследованиями «доза-ответ». Будет понятно, что фактическое количество вводимой композиции будет определяться практикующим врачом с учетом релевантных обстоятельств, включая подлежащие лечению состояние или состояния, выбор вводимой композиции, возраст, массу и ответ отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный путь введения.

[00187] Токсичность и терапевтическую эффективность таких ингибиторов JAK можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение дозы между токсичными и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются ингибиторы JAK, которые характеризуются большими терапевтическими индексами. Хотя можно применять ингибиторы JAK, которые могут обуславливать токсичные побочные эффекты, следует серьезно подойти к вопросу разработки системы доставки, которая направляет такие ингибиторы к участку пораженной ткани с целью сведения к минимуму потенциального повреждения неинфицированных клеток, и, тем самым, снижения побочных эффектов.

[00188] Данные, полученные на основе анализов с использованием культур клеток и исследований на животных, можно применять при составлении дозировки для применения у людей. Дозировка таких ингибиторов JAK предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах такого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого ингибитора JAK, применяемого в описанном в настоящем документе способе, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена на основе результатов анализов с использованием клеточных культур. Доза может быть составлена с использованием животных моделей для достижения диапазона циркулирующих в плазме крови концентраций, который включает IC₅₀ (т. е. концентрацию ингибитора JAK, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как определено в клеточной культуре. Такую информацию можно применять для более точного определения пригодных доз у людей. Уровни в плазме крови можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Примеры

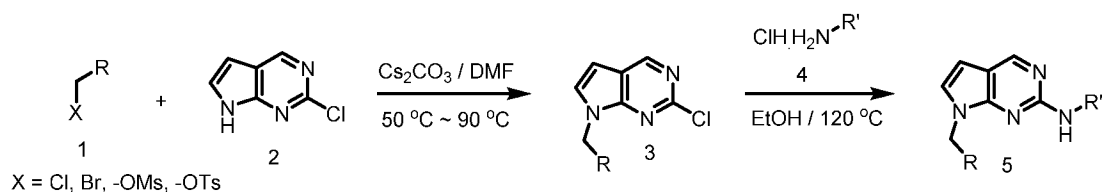
[00189] Нижеследующие ниже примеры предлагаются в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема представленной в настоящем документе формулы изобретения. Все упоминания литературы в настоящих примерах и во всем настоящем описании включены в настоящий документ посредством ссылок для всех юридических целей, которые могут быть достигнуты с их использованием. Исходные материалы и реагенты, применяемые для синтеза описанных в настоящем документе соединений, могут

быть синтезированы или могут быть получены от коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

[00190] В настоящем документе применяются стандартные сокращения и акронимы, определенные в *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A. Другие сокращения и акронимы, применяемые в настоящем документе, являются следующими:

AcOH	уксусная кислота
DMF	диметилформамид
DMP	перйодат Десса-Мартина
dppf	(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
MeOH	метанол
TEA	триэтиламин
rt	комнатная температура

Общая схема синтеза:



Общая процедура

[00191] К раствору **2** (1,0 экв.) в DMF добавляли Cs₂CO₃ (2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут в атмосфере N₂. Затем к реакционной смеси добавляли **1** (1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 50°C-90°C с получением **3**.

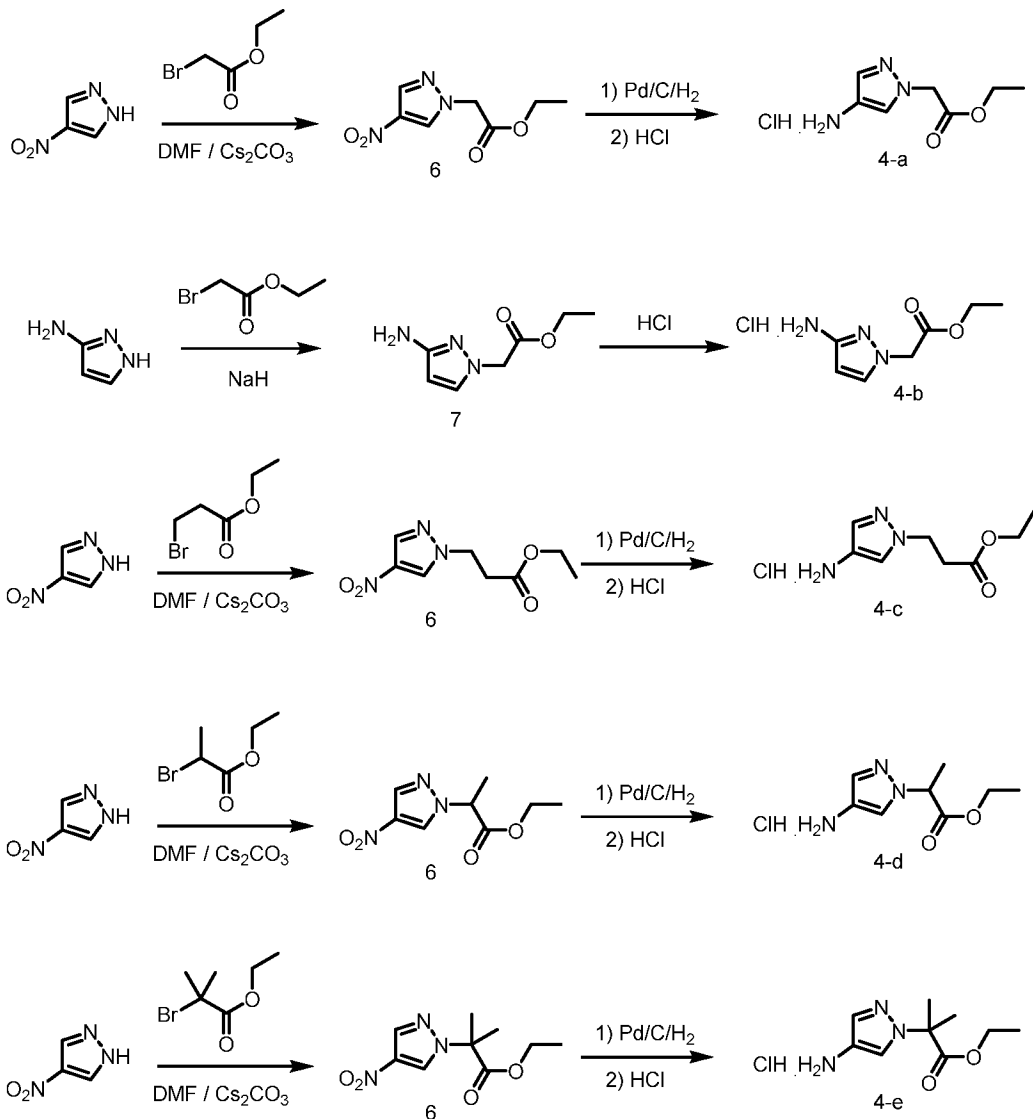
[00192] **3** (1,0 экв.) и **4** (соль HCl, 1,4 экв.) объединяли в сухом EtOH. Смесь нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение периода времени от 20 часов до 48 часов с получением **5**.

Пример А: синтез промежуточного соединения 1



[00193] Спирт растворяли в DCM и пиридине (5 экв.). К раствору добавляли MsCl (1,5 экв.) или TsCl (1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 часов с получением **1**.

Пример В: синтез промежуточных соединений 4-а, 4-б, 4-с, 4-д, 4-е



Синтез 4-а

[00194] К раствору 4-нитропиразола (1,13 г, 1,0 экв.) в сухом DMF (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (8,13 г, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение 30 минут в атмосфере N₂, а затем к реакционной смеси добавляли бромацетат (2 г, 1,2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата и 10 мл гексана. Неорганическое вещество удаляли путем фильтрования. Фильтрат промывали 3 × 30 мл воды и солевого раствора. Неочищенный

продукт очищали на силикагеле ISCO с получением **6** (1,65 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

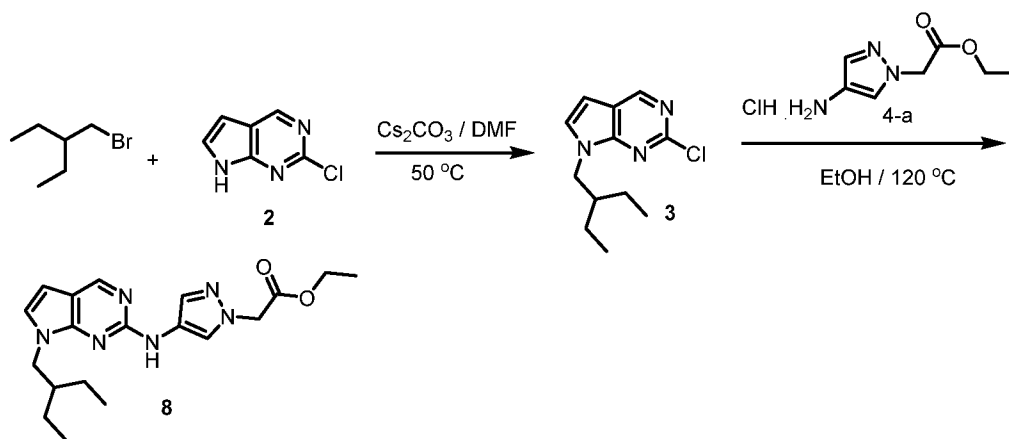
[00195] К раствору промежуточного соединения **6** (1,65 г) в этилацетате (40 мл) добавляли Pd/C (10% Pd на угле, 165 мг). Смесь гидрировали при 30 фунтах/кв. дюйм в течение 2 часов. Катализатор удаляли путем фильтрования. К раствору ацетата добавляли 2N HCl в эфире (10 мл) и перемешивали при RT в течение 5 минут. Удаление растворителя в вакууме дает **4-а** в виде соли HCl.

[00196] **4-с**, **4-д** и **4-е** были получены аналогично тому, как описано для **4-а**.

Синтез промежуточного соединения 4-б

[00197] NaH (60% в минеральном масле, 0,48 г, 1,0 экв.) суспендировали в сухом THF (15 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Раствор 3-аминопиразола (1,0 г, 1,0 экв.) в сухом THF (5 мл) добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. По каплям добавляли бромацетат (2,0 г, 1,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Осадок удаляли путем фильтрования, фильтрат концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением **7** (0,28 г). **7** обрабатывали 2N HCl в эфире с получением **4-б** в виде соли HCl.

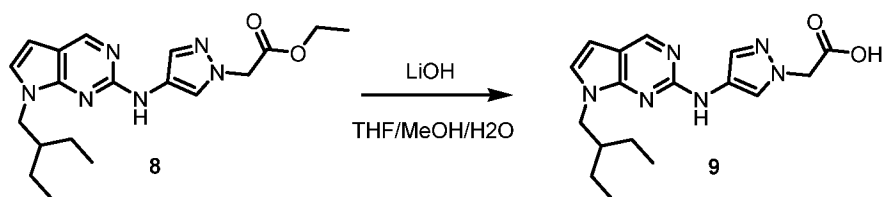
Пример 1: синтез этил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (8)



[00198] К раствору 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**2**) (100 мг, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (530 мг, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут в атмосфере N₂. К реакционной смеси добавляли 3-(бромметил)пентан (162 мг, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 30 мл этилацетата и 10 мл гексана, промывали 3 × 20 мл воды и 30 мл солевого раствора. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением 2-хлор-7-(2-этилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**3**) (139 мг, выход 90%) в виде масла.

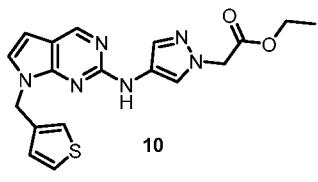
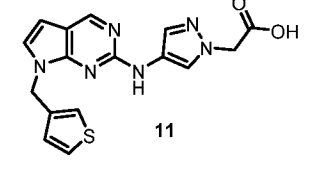
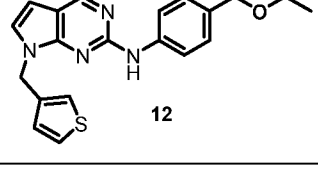
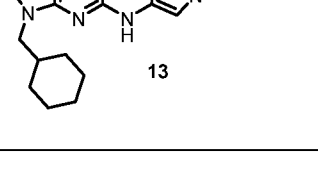
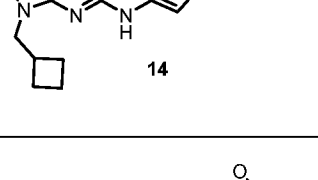
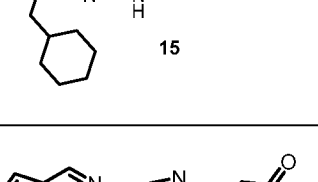
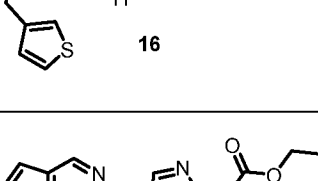
[00199] 2-хлор-7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (**3**) (100 мг, 1,0 экв.) и **4-а** (122 мг, 1,4 экв.) объединяли в сухом EtOH (4 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 28 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали насыщенным NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением этил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (**8**) (75 мг, выход 48%). MS: 371,6 [M+H]⁺.

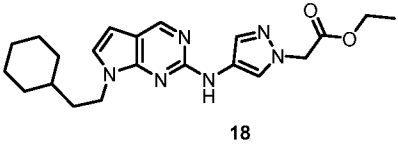
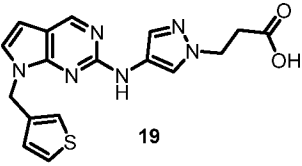
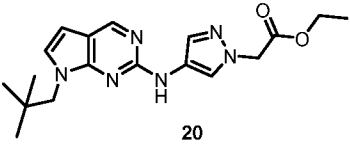
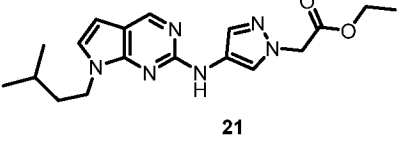
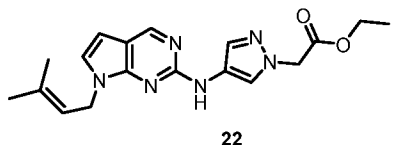
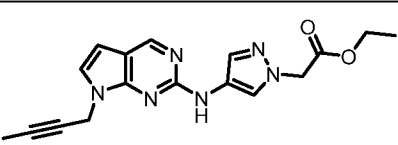
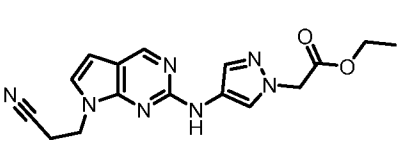
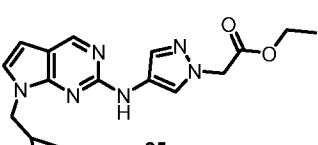
Пример 2: синтез 2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (9)

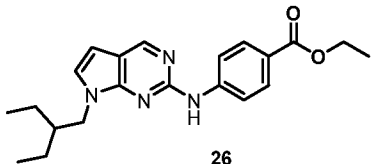
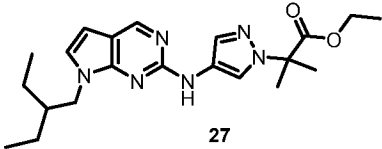
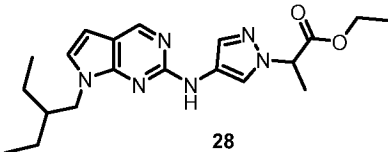
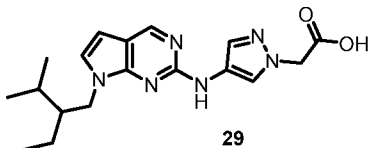
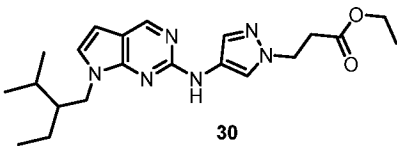
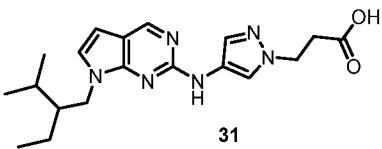


[00200] К раствору **8** (20 мг, 1,0 экв.) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (2,3 мг) в воде (1,5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток обрабатывали 1N HCl до достижения pH 5 с получением 2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (**9**) (14 мг, выход 78%). MS: 343,1 [M+H]⁺.

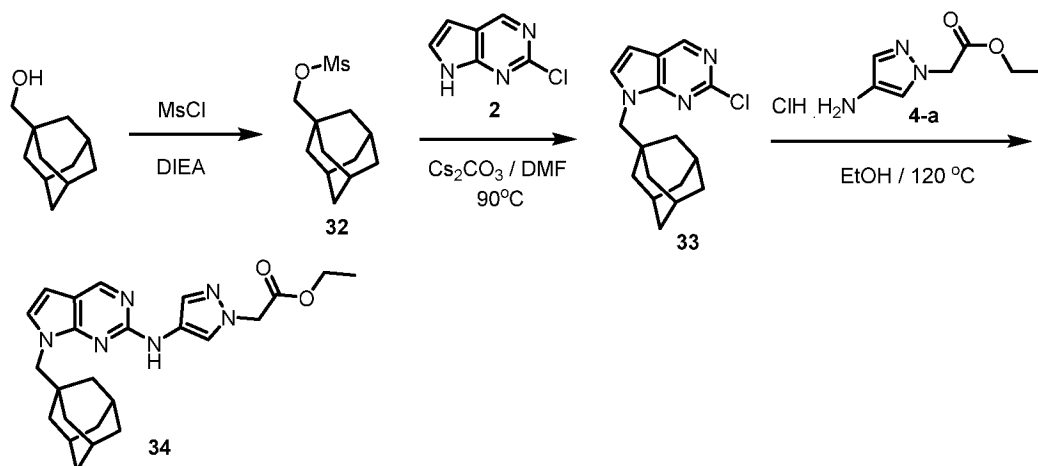
[00201] Соединения **10-33** получали с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 1 или примере 2.

Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
10		Этил-2-(4-((7-(тиофен-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	383,3
11		2-(4-((7-(тиофен-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	355,4
12		Этил-4-((7-(тиофен-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)бензоат	379
13		Этил-2-(4-((7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	383,5
14		Этил-2-(4-((7-(циклобутилметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	355,4
15		2-(4-((7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	355,4
16		Этил-3-(4-((7-(тиофен-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат	397,3
17		Этил-2-(4-((7-(циклопентилметил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	369,1

18		Этил-2-(4-((7-(2-циклогексилэтил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	397,4
19		3-(4-((7-(тиофен-3- илметил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)пропионовая кислота	369,2
20		Этил-2-(4-((7-неопентил- 7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	357,5
21		Этил-2-(4-((7-изопентил- 7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	357,4
22		Этил-2-(4-((7-(3- метилбут-2-ен-1-ил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	355,3
23		Этил-2-(4-((7-(бут-2-ин-1- ил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	339,5
24		Этил-2-(4-((7-(2- цианозтил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	340,6
25		Этил-2-(4-((7-(циклопропилметил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-2- ил)амино)-1Н-пиразол-1- ил)ацетат	341,5

26		Этил-4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)бензоат	367,4
27		Этил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноат	399,5
28		Этил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат	385,4
29		2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	357,4
30		Этил-3-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат	399,2
31		3-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропионовая кислота	371,2

Пример 3: синтез этил-2-(4-((7-(((1s,3s)-адамантан-1-ил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (34)

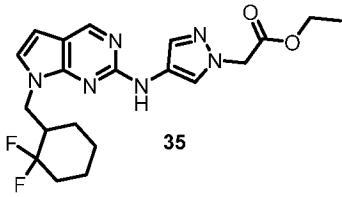
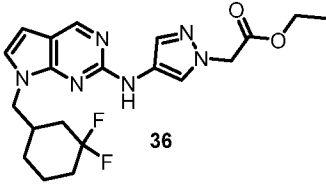
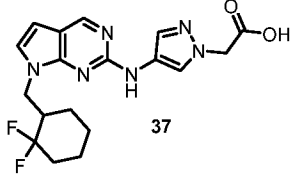
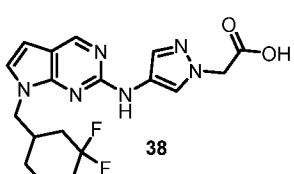
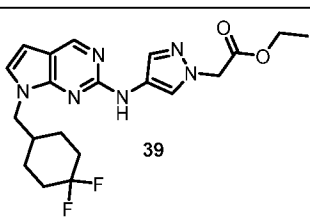
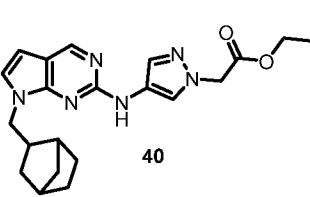
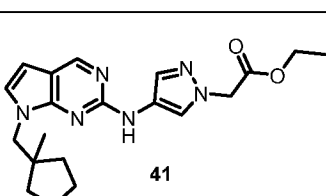


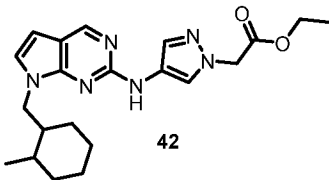
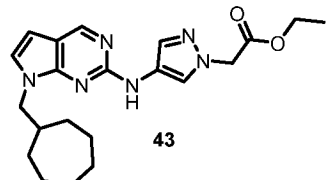
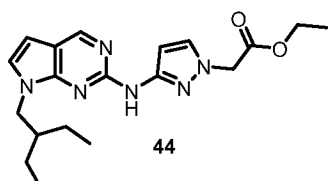
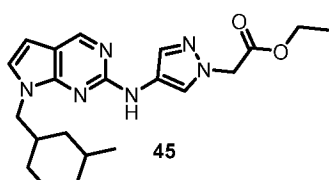
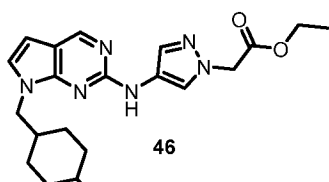
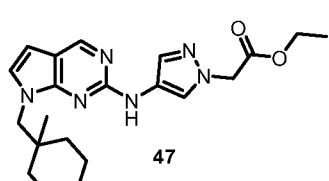
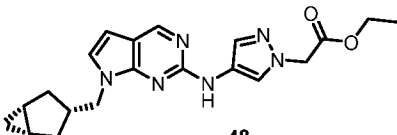
[00202] К раствору 1-(гидроксиметил)адамантина (150 мг, 1,0 экв.) и DIEA (350 мг, 3,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли MsCl (155 мг, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу промывали 1N HCl и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением адамантина метансульфоната (**34**) (216 мг, выход 98%), который применяли без дополнительной очистки.

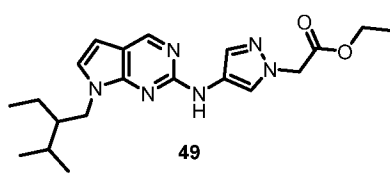
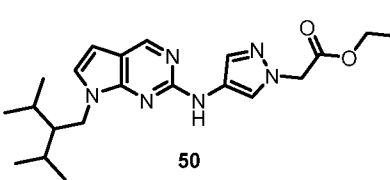
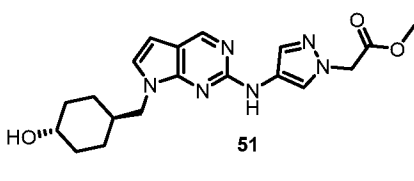
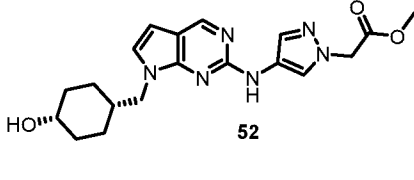
[00203] Адамантина метансульфонат (**34**) (200 мг, 1,5 экв.), **2** (84 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (670 мг, 2,5 экв.) объединяли в сухом DMF (12 мл). Смесь нагревали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 15 часов. В результате выделения продукта реакции и очистки на силикагеле получали адамантин-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (**35**) (163 мг, выход 66%).

[00204] Адамантин-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (**35**) (150 мг, 1,0 экв.) и **4-a** (155 мг, 1,5 экв.) объединяли в сухом EtOH (8 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 20 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали насыщенным NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением этил-2-(4-((7-(((1s,3s)-адамантан-1-ил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (**36**) (112 мг, выход 52%). MS: 435,6 [M+H]⁺.

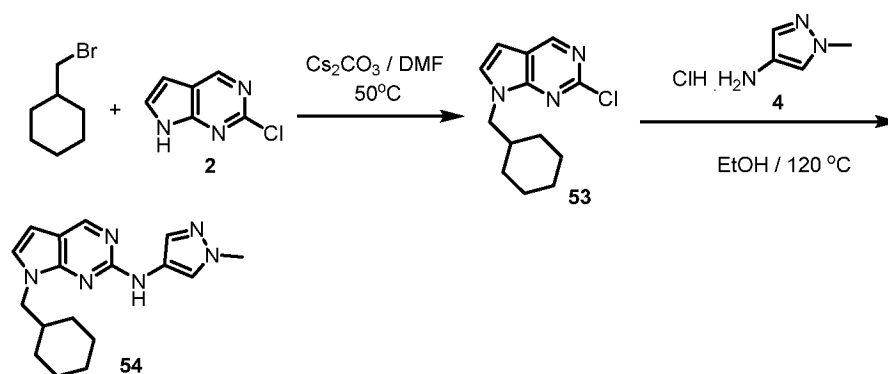
[00205] Соединения **35-52** получали с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 3 или примере 2.

Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
35		Этил-2-(4-((7-((2,2-дифторциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	419,5
36		Этил-2-(4-((7-((3,3-дифторциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	419,2
37		2-(4-((7-((2,2-дифторциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	391,5
38		2-(4-((7-((3,3-дифторциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	391
39		Этил-2-(4-((7-((4,4-дифторциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	419,6
40		Этил-2-(4-((7-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илметил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	395
41		Этил-2-(4-((7-((1-метилциклопентил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	383,4

42		Этил-2-(4-((7-((2-метилциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	397,5
43		Этил-2-(4-((7-(циклогептилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	397,1
44		Этил-2-(3-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	371,5
45		Этил-2-(4-((7-((3-метилциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	397,4
46		Этил-2-(4-((7-((4-метилциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	397
47		Этил-2-(4-((7-((1-метилциклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	397,2
48		Этил-2-(4-((7-(((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	381,5

49		Этил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	385,4
50		Этил-2-(4-((7-(2-изопропил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	399,3
51		Этил-2-(4-((7-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-гидроксициклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	399,4
52		Этил-2-(4-((7-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-гидроксициклогексил)метил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	399,1

Пример 4: синтез 7-(циклогексилметил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-амина (54)

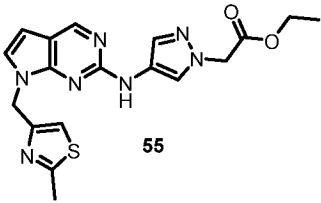
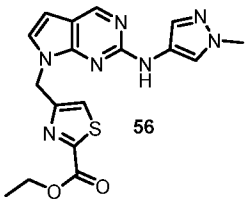
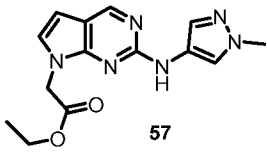
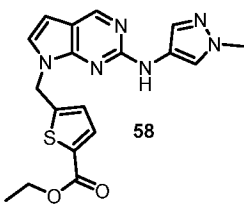


[00206] 2 (60 мг, 1,0 экв.), (бромметил)циклогексан (104 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (318 мг, 2,5 экв.) объединяли в сухом DMF (10 мл). Смесь нагревали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 15 часов. В результате выделения продукта реакции и очистки на силикагеле получали 2-хлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (53) (90 мг, выход 92%).

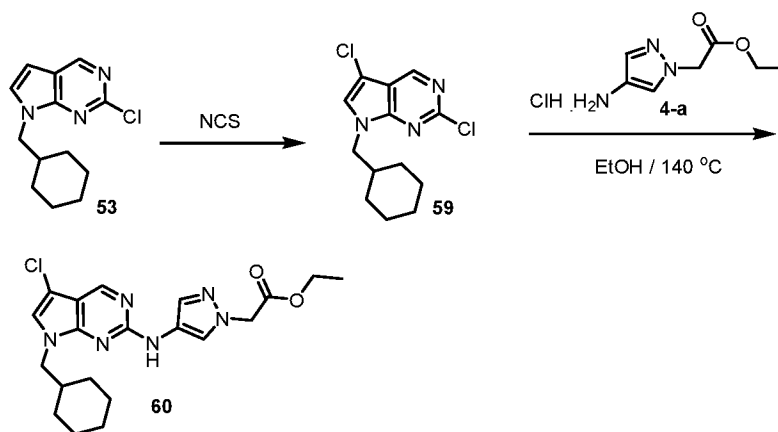
[00207] 2-Хлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (53) (90 мг, 1,0 экв.) и 4 (72 мг, 1,5 экв.) объединяли в сухом EtOH (5 мл). Полученную в результате

смесь нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 20 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали насыщенным NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением 7-(циклогексилметил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амина (**54**) (60 мг, выход 54%). MS: 311,5 [M+H]⁺.

[00208] Соединения **55-58** получали с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 4.

Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
55		Этил-2-(4-((7-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	398,4
56		Этил-4-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)тиазол-2-карбоксилат	384,3
57		Этил-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетат	301,3
58		Этил-5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)тиофен-2-карбоксилат	369,2

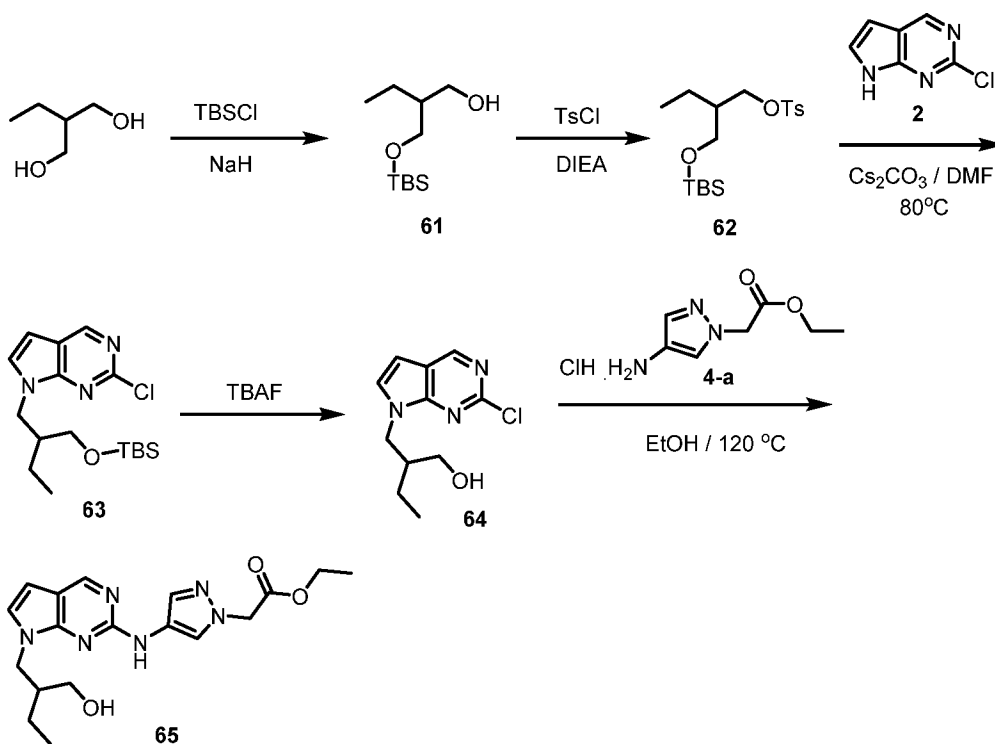
Пример 5: синтез этил-2-(4-((5-хлор-7-(циклогексилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (60**)**



[00209] К раствору 2-хлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (**53**) (100 мг, 1,0 экв.) в сухом THF (8 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (64 мг, 1,2 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Неочищенную смесь очищали на ISCO с получением 2,5-дихлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (**59**) (82 мг, выход 73%).

[00210] 2,5-Дихлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (**59**) (40 мг, 1,0 экв.) и **4-а** (43 мг, 1,5 экв.) объединяли в сухом EtOH (3 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 140°C в СВЧ-реакторе в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали насыщенным NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением этил-2-(4-((5-хлор-7-(циклогексилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (**60**) (22 мг, выход 38%). MS: 417,1 [M+H]⁺.

Пример 6: синтез этил-2-(4-((7-(2-(гидроксиметил)бутил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (65**)**



[00211] К суспензии NaH (60%, 170 мг, 1,0 экв.) в сухом THF (10 мл) по каплям добавляли 2-этилпропан-1,3-диол (500 мг, 1,0 экв.) в сухом THF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (640 мг, 1,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутан-1-ола (**61**) (995 мг, выход 95%).

[00212] К раствору 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутан-1-ола (**61**) (500 мг, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (3,0 экв.), а затем TsCl (660 мг, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали 1N HCl и соевым раствором. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутил-4-метилбензолсульфоната (**62**) (546 мг, выход 64%).

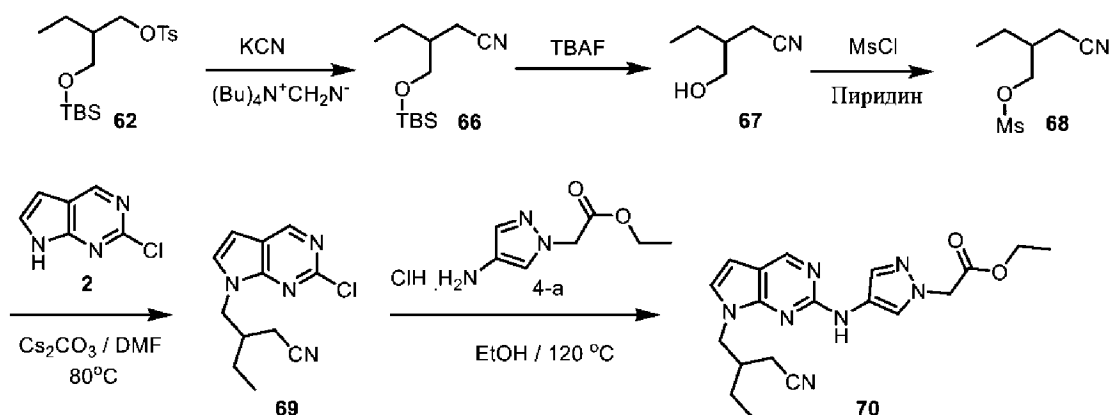
[00213] 2-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутил-4-метилбензолсульфонат (**62**) (200 мг, 1,5 экв.), **2** (55 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (300 мг, 2,5 экв.) объединяли в сухом DMF (8 мл). Смесь нагревали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 15 часов. В результате выделения продукта реакции и очистки на силикагеле получали 7-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутил)-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (**63**) (99 мг, выход 78%).

[00214] К раствору 7-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутил)-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**63**) (99 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор TBAF (1N в

THF, 2,8 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли 30 мл этилацетата, промывали насыщенным NH_4Cl и соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 2-((2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)бутан-1-ола (**64**) (60 мг, выход 90%).

[00215] 2-((2-Хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)бутан-1-ол (**64**) (60 мг, 1,0 экв.) и **4-а** (73 мг, 1,4 экв.) объединяли в сухом EtOH (3 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 140°C в СВЧ-реакторе в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали насыщенным NaHCO_3 . Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением этил-2-(4-((7-(2-(гидроксиметил)бутил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (**65**) (57 мг, выход 61%). MS: 387,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7: синтез этил-2-(4-((7-(2-(цианометил)бутил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (70**)**



[00216] 2-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бутил-4-метилбензолсульфонат (**62**) (500 мг, 1,0 экв.), KCN (175 мг, 2,0 экв.) и $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{CN}^-$ (20 мг) объединяли в сухом CH_3CN (30 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 90°C в запаянной трубке в течение 24 часов. CH_3CN удаляли в вакууме и остаток очищали непосредственно на колонке с силикагелем с получением 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пентаннитрила (**66**) (210 мг, выход 69%).

[00217] 3-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пентаннитрил (**66**) (210 мг) в THF (10 мл) обрабатывали 1N TBAF (10 экв.) при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 3-(гидроксиметил)пентаннитрила (**67**) (74 мг, выход 70%).

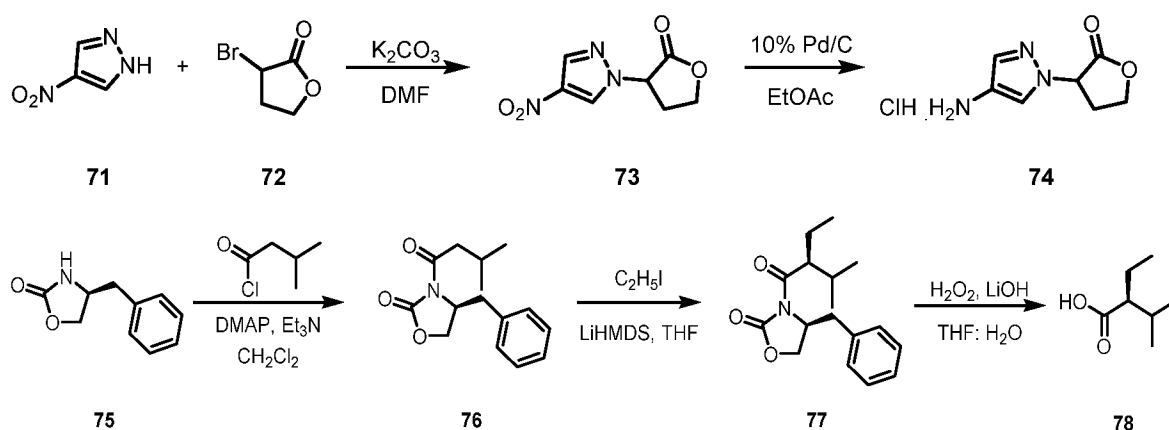
[00218] К раствору 3-(гидроксиметил)пентаннитрила (**67**) (70 мг, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DIEA (2,5 экв.). Смесь охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли

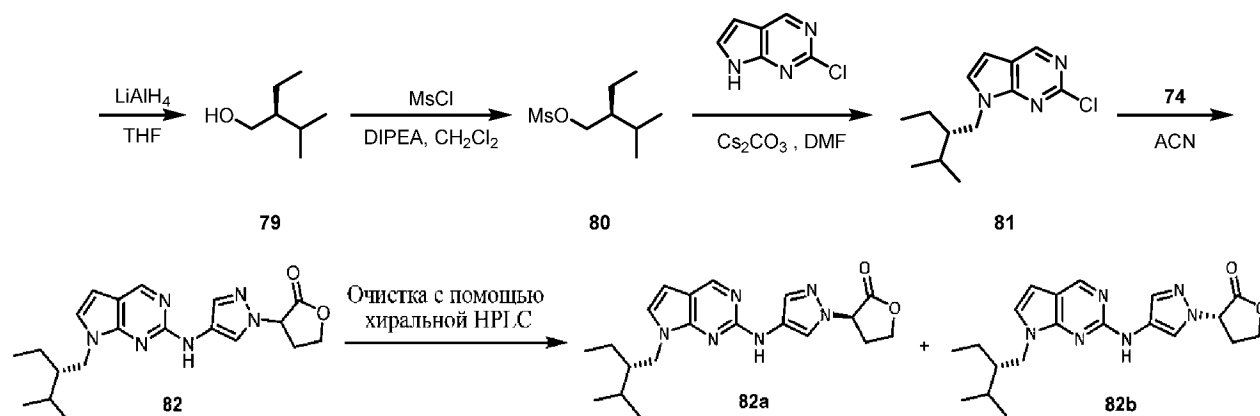
MsCl (1,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 1N HCl. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(цианометил)бутилметансульфоната (**68**) (109 мг, выход 92%).

[00219] 2-(Цианометил)бутилметансульфонат (**68**) (108 мг, 1,2 экв.), **2** (98 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (390 мг, 2,5 экв.) объединяли в сухом DMF (8 мл). Смесь нагревали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 15 часов. В результате выделения продукта реакции и очистки на силикагеле получали 3-((2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пентаннитрил (**69**) (87 мг, выход 74%).

[00220] 3-((2-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пентаннитрил (**69**) (70 мг, 1,0 экв.) и **4-а** (87 мг, 1,5 экв.) объединяли в сухом EtOH (5 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 140°C в СВЧ-реакторе в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем ISCO с получением этил-2-(4-((7-(2-(цианометил)бутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (**70**) (71 мг, выход 66%).

Пример 8: синтез 3-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3Н)-она (82), (R)-3-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3Н)-она (82a) и (S)-3-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3Н)-она (82b)





[00221] К перемешиваемому раствору 4-нитро-1H-пиразола **71** (65 г, 0,57 моль) в DMF (650 мл) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляли карбонат калия (1,58 г, 1,15 моль) и 3-бромдигидрофуран-2(3H)-он **72** (93,76 г, 0,57 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (2 л) и н-гексаном (650 мл). Реакционную смесь фильтровали и промывали EtOAc (800 мл). Органический экстракт промывали водой (3 × 1 л) и солевым раствором (1 л). Органический раствор сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали 3% EtOAc/гексаном (500 мл) с получением твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-дигидрофуран-2(3H)-она **73** (80 г, 70%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 5,66 (t, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,05-2,59 (m, 2H).

[00222] К перемешиваемому раствору 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-дигидрофуран-2(3H)-она **73** (110 г, 558,37 моль) в EtOAc (1,1 л) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (22 г, 50% по сырой массе). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в водородной атмосфере (55 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку, промывали CH₂Cl₂ (2 × 100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. К вышеупомянутому амину в CH₂Cl₂ (1,23 л) при 0°C добавляли HCl (492 мл, 2,0*N* в Et₂O). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли гексан (1,64 л). Смесь перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в высоком вакууме с получением 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-дигидрофуран-2(3H)-она гидрохлорида **74** (82 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,14 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,27 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 1H), 3,91 (brs, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H).

[00223] К перемешиваемому раствору (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она **75** (300 г, 1,69 моль) в CH_2Cl_2 (2,1 л) в инертной атмосфере добавляли 4-диметиламинопиридин (20,6 г, 0,16 моль), триэтиламин (256,7 г, 2,54 моль), а затем раствор 3-метилбутаноилхлорида (224,4 г, 1,86 моль) в CH_2Cl_2 (900 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 л) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 1 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия (1,0 л), водой (1,0 л), 2,0*N* водн. раствором HCl (1 л) и соевым раствором (1 л). Органический раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в *n*-гексане (1,5 л), охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением (*S*)-4-бензил-3-(3-метилбутаноил)-оксазолидин-2-она **76** (402 г, 1,54 моль, 91%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,37-7,16 (m, 5H), 4,74-4,57 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,17 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 6H).

[00224] К перемешиваемому раствору LiHMDS (1,724 мл, 1,14 моль) в THF (2,1 л) в инертной атмосфере частями на протяжении 20 мин при -78°C добавляли (*S*)-4-бензил-3-(3-метилбутаноил)-оксазолидин-2-он **76** (300 г, 1,14 моль) в THF (900 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли йодистый этил (712,6 г, 4,59 моль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C, а затем перемешивали при около -5°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором хлорида аммония (3 л) и экстрагировали EtOAc (2 × 1 л). Объединенные органические экстракты промывали 1,0 М водн. раствором HCl (500 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Органический раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 2% EtOAc/гексан) с получением (*S*)-4-бензил-3-((*S*)-2-этил-3-метилбутаноил)-оксазолидин-2-она **77** (120 г, 36%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34-7,18 (m, 5H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,15 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Гц, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 13,4, 3,4$ Гц, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 9H).

[00225] К перемешиваемому раствору (*S*)-4-бензил-3-((*S*)-2-этил-3-метилбутаноил)-оксазолидин-2-она **77** (98 г, 0,33 моль) в THF (1,5 л) и воде (400 мл) в инертной атмосфере добавляли 30% водн. H_2O_2 (225 мл) и моногидрат гидроокиси лития (28 г, 0,67 моль) в 200 мл воды при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 2,0 М водн. раствором Na_2SO_3 (800 мл) при 0°C и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали 2,0 М водн. раствором NaOH до $\text{pH} \sim 12-13$ и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-этил-3-метилбутановой кислоты **78** (44 г, неочищенный) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,23-10,31 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 9H).

[00226] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-этил-3-метилбутановой кислоты **78** (44 г, 0,33 моль) в THF (1,5 л) в инертной атмосфере добавляли алюмогидрид лития (1,01 л, 1,01 моль, 1,0 М в THF) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 2,0N водн. раствором HCl до $\text{pH} \sim 1$ и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×1 л). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-этил-3-метилбутан-1-ола **79** (38 г, неочищенный) в виде бесцветного сиропа, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3,66-3,54 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 3H), 0,94-0,88 (m, 9H).

[00227] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-этил-3-метилбутан-1-ола **79** (38 г, 0,32 моль) в CH_2Cl_2 (400 мл) в инертной атмосфере добавляли диизопропилэтиламин (126,77 г, 0,98 моль) и метансульфонилхлорид (56 г, 0,50 моль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 1,0N раствором HCl (2×300 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×1 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-этил-3-метилбутилметансульфоната **80** (63 г, неочищенный) в виде бледно-желтого сиропа.

[00228] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-этил-3-метилбутилметансульфоната **80** (63 г, 0,32 моль) в DMF (1,3 л) в инертной атмосфере добавляли карбонат цезия (263 г, 0,81 моль) и 2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (49,68 г, 0,32 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc /гексан) с получением (*S*)-2-хлор-7-(2-этил-3-метилбутил)-7*H*-пирроло[2,3-

d]пиримидина **81** (52 г, 64%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,24-4,07 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 1H), 1,44-1,27 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H).

[00229] К перемешиваемому раствору (*S*)-2-хлор-7-(2-этил-3-метилбутил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина **81** (10 г, 39,84 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) в инертной атмосфере добавляли 3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-дигидрофуран-2-(3*H*)-она гидрохлорид **74** (12,13 г, 59,76 ммоль) и йодид натрия (593 мг, 3,98 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 18 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали летучие вещества при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 60% EtOH/гексаны) с получением 3-((7-((*S*)-2-этил-3-метилбутил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)-дигидрофуран-2(3*H*)-она **82** (6,0 г, 40%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,45 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS: 383,3 (M+H)⁺.

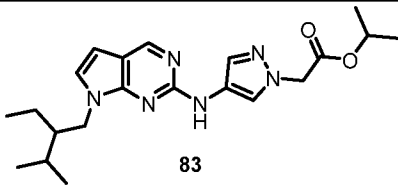
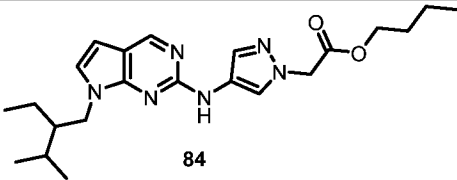
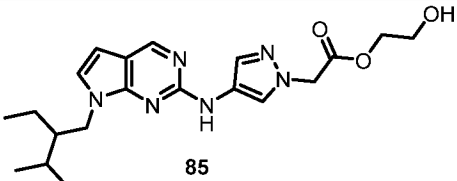
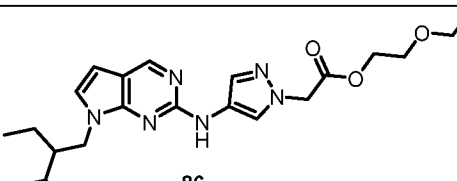
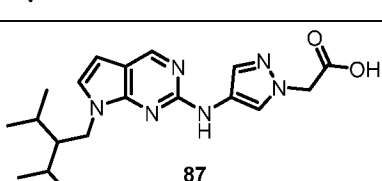
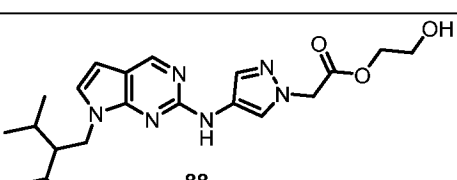
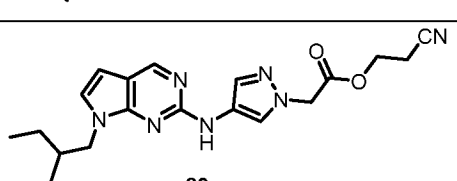
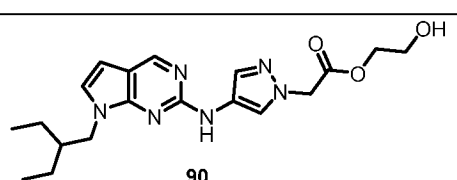
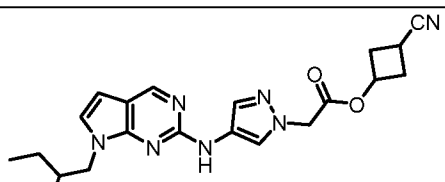
[00230] В результате очистки с помощью хиральной HPLC 40 г **82** получали 15 г **82a** и 15 г **82b**.

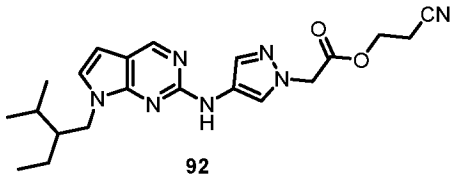
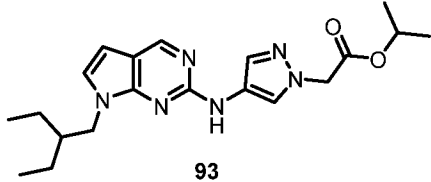
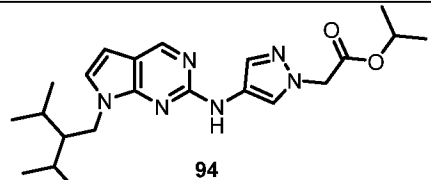
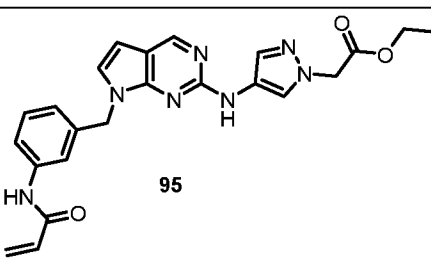
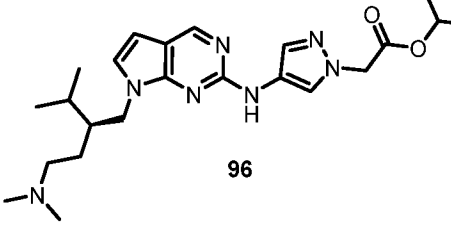
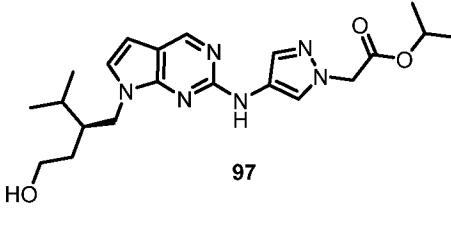
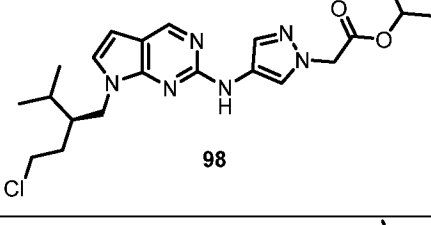
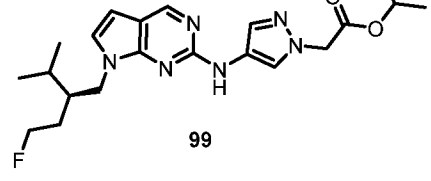
82a: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,45 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS: 383,3 (M+H)⁺; хиральная HPLC (чистота): 100% (колонка; Chiralpak IC-3 (150 $\times$ 4,6 мм, 3,5 мкм); RT 16,49 мин; подвижная фаза: н-гептан; EtOAc; MTBE (60: 35: 5); скорость потока: 0,7 мл/мин).

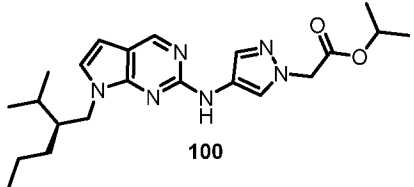
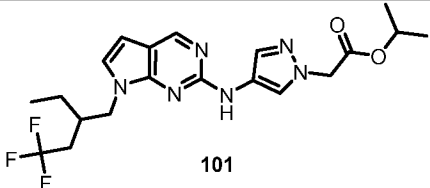
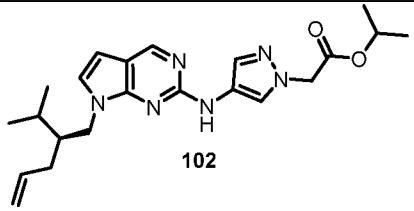
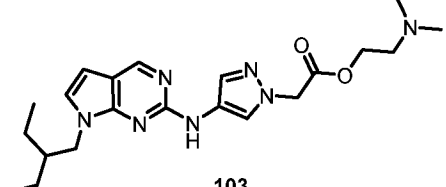
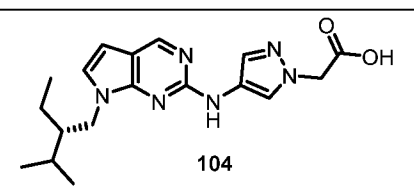
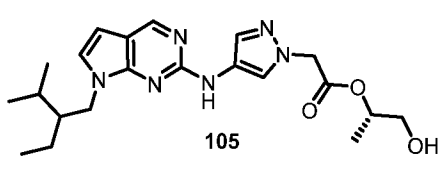
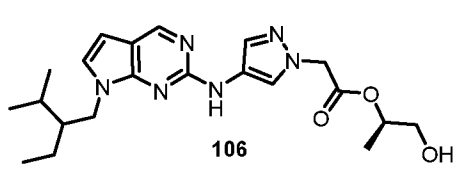
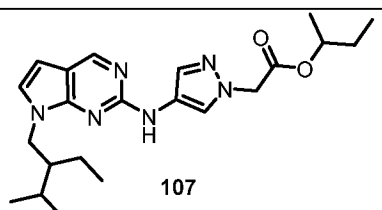
82b: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,45 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS: 383,3 (M+H)⁺; хиральная HPLC (чистота): 100% (колонка; Chiralpak IC-3 (150 $\times$ 4,6 мм, 3,5 мкм);

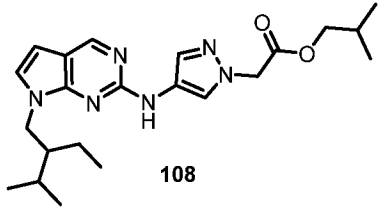
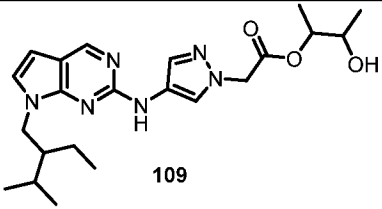
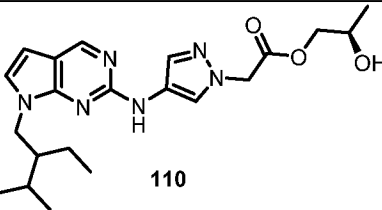
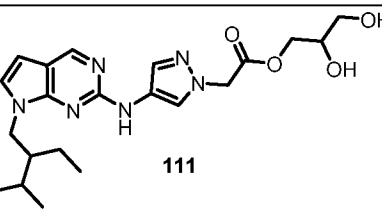
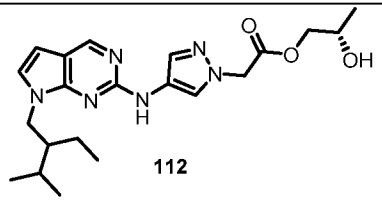
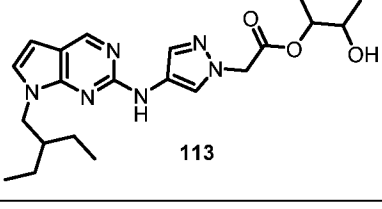
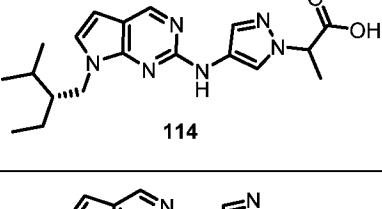
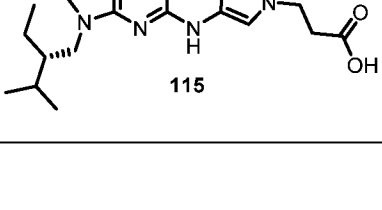
RT 19,03 мин; подвижная фаза: н-гептан; EtOAc; MTBE (60: 35: 5); скорость потока: 0,7 мл/мин).

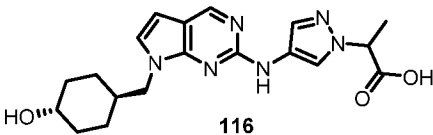
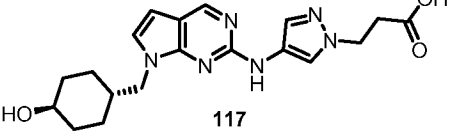
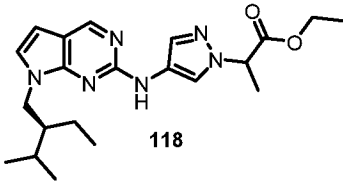
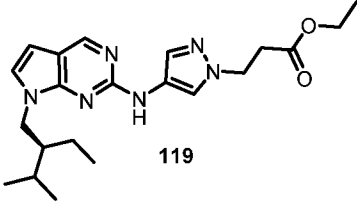
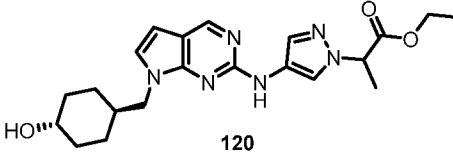
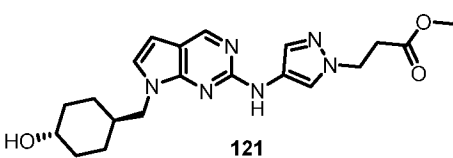
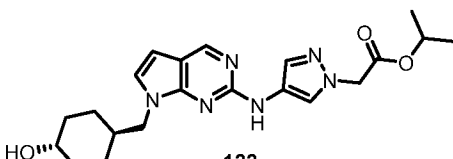
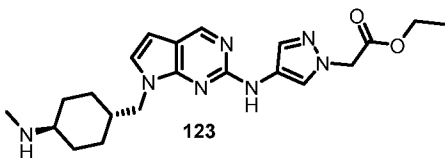
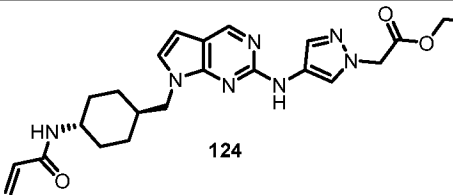
[00231] Соединения **83-147** получали с помощью процедур, подобных таковым, описанным в предыдущих примерах.

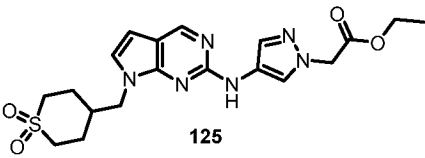
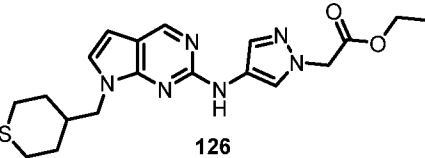
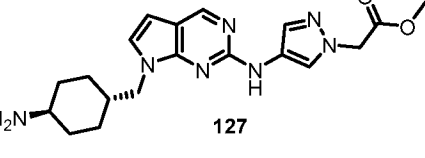
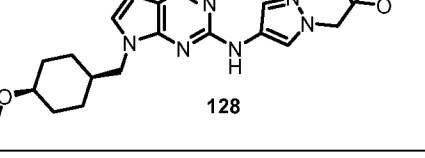
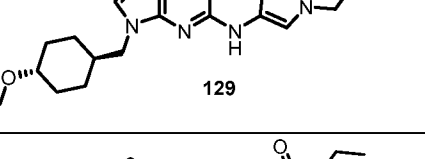
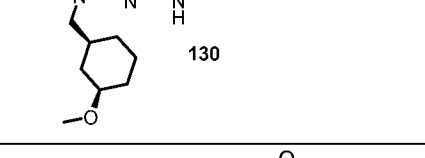
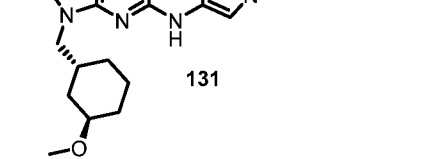
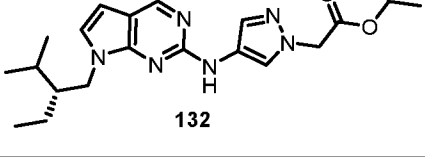
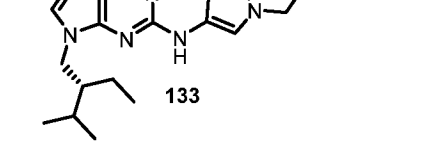
Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
83		Изопропил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	399,2
84		Бутил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,5
85		2-Гидроксиэтил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	401,2
86		2-Этоксизтил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	429,1
87		2-(4-((7-(2-Изопропил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	371,2
88		2-Гидроксиэтил-2-(4-((7-(2-изопропил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,2
89		2-Цианоэтил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	396,3
90		2-Гидроксиэтил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	387,3
91		3-Цианоциклобутил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	422,1

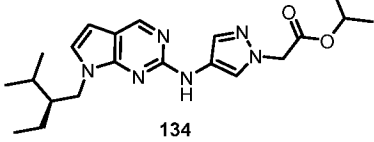
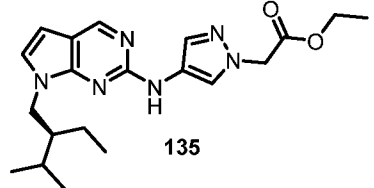
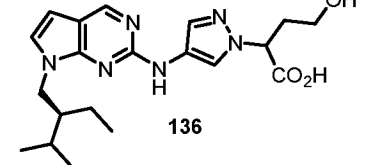
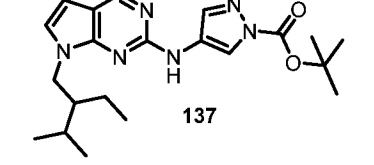
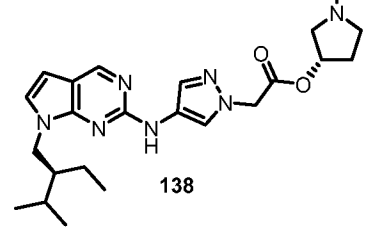
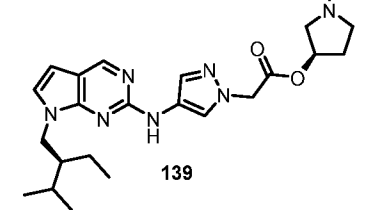
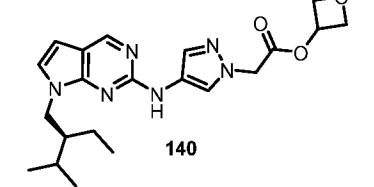
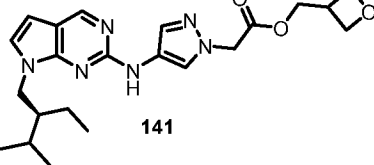
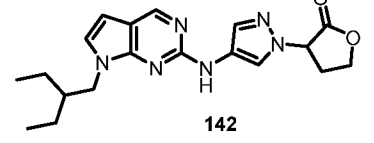
92		2-Цианоэтил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	410,3
93		Изопропил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	385,2
94		Изопропил-2-(4-((7-(2-изопропил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,2
95		Этил-2-(4-((7-(3-акриламидобензил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	446,5
96		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(4-(диметиламино)-2-изопропилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	442,3
97		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(4-гидрокси-2-изопропилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,1
98		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(4-хлор-2-изопропилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	433,3
99		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(4-фтор-2-изопропилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	417,1

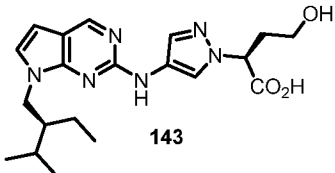
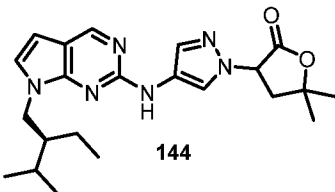
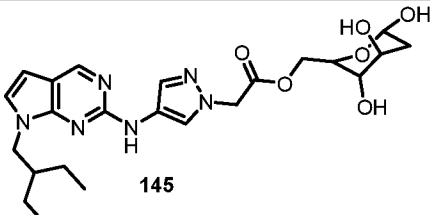
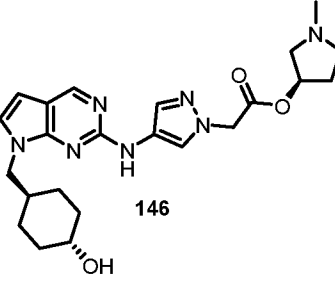
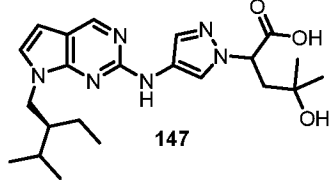
100		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(2-изопропилпентил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,2
101		Изопропил-2-(4-((7-(2-этил-4,4,4-трифторбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	439,3
102		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(2-изопропилпент-4-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	411,2
103		2-(Диметиламино)этил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	414,5
104		(S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота	357,1
105		(S)-1-гидроксипропан-2-ил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,1
106		(R)-1-гидроксипропан-2-ил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,1
107		Втор-бутил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,0

108		Изобутил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,3
109		3-Гидроксибутан-2-ил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	429,1
110		(R)-2-гидроксипропил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,2
111		2,3-Дигидроксипропил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	431,2
112		(S)-2-гидроксипропил-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,2
113		3-Гидроксибутан-2-ил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	415,1
114		2-(4-((7-((R)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропионовая кислота	371,0
115		(S)-3-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропионовая кислота	371,2

116		2-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропионовая кислота	385,2
117		3-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропионовая кислота	385,2
118		Этил-2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат	399,0
119		Этил-(S)-3-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат	399,0
120		Этил-2-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат	413,6
121		Этил-3-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат	413,1
122		Изопропил-2-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	413,0
123		Этил-2-(4-((7-(((1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	412,3
124		Этил-2-(4-((7-(((1R,4R)-4-акриламидоциклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	452,0

125		Этил-2-(4-((7-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	433,3
126		Этил-2-(4-((7-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	401,3
127		Этил-2-(4-((7-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	398,3
128		Этил-2-(4-((7-(((1s,4s)-4-метоксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	413,4
129		Этил-2-(4-((7-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	413,1
130		Этил-2-(4-((7-(((1S,3R)-3-метоксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	413,0
131		Этил-2-(4-((7-(((1R,3R)-3-метоксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	413,5
132		Изопропил-(R)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	399,0
133		Этил-(R)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	385,1

134		Изопропил-(S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	399,1
135		Этил-(S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	385,0
136		2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-4-гидроксипутановая кислота	401,1
137		Трет-бутил-4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-карбоксилат	399,4
138		(S)-1-метилпирролидин-3-ил-2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	440,3
139		(R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	440,5
140		Оксетан-3-ил-(S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	413,4
141		Оксетан-3-илметил-(S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)ацетат	427,4
142		3-(4-((7-(2-Этилбутил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3Н)-он	369,3

143		(S)-2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-4-гидроксibuтановая кислота	400,2
144		3-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он	411,1
145		((3S,4R,6S)-3,4,6-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-2-(4-((7-(2-этилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	488,2
146		(R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-(4-((7-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	454,3
147		2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-4-гидрокси-4-метилвалериановая кислота	429,1

Пример 9: Анализ JAK/TYK2

[00232] Стоковый раствор 10 mM тестового соединения или стоковый раствор 1 mM контрольного соединения (тофацитиниб, руксолитиниб или стауроспорин) в DMSO разводили до 0,4 mM в DMSO. Затем выполняли серию 3-кратных разведений в DMSO с получением 10 разных концентраций соединения. Анализ осуществляли в 384-луночном белом планшете. 0,5 мкл 40х раствора соединения в DMSO в разных концентрациях смешивали с 10 мкл 2х фермента, приготовленного в рабочем буфере (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 0,01% Tween, 1 mM DTT, pH 7,5). Затем добавляли 10 мкл смеси 2х субстрата, приготовленного в рабочем буфере, для начала реакции. Кратковременное центрифугирование выполняли для осаждения всех растворов на дне 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 ниже. Ферментативную реакцию выполняли при 25°C в течение 1-2 часов. 10 мкл реагентов Kinase Glo добавляли для остановки реакции и генерации сигнала люминесценции, которые измеряли с применением Envision. Сигнал люминесценции был обратно пропорционален киназной активности. Реакционная смесь, которая не содержала фермента, служила в качестве отрицательного контроля. Смесь без какого-либо соединения была положительным контролем. Конечная концентрация ферментов и субстратов и время инкубации приведены в таблице ниже.

	[ферм.]	[АТФ]	[субст.]	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

[00233] Значения IC₅₀ показаны в таблице ниже.

Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
8	A	A	A	A	9	A	A	A	A
10	A	A	A	A	11	B	A	A	A
12	NT	NT	B	NT	13	A	A	A	A
14	NT	NT	A	NT	15	A	A	A	A
16	B	A	A	A	17	A	A	A	A
18	D	B	A	A	19	A	A	A	A
20	B	B	A	A	21	A	A	A	A
22	B	A	A	A	23	B	B	A	B
24	C	B	B	B	25	B	B	A	B
26	B	B	B	B	27	A	A	A	A
28	A	A	A	A	29	A	A	A	A
30	A	A	A	A	31	A	A	A	A
34	B	A	A	A	35	A	A	A	A
36	A	A	A	A	37	A	A	A	A
38	A	A	A	A	39	B	B	B	B
40	A	A	A	A	41	A	A	A	A
42	A	A	A	A	43	B	A	A	A
44	C	B	B	B	45	A	A	A	A

Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
46	A	A	A	A	47	A	A	A	A
48	A	A	A	A	49	A	A	A	A
50	A	A	A	A	51	A	A	A	A
52	B	A	A	A	55	B	A	A	B
56	C	C	C	NT	57	C	B	C	NT
58	NT	NT	C	NT	60	NT	NT	A	NT
65	A	A	A	A	70	A	A	A	A
82	A	A	A	A	82A	A	A	A	A
82B	A	A	A	A	83	A	A	A	A
84	A	A	A	A	85	A	A	A	A
86	A	A	A	A	87	A	A	A	A
88	A	A	A	A	89	A	A	A	A
90	A	A	A	A	91	A	A	A	A
92	A	A	A	A	93	A	A	A	A
94	A	A	A	A	95	B	B	B	NT
96	B	B	B	B	97	A	A	A	A
98	A	A	A	A	99	A	A	A	A
100	A	A	A	A	101	A	A	A	A
102	A	A	A	A	103	A	A	A	A
104	A	A	A	A	105	A	A	A	A
106	A	A	A	A	107	A	A	A	A
108	A	A	A	A	109	A	A	A	A
110	A	A	A	A	111	A	A	A	A
112	A	A	A	A	113	A	A	A	A
114	A	A	A	A	115	A	A	A	A
116	A	A	A	A	117	A	A	A	A
118	A	A	A	A	119	A	A	A	A
120	A	A	A	A	121	A	A	A	A
122	A	A	A	A	123	B	A	NT	A
124	B	B	NT	B	125	C	C	NT	B
126	B	A	NT	A	127	A	A	A	A
128	C	B	B	B	129	B	A	A	A

Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	Соединение	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
130	A	A	A	A	131	B	A	A	A
132	A	A	A	A	133	A	A	A	A
134	A	A	A	A	135	A	A	A	A
136	A	A	A	A	137	A	A	A	A
138	A	A	A	A	139	A	A	A	A
140	A	A	A	A	141	A	A	A	A
142	A	A	A	A	143	A	A	A	A
144	A	A	A	A	145	A	A	A	A
146	A	A	A	A	147	A	A	A	A

A: IC₅₀ <100 нМ; B: IC₅₀ ≥100 нМ и < 1 мкМ; C: IC₅₀ ≥1 мкМ и ≤ 10 мкМ; D: IC₅₀ > 10 мкМ; NT = не тестировали

Пример 10: JAK1/JAK3: Стимулируемое IL-2 фосфорилирование STAT5 в РВМС

Анализ

РВМС человека: (Точная биомедицина)

[00234] Разморозить согласно инструкциям. Разморозить замороженные РВМС на водяной бане при 37°C. Перенести суспензию клеток в 9 мл предварительно нагретой полной среды (RPMI+10%FBS+L-Glu+Pen/Strep). Центрифугировать на 400×g в течение 5 мин и промыть клетки 10 мл полной среды. Ресуспендировать осадок для отсчета 3×10⁶ клеток/мл.

Обработка соединением и цитокинами

[00235] Высеять клетки в 96-луночный планшет с лунками с глубоким дном в количестве 80 мкл/лунку в соответствии со схемой нумерации планшета для эксперимента. Добавить 10 мкл (10× конц.) разных концентраций соединений во все лунки, за исключением контролей (нестимулированные) и перемешать содержимое многоканальной пипеткой на 200 мкл. Добавить 10 мкл полной среды RPMI с таким же %DMSO в контроли. Информацию касательно разведения соединений и диапазона разведений см. в Приложении. Инкубировать в инкубаторе с 5% CO₂ в течение 1 часа при 37°C. Добавить 10 мкл (10× конц.) IL-2 (конечная конц. 50 нг/мл) в каждую лунку, за исключением нестимулированных и неокрашенных контролей, и инкубировать в течение еще 20 минут на водяной бане при 37°C.

Фиксация

[00236] Добавить 900 мкл предварительно нагретого 1X раствора для фиксации/лизиса (Приложение) и надлежащим образом перемешать с применением многоканальной пипетки на 1000 мкл; далее инкубировать на водяной бане при 37°C в течение 10 минут. Центрифугировать на 800×g в течение 5 минут, отобрать 900 мкл супернатанта и добавить 1000 мкл свежеприготовленного буфера для промывки или 1× PBS. Центрифугировать на 800×g в течение 5 минут, отобрать 900 мкл супернатанта и ресуспендировать осадок в оставшемся буфере.

Пермеабиллизация

[00237] Открепить осадок осторожным постукиванием и добавить 1000 мкл охлажденного на льду буфера BD Phosflow Perm Buffer III и инкубировать на льду в течение еще 30 минут. Центрифугировать на 800×g в течение 5 минут. Промыть еще два раза 1000 мкл буфера для окрашивания BD, после последней промывки отобрать супернатант, оставив 100 мкл буфера.

Обработка антителами

[00238] Открепить осадок осторожным постукиванием и добавить 100 мкл буфера для окрашивания и 5 мкл pSTAT5_Alex488 (pY701) во все соответствующие лунки и надлежащим образом перемешать с применением многоканальной пипетки на 200 мкл. Инкубировать планшет в течение ночи при 40°C. Добавить 900 мкл буфера для окрашивания BD и центрифугировать на 800×g в течение 5 минут. Промыть один дополнительный раз 1000 мкл буфера. Наконец, ресуспендировать осадок в 300 мкл буфера для окрашивания BD. Перенести клетки в 96-луночный планшет с лунками с V-образным дном и собрать данные о клетках в Beckman Coulter Cytotflex. Сбор данных о клетках на проточном цитометре: Выставить пороговое значение 250. Собрать данные по меньшей мере для 8000-10000 клеток.

Подготовка реагентов

[00239] Полная среда RPMI 1640: Среда RPMI 1640 + 10% FBS.

[00240] Разведение цитокинов: 1) Стоковый раствор IL-2 с концентрацией 100 мкг/мл. Приготовить разведение 0,5 мкг/мл путем добавления 5 мкл стокового раствора в 995 мкл cRPMI. Хранить на льду до применения.

[00241] Приготовление буфера для фиксации/лизиса: Развести 5X буфер для фиксации/лизиса до 1X с применением воды MQ и хранить при 37°C до применения.

[00242] Буфер BD Phosflow perm III: Хранить на льду/в холодильнике.

Разведение соединения

Образец	Конечная концентрация, нМ	10X концентрация	Разведение
1	10000	100000	2 мкл 10 мМ соединения + 198 мкл среды cRPMI
2	3333,3	33333	60 мкл А + 120 мкл среды cRPMI
3	1111,1	11111	60 мкл В + 120 мкл среды cRPMI
4	370,4	3704	60 мкл С + 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

Пример 11: Анализ костимуляции с использованием лизированных клеток цельной крови; JAK2: Анализ стимулированного GM-CSF фосфорилирования STAT5 и стимулированного JAK1/ТYK2 фосфорилирования STAT1

Лизис клеток крови человека с применением буфера для лизиса RBC от absam

[00243] Развести буфер для лизиса RBC до 1X в дистиллированной воде. Добавить 2 мл крови к 38 мл 1X RBC-буфера для лизиса. Инкубировать в течение 15 минут при RT в темноте. Центрифугировать на 300g в течение 5 минут для сбора осадка. При необходимости провести повторный лизис. Ресуспендировать осадок в 5 мл cRPMI.

Обработка соединением и цитокинами

[00244] Добавить аликвоту лизированных клеток крови человека объемом 80 мкл в лунки 96-луночного планшета с лунками с глубоким дном. Добавить 10 мкл (10× конц.) разных концентраций соединений во все лунки, за исключением контролей (неокрашенные и нестимулированные), и перемешать содержимое с помощью многоканальной пипетки на 100 мкл. В контроли добавить 10 мкл среды RPMI. Информацию касательно разведения соединений и диапазона разведений см. в Приложении. Инкубировать на водяной бане или в инкубаторе с CO₂ в течение 1 часа при 37°C. Добавить 10 мкл (10× конц.) смеси цитокинов (GM-CSF и IFN α) (конечная конц. 10 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IFN α) в каждую лунку, за исключением нестимулированных и неокрашенных контролей, и инкубировать в течение еще 20 минут на водяной бане при 37°C.

Лизис и фиксация RBC

[00245] Добавить 900 мкл предварительно нагретого 1X раствора для фиксации/лизиса (Приложение) и надлежащим образом перемешать с применением многоканальной пипетки на 1000 мкл; далее инкубировать на водяной бане при 37°C в течение 10 минут (включая время добавления). Центрифугировать на 800×g в течение 5 минут при 40°C; отобрать 900 мкл супернатанта и добавить 900 мкл 1X PBS. Центрифугировать на 800×g в течение 5 минут при 40°C, отобрать 900 мкл супернатанта. Еще один раз промыть 900 мкл PBS (необязательно) и ресуспендировать осадки в 100 мкл PBS.

Пермеабиллизация

[00246] Открепить осадок осторожным постукиванием и ресуспендировать в 1000 мкл буфера BD Phosflow Perm Buffer III и инкубировать планшет на льду в течение 30 минут. Центрифугировать планшет на 800×g в течение 5 минут при 40°C. Промыть еще два раза 1000 мкл буфера для окрашивания BD Pharmingen.

Обработка антителами

[00247] Открепить осадок осторожным постукиванием. Ресуспендировать осадки в 100 мкл буфера для окрашивания и добавить 5 мкл pSTAT5_AF488 Ab и 5 мкл pSTAT1_PE во все лунки, за исключением неокрашенного контроля, и надлежащим образом перемешать с применением многоканальной пипетки на 200 мкл, инкубировать в течение ночи при 40°C. Добавить 900 мкл буфера для промывки и центрифугировать на 1800 об/мин в течение 3 минут при 40°C. Промыть еще один раз 1000 мкл буфера для окрашивания BD Pharmingen. Наконец, ресуспендировать осадок в 300 мкл буфера для окрашивания BD Pharmingen. Перенести клетки в 96-луночный планшет с лунками с V-образным дном и собрать данные о клетках в Beckman Coulter CytExpert. Сбор данных о клетках на проточном цитометре: Выставить пороговое значение 250, и при этом концентрация клеток не должна превышать 100-500 клеток/мкл. Собрать данные по меньшей мере для 5000-10000 клеток.

Подготовка реагентов

[00248] Полная среда RPMI 1640: Среда RPMI 1640 + 10% FBS.

[00249] Разведение цитокинов: 1) Стоковый раствор GM-CSF с концентрацией 100 мкг/мл. Приготовить промежуточное разведение 1 мкг/мл путем добавления 2 мкл стокового раствора в 198 мкл cRPMI. Далее развести до 100 нг/мл путем добавления 100 мкл промежуточного стокового раствора в 900 мкл cRPMI. 2) Стоковый раствор IFN α с концентрацией 200 мкг/мл. Развести стоковый раствор IFN α 1:200 путем добавления 5 мкл стокового раствора в 1000 мкл рабочего стокового раствора GM-CSF с концентрацией 100 нг/мл, как указано выше, с получением рабочего стокового раствора IFN α в

концентрации 1000 нг/мл и GM-CSF в концентрации 100 нг/мл (10×). Хранить на льду до применения.

[00250] Приготовление буфера для фиксации/лизиса: Развести 5X буфер для фиксации/лизиса до 1X с применением воды MQ и хранить при 37°C до применения.

[00251] Буфер BD Phosflow perm III: Хранить на льду/в холодильнике.

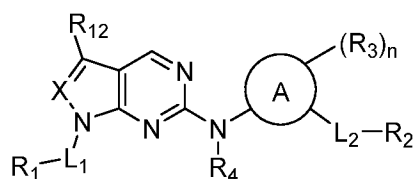
Разведение соединения

Образец	Конечная концентрация, нМ	10× концентрация, нМ	Разведение
1	10000	100000	2 мкл 10 мМ соединения + 198 мкл среды cRPMI
2	3333,3	33333	60 мкл А + 120 мкл среды cRPMI
3	1111,1	11111	60 мкл В + 120 мкл среды cRPMI
4	370,4	3704	60 мкл С + 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

[00252] Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены исключительно в целях иллюстрации, и согласно некоторым вариантам осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в сферу применения настоящего раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



Формула (I');

где:



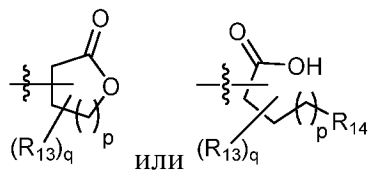
представляет собой фенил или C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

L₂ представляет собой связь, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил, причем C₃-C₉алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил или C₂-C₉гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R₅;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆, (R₁₃)_q или (R₁₃)_q ;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

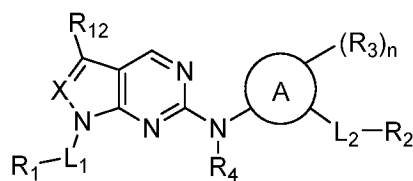
n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

2. Соединение формулы (I):



Формула (I);

где:



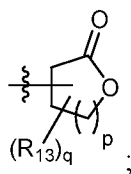
представляет собой фенил или C_2 - C_9 гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N ;

L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

L_2 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, причем C_3 - C_9 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемые соль или

сольват, где  представляет собой фенил.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемые соль или

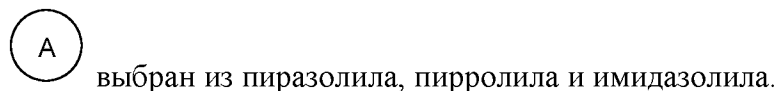
сольват, где  представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо.

5. Соединение по п. 4, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где

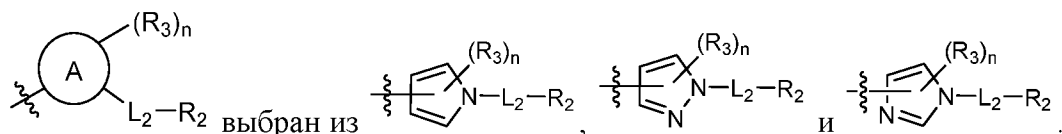
 выбран из оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуранила, тиенила, пирролила,

имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила и триазинила.

6. Соединение по п. 5, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где



7. Соединение по п. 6, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где



8. Соединение по п. 7, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где



9. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_2 представляет собой связь.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, причем C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 и C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиазолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиadiaзолила.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

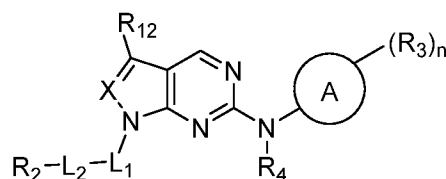
14. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 алкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил, выбранный из

оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

17. Соединение формулы (II'):



Формула (II');

где:

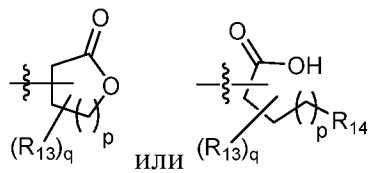


представляет собой C₂-C₉гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой связь или C₁-C₆алкил;

L₂ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₉гетероарил или -C(H)(фенил)-;



R₂ представляет собой -C(=O)OR₆,

или

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆гетероалкила, C₃-C₆циклоалкила и C₂-C₉гетероциклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R₁₀ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

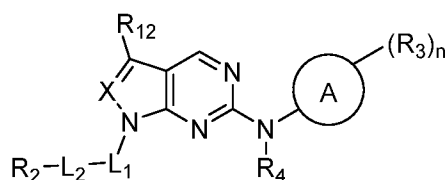
n равняется 0, 1, 2 или 3;

r равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

18. Соединение формулы (II):



Формула (II);

где:

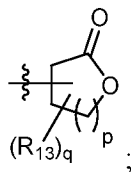


представляет собой C_2 - C_9 гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N ;

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_9 гетероарил или $-C(H)(\text{фенил})-$;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно

замещенный 1 или 2 Y, C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом, или -C₁-C₆алкил-C₂-C₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆алкилом;

каждый Y независимо выбран из -CN, -OR₉, -SR₉ и -N(R₁₀)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆гетероалкила, C₃-C₆циклоалкила и C₂-C₉гетероциклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R₁₀ независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆алкил;

R₁₃ представляет собой C₁-C₆алкил;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

19. Соединение по п. 17 или п. 18, или его фармацевтически приемлемые соль или

сольват, где  представляет собой оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил или триазинил.

20. Соединение по п. 17 или п. 18, или его фармацевтически приемлемые соль или

сольват, где  представляет собой пиразолил.

21. Соединение по любому из пп. 17-20, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₂ представляет собой C₁-C₆алкил.

22. Соединение по любому из пп. 17-20, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₂ представляет собой -C(H)(фенил)-.

23. Соединение по любому из пп. 17-20, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₂ представляет собой C₂-C₉гетероарил.

24. Соединение по любому из пп. 17-23, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой связь.

25. Соединение по любому из пп. 17-23, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L₁ представляет собой C₁-C₆алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой водород.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой водород.

29. Соединение по любому из пп. 1-27, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой галоген.

30. Соединение по любому из пп. 1-27, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 0.

32. Соединение по любому из пп. 1-30, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где n равняется 1.

33. Соединение по п. 32, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила.

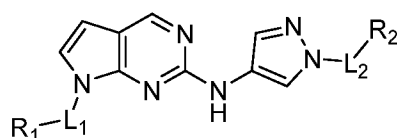
35. Соединение по п. 32, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(R_{11})$.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой $C(H)$.

38. Соединение по любому из пп. 1-35, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X представляет собой N .

39. Соединение формулы (Ia'):



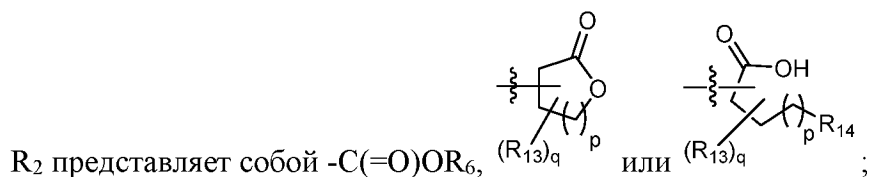
Формула (Ia');

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, причем C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{14} представляет собой $-OH$, $-C(=O)H$ или $-C(=O)OR_{15}$;

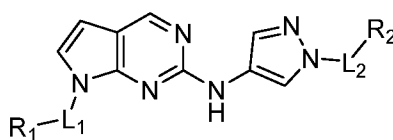
R_{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

40. Соединение формулы (Ia):



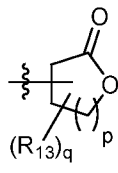
Формула (Ia);

где:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, причем C_1 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероциклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 ;



R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$ или $(R_{13})_q$ p ;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 Y , C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, или $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом;

каждый Y независимо выбран из $-CN$, $-OR_9$, $-SR_9$ и $-N(R_{10})_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_2 - C_9 гетероциклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R_{10} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R_{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

41. Соединение по п. 39 или п. 40, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где L_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

42. Соединение по любому из пп. 39-41, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил, причем C_3 - C_9 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_9 гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_5 и C_2 - C_9 гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

43. Соединение по любому из пп. 39-42, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

44. Соединение по любому из пп. 39-43, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 алкил.

45. Соединение по любому из пп. 39-43, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

46. Соединение по любому из пп. 39-43, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

47. Соединение по любому из пп. 1-46, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$.

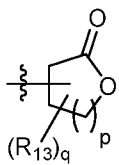
48. Соединение по п. 47, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

49. Соединение по п. 47, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом.

50. Соединение по п. 47, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил- C_2 - C_9 гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом.

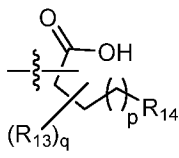
51. Соединение по п. 47, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_6 представляет собой водород.

52. Соединение по любому из пп. 1-46, или его фармацевтически приемлемые соль



или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$.

53. Соединение по любому из пп. 1-46, или его фармацевтически приемлемые соль



или сольват, где R_2 представляет собой $(R_{13})_q$.

54. Соединение по п. 53, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-OH$.

55. Соединение по п. 53, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-C(=O)H$.

56. Соединение по п. 53, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{14} представляет собой $-C(=O)OR_{15}$.

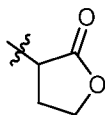
57. Соединение по п. 56, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_{15} представляет собой водород.

58. Соединение по любому из пп. 52-57, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где q равняется 0.

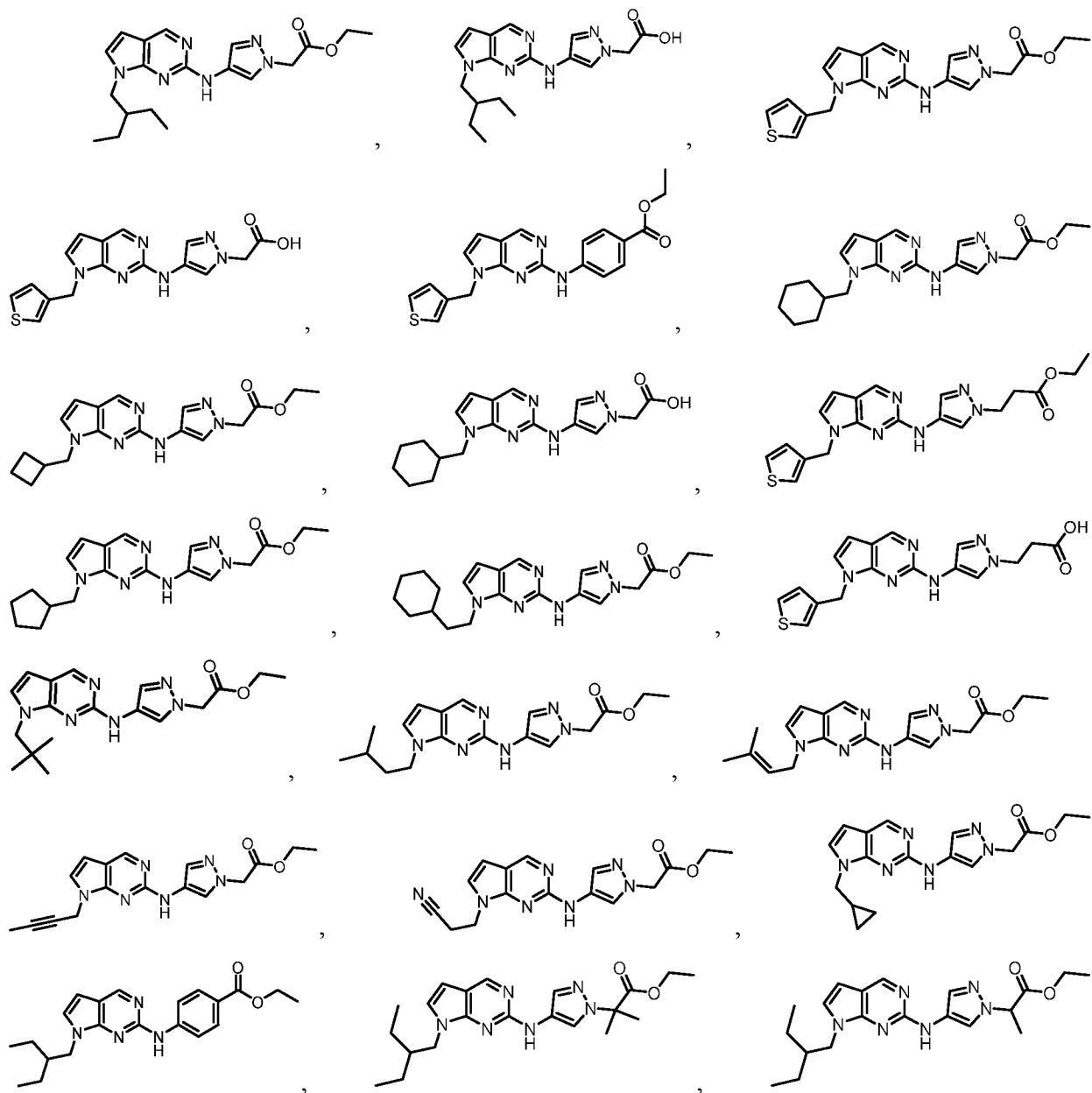
59. Соединение по любому из пп. 52-58, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где r равняется 1.

60. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемые соль

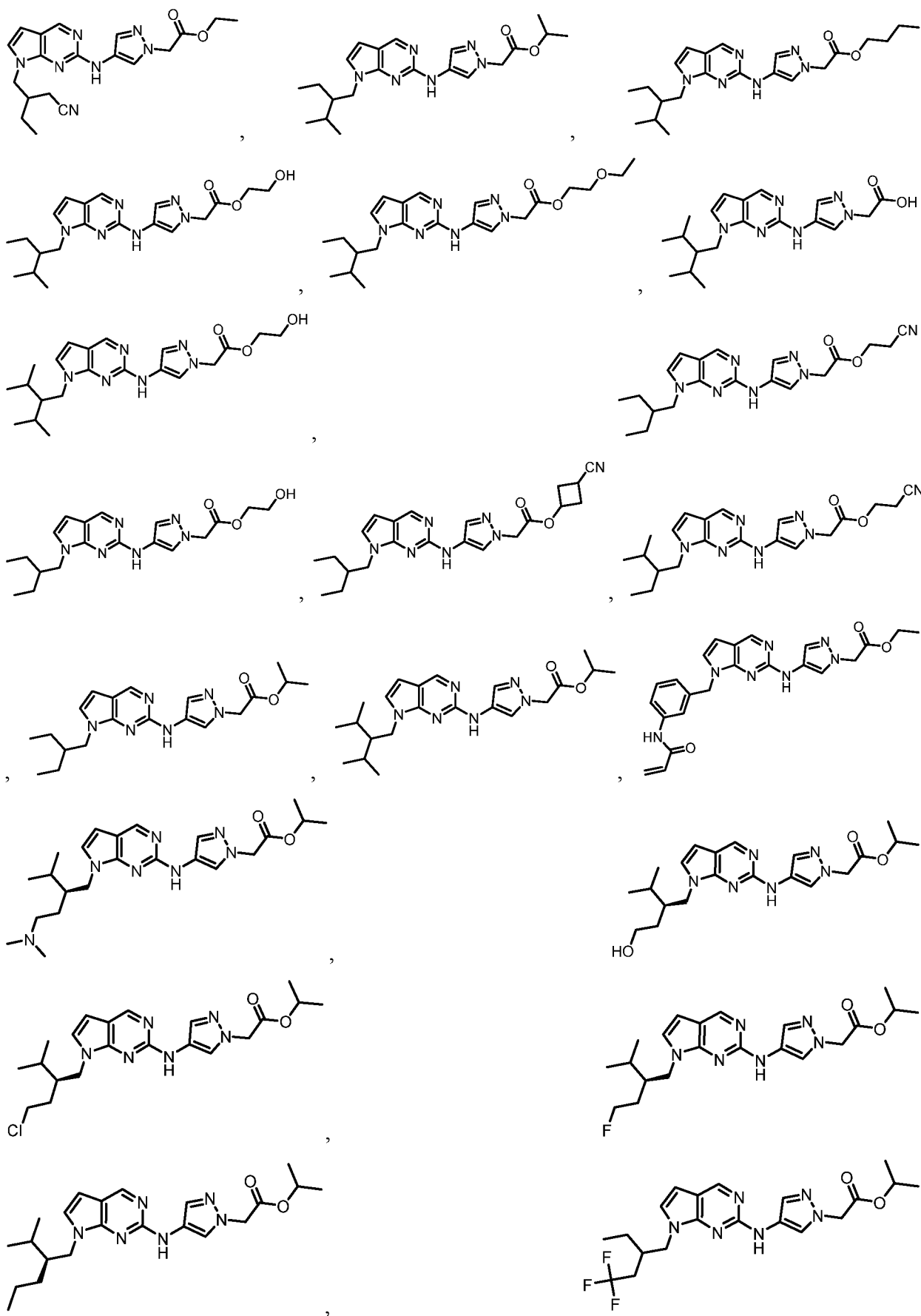
или сольват, где R_2 представляет собой

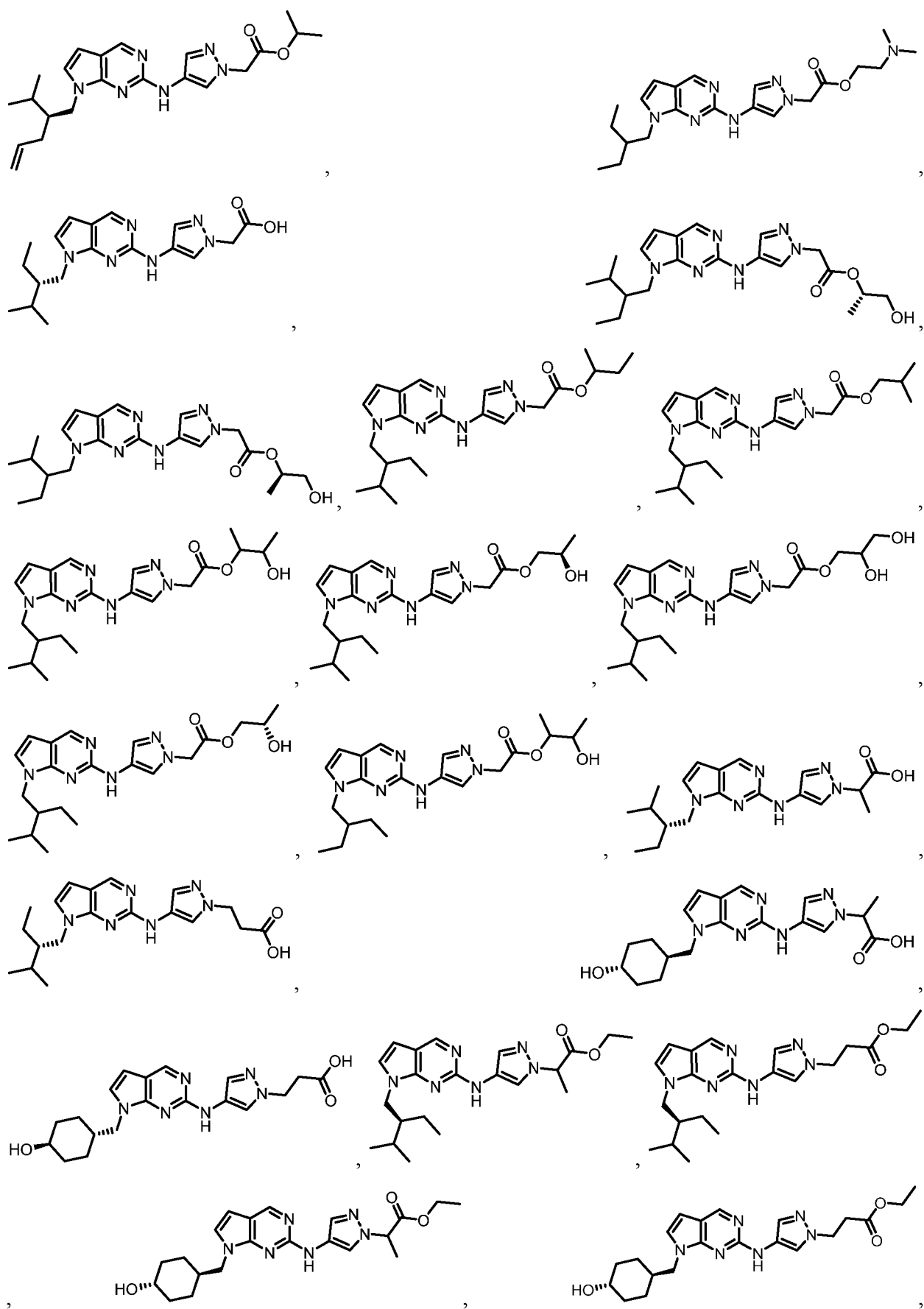


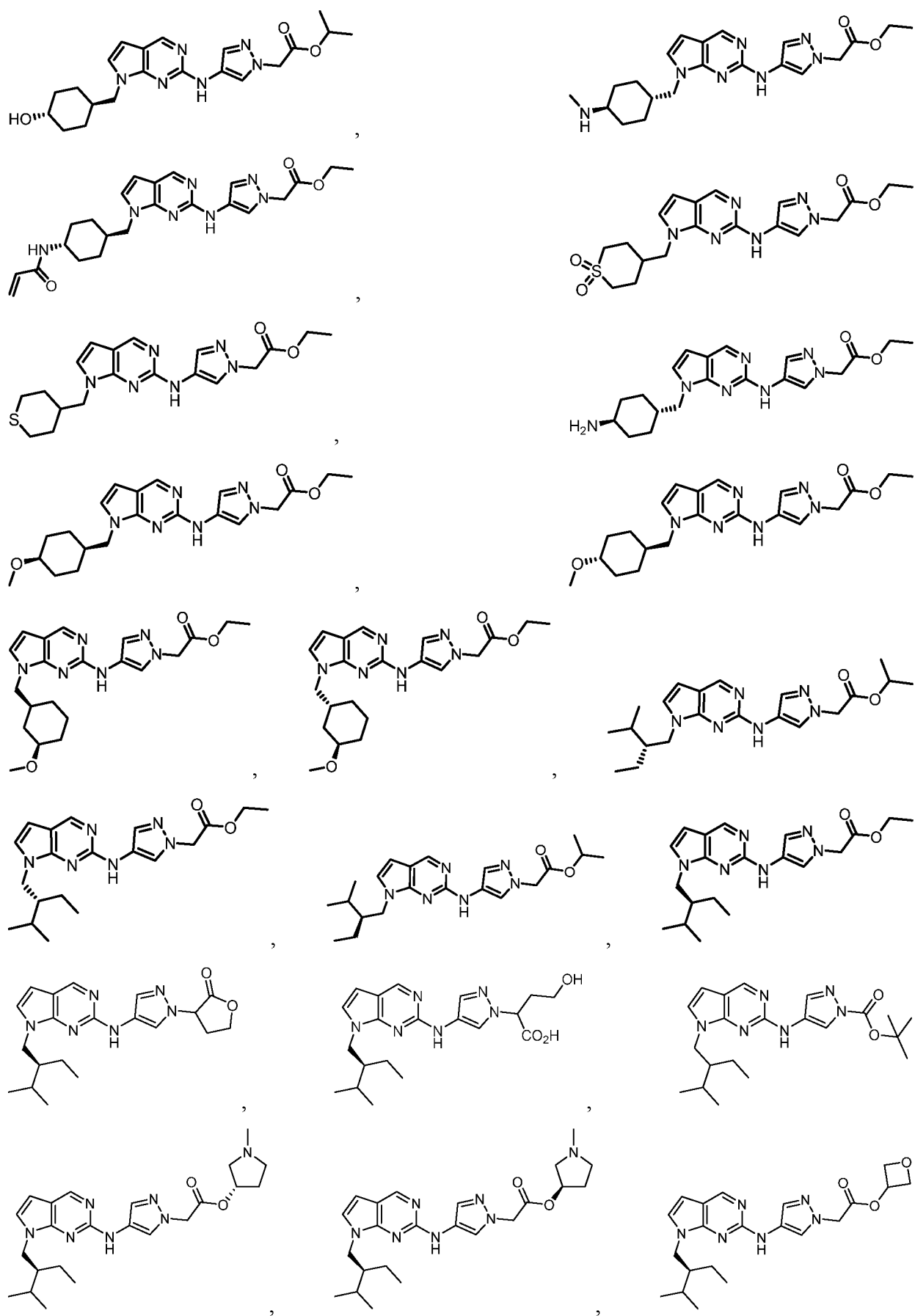
61. Соединение, выбранное из:

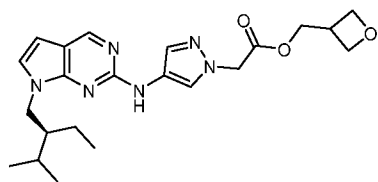




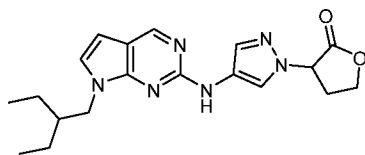








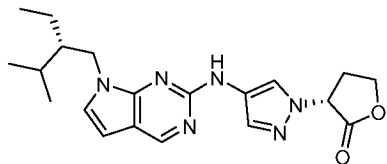
и



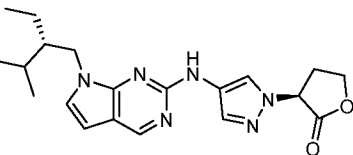
; или его фармацевтически

приемлемые соль или сольват.

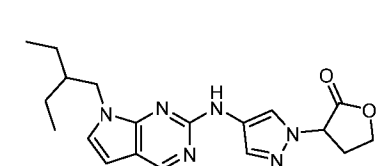
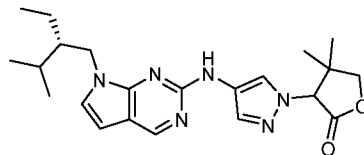
62. Соединение, выбранное из:



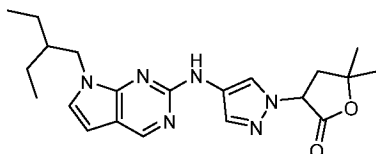
,



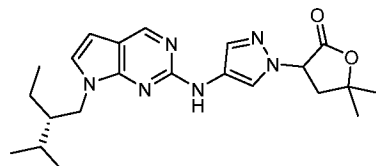
,



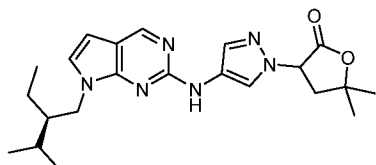
,



,



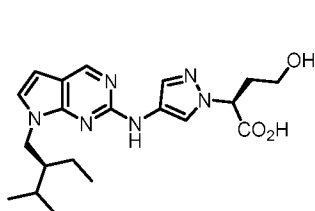
и



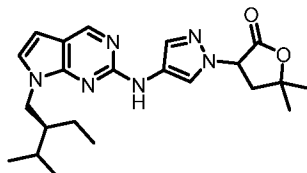
; или его фармацевтически приемлемые соль или

сольват.

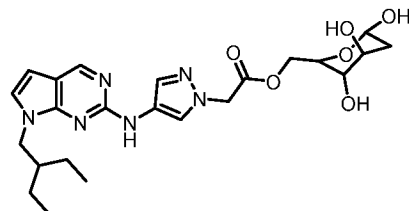
63. Соединение, выбранное из:



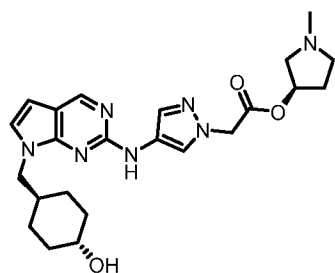
,



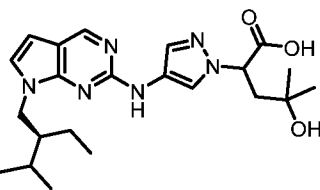
,



,



и



; или его фармацевтически приемлемые

соль или сольват.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

65. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически

эффективного количества соединения по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

66. Способ по п. 65, в котором заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.