

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21)

202290190

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.14

(22) Дата подачи заявки
2020.07.16

(51) Int. Cl. *C07D 307/82* (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01)
C07C 311/56 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-((1,2,3,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-S-ИНДАЦЕН-4-ИЛ)КАРБАМОИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОФУРАН-2-СУЛЬФОАМИДА И СВЯЗАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В ВИДЕ МОДУЛЯТОРОВ NLPR3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(31) 62/875,402

(32) 2019.07.17

(33) US

(86) PCT/IB2020/000634

(87) WO 2021/009566 2021.01.21

(71) Заявитель:

**ЗОМАГЕН БАЙОСАЙЕНСЕС ЛТД
(US)**

(72) Изобретатель:

**Мохан Раджу, Насс Джон, Харрис
Джэйсон, Юань Шэньдун (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

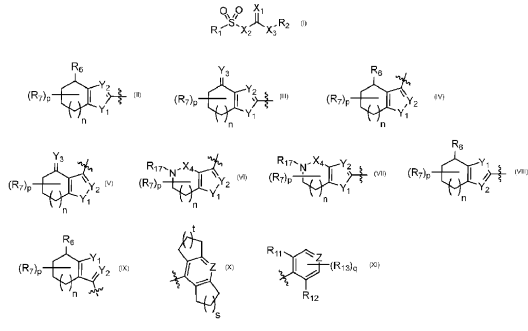
(57) В изобретении описаны производные N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида и связанные соединения формулы (I), где R₁ представляет собой формулы (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) и R₂ представляет собой формулы (X) или (XI), как модуляторы NLPR3 (содержащие пириновый домен белка 3) для лечения, например, метаболических заболеваний (например, диабета 2 типа или ожирения), заболеваний печени (например, NAFLD или цирроза), заболеваний легких (например, астмы или CORD), заболеваний центральной нервной системы (например, болезни Альцгеймера или рассеянного склероза), воспалительных или аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидного артрита или псориаза), сердечно-сосудистых заболеваний (например, атеросклероза или инсульта). В настоящем изобретении раскрыт синтез и характеристика иллюстративных соединений, а также их фармакологические данные (например, с. 67-90; примеры 1-21; соединения 1-126; таблицы). Иллюстративным соединением является, например, N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидроксид-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (пример 1; соединение (5)).

202290190

A1

A1

202290190



ПРОИЗВОДНЫЕ N-((1,2,3,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-S-ИНДАЦЕН-4-ИЛ)КАРБАМОИЛ)-
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОФУРАН-2-СУЛЬФОАМИДА И СВЯЗАННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ В ВИДЕ МОДУЛЯТОРОВ NLPR3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Описание

Перекрестная ссылка на родственные заявки

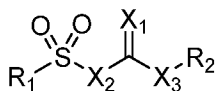
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/875402, поданной 17 июля 2019, содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Инфламмасома, содержащая пириновый домен белка 3 (NLRP3), семейства NOD-подобных рецепторов (NLR) является критическим компонентом врожденного иммунного ответа и воспалительного процесса, а его aberrantная активность является патогенной при наследственных нарушениях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы CAPS) и сложные заболевания, такие как рассеянный склероз, сахарный диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и атеросклероз. Современные виды лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические средства, которые нацелены на IL-1. Низкомолекулярные ингибиторы NLRP3 представляют собой перспективную альтернативу этим биологическим средствам, учитывая их потенциал для повышения безопасности, комфорта и комплаентности пациента.

Сущность настоящего изобретения

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



Формула (I);

где:

X_1 представляет собой O, S, N(R₃) или C(NO₂)(R₄);

X_2 представляет собой $-N(R_5)-$ или $-C(R_5)_2-$;

X_3 представляет собой $-N(R_5)-$ или $-C(R_5)_2-$:

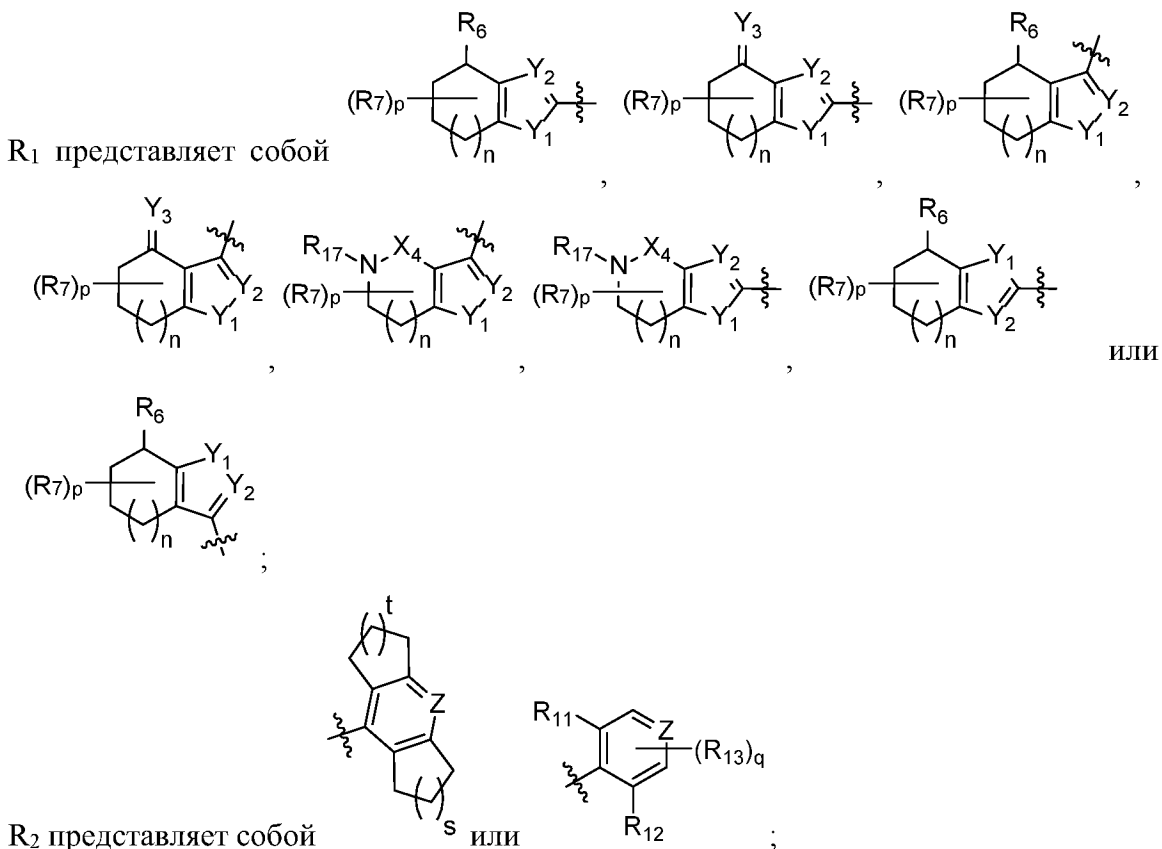
X₄ представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

Y_1 представляет собой O, S или N(R₈);

Y_2 представляет собой N или C(R₉);

Y_3 представляет собой O или N(R₁₀);

Z представляет собой N или C(R₁₉);



R_2 представляет собой

R_3 представляет собой -OR₁₄, -CN, -NO₂ или -S(=O)₂R₁₅;

R_4 представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₁-C₆гетероалкила;

R_6 представляет собой -OH, -C₁-C₆алкил-OH или -NH(R₁₆);

каждый R_7 независимо выбран из C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкил-CO₂R₁₈, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила; или R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца;

R_8 представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_9 представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_{10} представляет собой -OH или -O-C₁-C₆алкил;

R_{11} представляет собой C₁-C₆алкил;

R_{12} представляет собой C₁-C₆алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

R₁₄ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R₁₅ представляет собой C₁-C₆алкил;

R₁₆ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или -C(O)-C₁-C₆алкил;

R₁₇ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R₁₈ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R₁₉ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆гетероалкил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

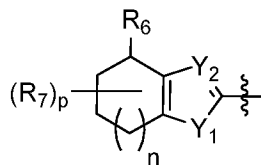
q представляет собой 0, 1 или 2;

s представляет собой 1, 2 или 3; и

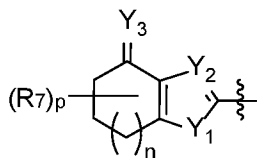
t представляет собой 1, 2 или 3;

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0004] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁



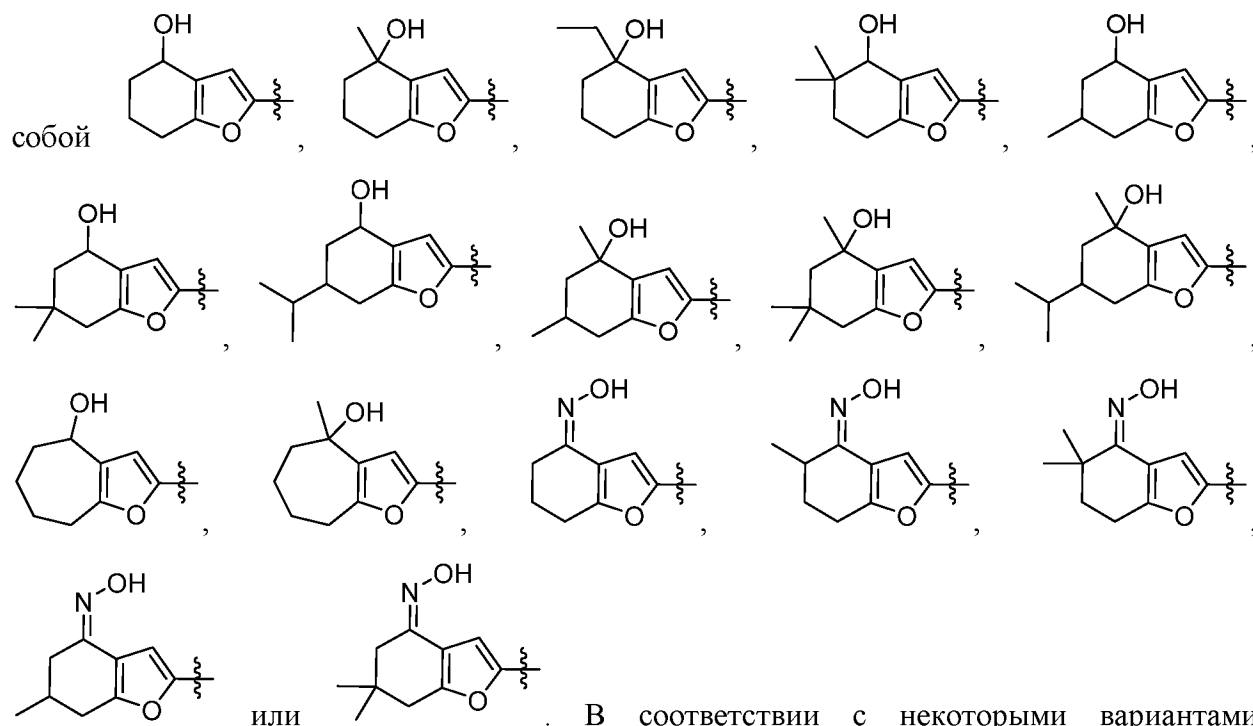
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₆ представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой



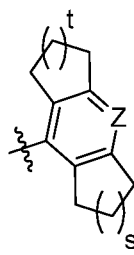
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₃ представляет собой N(R₁₀). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁₀ представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₃ представляет собой О. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет

собой

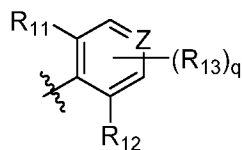
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически

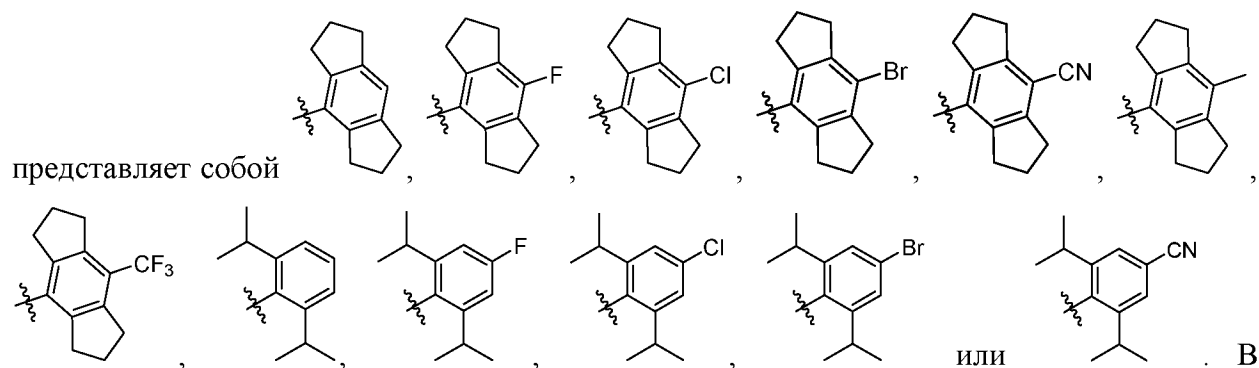


приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой Z . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где s представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где t представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



представляет собой Z . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-N(R_5)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-N(R_5)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой O.

[0005] В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения метаболического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, предусмотрен способ лечения метаболического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом метаболическое заболевание выбрано из сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры.

[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, предусмотрен способ лечения заболевания печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание печени выбрано из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита и цирроза.

[0008] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания легких у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, предусмотрен способ лечения заболевания легких у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание легких выбрано из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочного идиопатического фиброза.

[0009] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или

сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, предусмотрен способ лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

[0010] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

[0011] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз или инсульт.

Включение посредством ссылки

[0012] Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упоминаемые в настоящем описании, тем самым включены посредством ссылки в той же степени, как если бы было специально и индивидуально указано, что каждая отдельная публикация, патент или заявка на выдачу патента включены посредством ссылки.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

[0013] В контексте настоящего раскрытия будет использован ряд терминов.

[0014] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается в области, к которой принадлежит заявляемый объект изобретения. В случае наличия множества определений терминов в настоящем документе определяющим будет определение из настоящего раздела. Все патенты, заявки на выдачу патентов, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки. Если дается ссылка на URL или другой такой идентификатор или адрес, является понятным, что такие идентификаторы могут изменяться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти, выполнив поиск в Интернете. Ссылка на нее свидетельствует о доступности и публичном распространении такой информации.

[0015] Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными, и не ограничивают никакой заявляемый объект изобретения. В настоящей заявке применение формы единственного числа включает в себя форму множественного числа, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемая в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа предусматривает определяемые объекты во множественном числе, если в контексте четко не указано иное. В настоящей заявке «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не является ограничивающим.

[0016] Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие раскрываемый объект.

[0017] Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных работах, включающих в себя без ограничения Carey and Sundberg «Advanced Organic Chemistry 4th Ed.» Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, используются традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, методики рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0018] Если не представлены конкретные определения, используемые в этой связи номенклатура и лабораторные процедуры и методики аналитической химии,

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

[0019] Является понятным, что способы и композиции, раскрываемые в настоящем документе, не ограничиваются конкретными методами, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, раскрываемыми в настоящем документе, и как таковые могут варьировать. Также является понятным, что терминология, используемая в настоящем документе, представлена исключительно с целью описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема способов, соединений, композиций, раскрываемых в настоящем документе.

[0020] Используемый в настоящем описании C_1-C_x включает в себя C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . C_1-C_x относится к числу атомов углерода, которые составляют часть, которую это обозначает (за исключением необязательных заместителей).

[0021] «Алкильная» группа относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «алкильная» группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (во всех случаях, где встречается в настоящем описании, область числовых значений, такая как «от 1 до 6» относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, «от 1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., вплоть до и включая 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкил», где не указано числового значения). Алкильная группа описанных в настоящем изобретении соединений может быть обозначена как « C_1-C_6 алкил» или подобными обозначениями. Только в качестве примера « C_1-C_6 алкил» означает, что присутствует от одного до шести атомов углерода в алкильной цепи, т. е., алкильная цепь выбрана из

группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутил, трет-бутила, н-пентила, изопентила, нео-пентила и гексила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкиленовая группа).

[0022] «Алкокси» группа относится к «-О-алкильной» группе, где алкил определен в настоящем описании.

[0023] Термин «алкенил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкениленовая группа).

[0024] Термин «алкинил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., алкиниленовая группа).

[0025] «Амино» относится к $-\text{NH}_2$ группе.

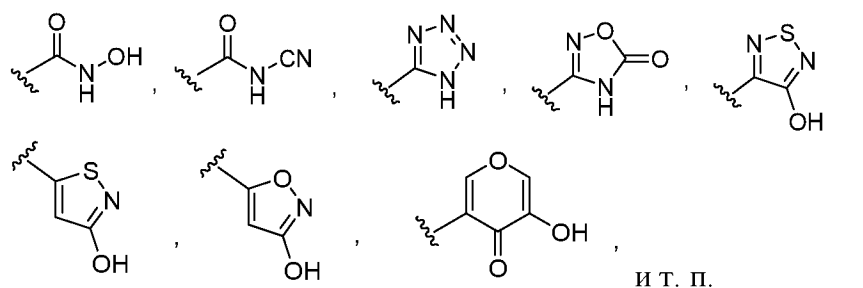
[0026] Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к $-\text{N}(\text{алкил})_x\text{H}_y$ группе, где алкил определен в настоящем описании, а x и y выбраны из группы $x=1$, $y=1$ и $x=2$, $y=0$. Если $x=2$, алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать циклическую кольцевую систему. «Диалкиламино» относится к $-\text{N}(\text{алкил})_2$ группе, где алкил определен в настоящем изобретении.

[0027] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу с делокализованной π -электронной системой, содержащей $4n+2\pi$ электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов. Ароматические кольца могут быть необязательно

замещены. Термин «ароматический» включает в себя как карбоциклические арильные группы (например, фенил, нафталенил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хиолинил).

[0028] Используемый в настоящем описании термин «арил» относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Арильные кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил и нафталинил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е., ариленовая группа).

[0029] «Карбокси» относится к $-\text{CO}_2\text{H}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбоксифрагменты могут быть заменены «биоизостерным соединением карбоновой кислоты», который относится к функциональной группе или фрагменту, что проявляют подобные физические и/или химические свойства, что и фрагмент карбоновой кислоты. Биоизостерное соединение карбоновой кислоты характеризуется подобными биологическими свойствами, что и группа карбоновой кислоты. Соединение с фрагментом карбоновой кислоты может содержать фрагмент карбоновой кислоты, замененный биоизостерным соединением карбоновой кислоты, и характеризуется подобными физическими и/или биологическими свойствами при сравнении с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, согласно одному варианту осуществления биоизостерное соединение карбоновой кислоты будет ионизоваться при физиологическом значении pH до примерно такой же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизостерных соединений карбоновой кислоты включают в себя без ограничения



[0030] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому не ароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т. е., скелетные атомы), является атомом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через не ароматический кольцевой атом углерода). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов.

[0031] Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. *N*-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца является атомом азота.

[0032] «Гетероциклоалкильная» группа или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один скелетный кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не отмечено иное, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Является понятным, что при упоминании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле число атомов углерода в гетероциклоалкиле не является таким же, как и общее число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е., скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца).

[0033] Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

[0034] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена. Атомы галогена могут быть одинаковыми или они могут быть разными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают в себя $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ и т. п.

[0035] Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают в себя алкильные и алкоксигруппы, соответственно, которые замещены одним или более атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают в себя $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и т. п. Неограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают в себя $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ и т. п.

[0036] Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, где один или более скелетных атомов цепи выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом(ы) может(гут) быть размещен(ы) в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают в себя без ограничения $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Кроме того, вплоть до двух гетероатомов могут быть идущими подряд, такие как, в качестве примера, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. За исключением числа гетероатомов «гетероалкил» может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

[0037] Термин «связь» или «простая связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, которые соединены связью, рассматриваются как часть большей подструктуры.

[0038] Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто признаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

[0039] Используемый в настоящем описании заместитель «R», встречающийся отдельно и без числового обозначения, относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеналкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) и гетероциклоалкила.

[0040] «Необязательный» или «необязательно» означает, что далее описанное событие или обстоятельство могут происходить или не происходить, и что описание включает в себя случаи, в которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых не происходит.

[0041] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что упоминаемая группа может быть замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), 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, галогена, ацила, ацилокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$), и их защищенные производные. В качестве примера необязательными заместителями могут быть 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 гетероалкил. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных заместителей, представлены в источниках, таких как Greene and Wuts, выше.

[0042] Используемый в настоящем описании термин «приблизительно» или «примерно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% представленного значения или диапазона.

[0043] Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора NLRP3, который, при введении млекопитающему при необходимости, является эффективным по меньшей мере частично для облегчения или по меньшей мере частично для предупреждения состояний, связанных со старением кожи.

[0044] Используемый в настоящем описании термин «экспрессия» включает в себя процесс, при помощи которого полинуклеотиды переписываются в мРНК и транслируются в пептиды, полипептиды или белки.

[0045] Термин «модулировать» охватывает либо снижение, либо повышение активности или экспрессии в зависимости от целевой молекулы.

[0046] Используемый в настоящей заявке термин «активатор» означает любую молекулярную частицу, которая приводит к активации указанного рецептора, независимо от того связывается ли сама частица с рецептором или связывается ли метаболит частицы с рецептором при местном введении частицы. Таким образом, активатор может представлять собой лиганд рецептора или это может быть активатор, который метаболизируется до лиганда рецептора, т. е. метаболит, который образуется в ткани и является фактическим лигандом.

[0047] Термин «больной» или «млекопитающее» относится к человеку, отличному от человека примату, собаке, кошке, корове, овце, свинье, мыши или другому ветеринарному или лабораторному млекопитающему. Специалистам в данной области известно, что терапия, которая снижает тяжесть патологии у одного вида млекопитающего, позволяет прогнозировать эффект терапии в отношении другого вида млекопитающего.

[0048] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя как кислотно-аддитивные, так и основно-аддитивные соли. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем изобретении соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями описанных в настоящем изобретении соединений являются фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

[0049] «Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства

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

[0050] «Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль» относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получали путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка,

меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. См. Berge et al. выше.

[0051] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «процесс лечения», «облегчение» или «процесс облегчения» используют в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Термин «терапевтическая польза» означает устранение или облегчение основного нарушения, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у больного наблюдается улучшение несмотря на то, что больной все еще страдает основным нарушением. Для профилактической пользы композиции вводят больному с риском развития конкретного заболевания или больному, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

Модуляторы NLRP3

[0052] NLRP3 представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая воспринимает многие факторы, полученные от патогенов, окружающей среды и полученные от хозяина. При активации NLRP3 связывается с подобным пятнышку регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и рекрутирования каспазы (ASC). Затем ASC полимеризуется с образованием большого агрегата, известного как пятнышко ASC.

[0053] Полимеризованный ASC связывается с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмасомой. Это приводит к активации активной каспазы-1, которая расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 (называемые про-IL-1 β и про-IL-18 соответственно), чтобы за счет этого активировать эти цитокины. Каспаза-1 также опосредует тип воспалительной

клеточной смерти, известный как пироптоз. Агрегат пятнышек ASC также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая способна процессировать про-IL-1 β и про-IL-18 и запускать апоптотическую клеточную смерть.

[0054] Каспаза-1 расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 до их активных форм, которые секретируются из клетки. Активная каспаза-1 также расщепляет гасдермин-D, вызывая пироптоз. Посредством своего контроля над путем пироптотической клеточной смерти каспаза-1 также опосредует высвобождение молекул алармина, таких как IL-33 и белок 1 высокомолекулярной группы (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный IL-1R2, что приводит к его деградации и высвобождению IL-1 α . В клетках человека каспаза-1 может также контролировать процессинг и секрецию IL-37. Ряд других субстратов каспазы-1, таких как компоненты цитоскелета и пути гликолиза, могут способствовать зависимому от каспазы-1 воспалению.

[0055] NLRP3-зависимые пятнышки ASC высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут активировать каспазу-1, индуцировать процессинг субстратов каспазы-1 и распространять воспаление. Активные цитокины, полученные в результате активации инфламмасомы NLRP3, являются важными факторами воспаления и взаимодействуют с другими путями цитокинов, формируя иммунный ответ в отношении инфекции и повреждения. Например, передача сигналов с участием IL-1 β индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 β и IL-18 действуют синергически с IL-23 для того, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 CD4 Th17 клетками памяти и $\gamma\delta$ Т-клетками в отсутствие взаимодействия с Т-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также синергически индуцируют продуцирование IFN- γ Т-клетками памяти и NK-клетками, вызывая ответ в отношении Th1.

[0056] Наследственные заболевания CAPS, синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и мультисистемное воспалительное заболевание, возникающее в неонатальном периоде (NOMID), вызваны мутациями с усилением функции в NLRP3, что определяет NLRP3 в качестве критического компонента воспалительного процесса. NLRP3 также участвовал в патогенезе ряда сложных заболеваний, в частности, метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра.

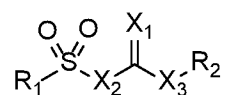
[0057] Обнаруживается роль NLRP3 в заболеваниях центральной нервной системы, и также было показано, что заболевания легких находятся под влиянием NLRP3. Кроме того, NLRP3 играет роль в развитии заболеваний печени, почек и старении. Многие из этих ассоциаций были определены с использованием мышей NLRP3 KO, но также были получены сведения о специфической активации NLRP3 при этих заболеваниях. При

сахарном диабете 2 типа (T2D) отложение островкового амилоидного полипептида в поджелудочной железе активирует передачу сигналов с участием NLRP3 и IL-1 β , что приводит к клеточной смерти и воспалению.

[0058] Современные виды лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические средства, которые нацелены на IL-1. Они представляют собой рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 анакинра, нейтрализующее антитело к IL-1 β канакинумаб и растворенную рецептор-ловушку IL-1 рилонацепт. Эти подходы оказались успешными при лечении CAPS, и эти биологические средства использовали в клинических испытаниях для других IL-1 β -ассоциированных заболеваний. Низкомолекулярные ингибиторы NLRP3 представляют собой перспективную альтернативу этим биологическим средствам, учитывая их потенциал для повышения безопасности (минимальный риск инфекции и простота отмены по сравнению с биологическими средствами), а также комфорта и комплаентности пациента.

[0059] Соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), описанные в данном документе, представляют собой модуляторы NLRP3. Соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), описанные в данном документе, и композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения NLRP3-ассоциированных заболеваний, включая без ограничения сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагру.

[0060] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

X₁ представляет собой O, S, N(R₃) или C(NO₂)(R₄);

X₂ представляет собой -N(R₅)- или -C(R₅)₂-;

X₃ представляет собой -N(R₅)- или -C(R₅)₂-;

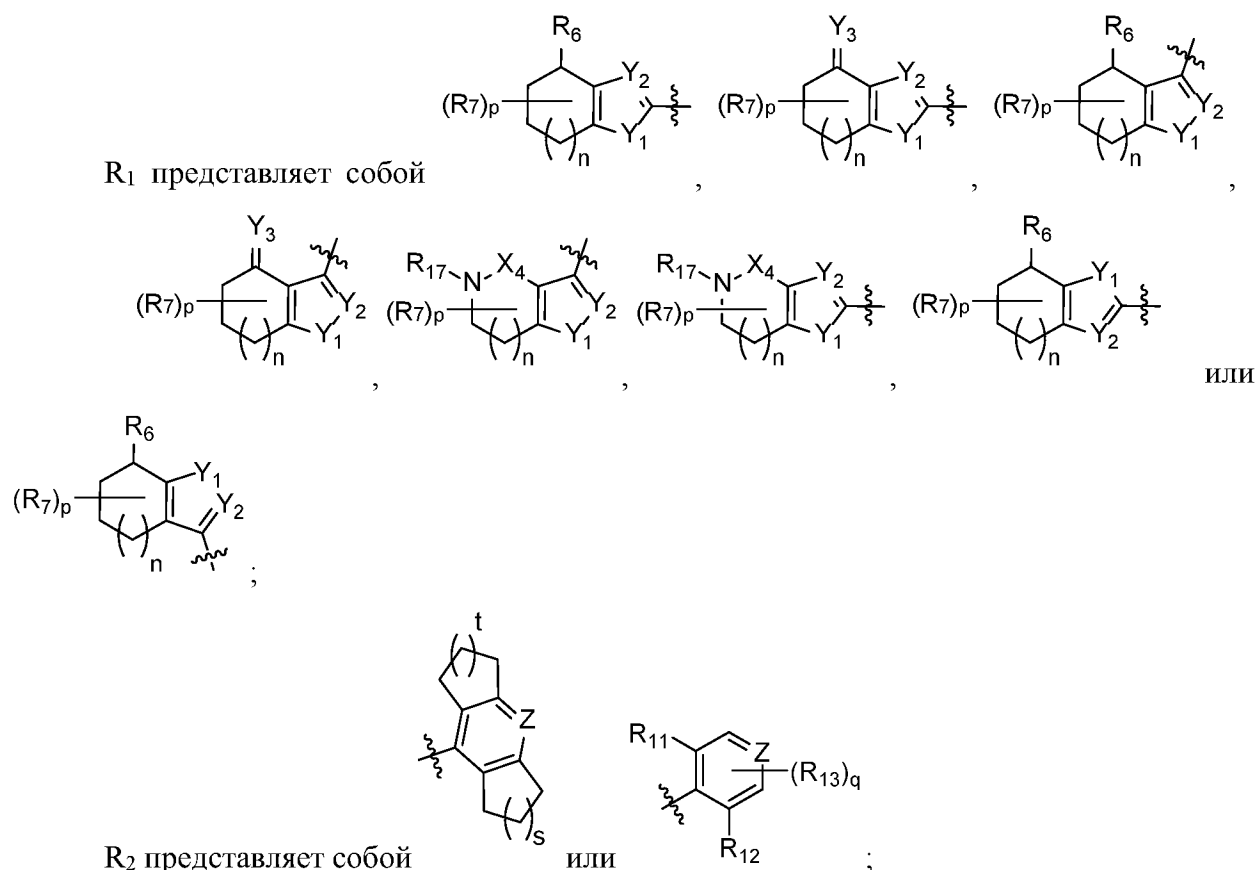
X₄ представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

Y₁ представляет собой O, S или N(R₈);

Y₂ представляет собой N или C(R₉);

Y₃ представляет собой O или N(R₁₀);

Z представляет собой N или C(R₁₉);



R_2 представляет собой

или

;

R_3 представляет собой $-OR_{14}$, $-CN$, $-NO_2$ или $-S(=O)_2R_{15}$;

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

каждый R_5 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R_6 представляет собой $-OH$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH или $-NH(R_{16})$;

каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил- CO_2R_{18} , C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила; или R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца;

R_8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_9 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_{10} представляет собой $-OH$ или $-O-C_1$ - C_6 алкил;

R_{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R_{14} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{16} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или $-C(O)-C_1$ - C_6 алкил;

R_{17} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{18} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{19} представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

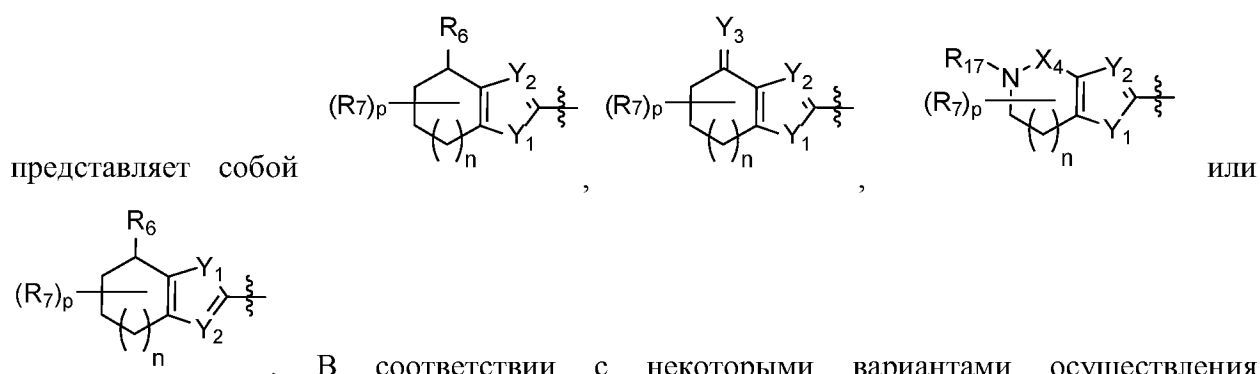
p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой 0, 1 или 2;

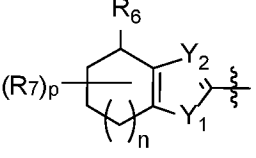
s представляет собой 1, 2 или 3; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[0061] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

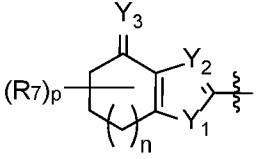


сольват, где R_1 представляет собой



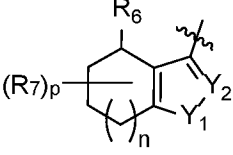
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

сольват, где R_1 представляет собой

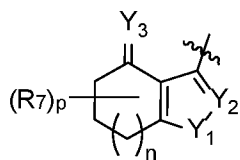


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или

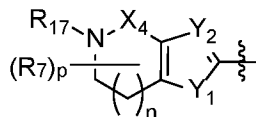
сольват, где R_1 представляет собой



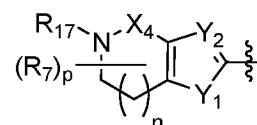
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



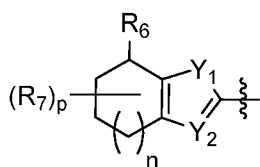
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1



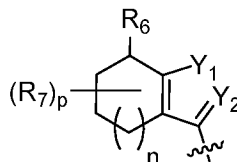
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет



собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_1 представляет собой .

[0062] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -C₁-C₆алкил-ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}) и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}) и R_{16} представляет собой C₁-C₆алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой $-NH(R_{16})$ и R_{16} представляет собой $-C(O)-C_1-C_6$ алкил.

[0063] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил- CO_2R_{18} , C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 гетероалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил- CO_2R_{18} и C_1-C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 представляет собой $-CH_3$.

[0064] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5-членного гетероарильного кольца, выбранного из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 6-членного гетероарильного кольца, выбранного из пиридинила, пиримидинила, пиазанила и пиадазинила.

[0065] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его

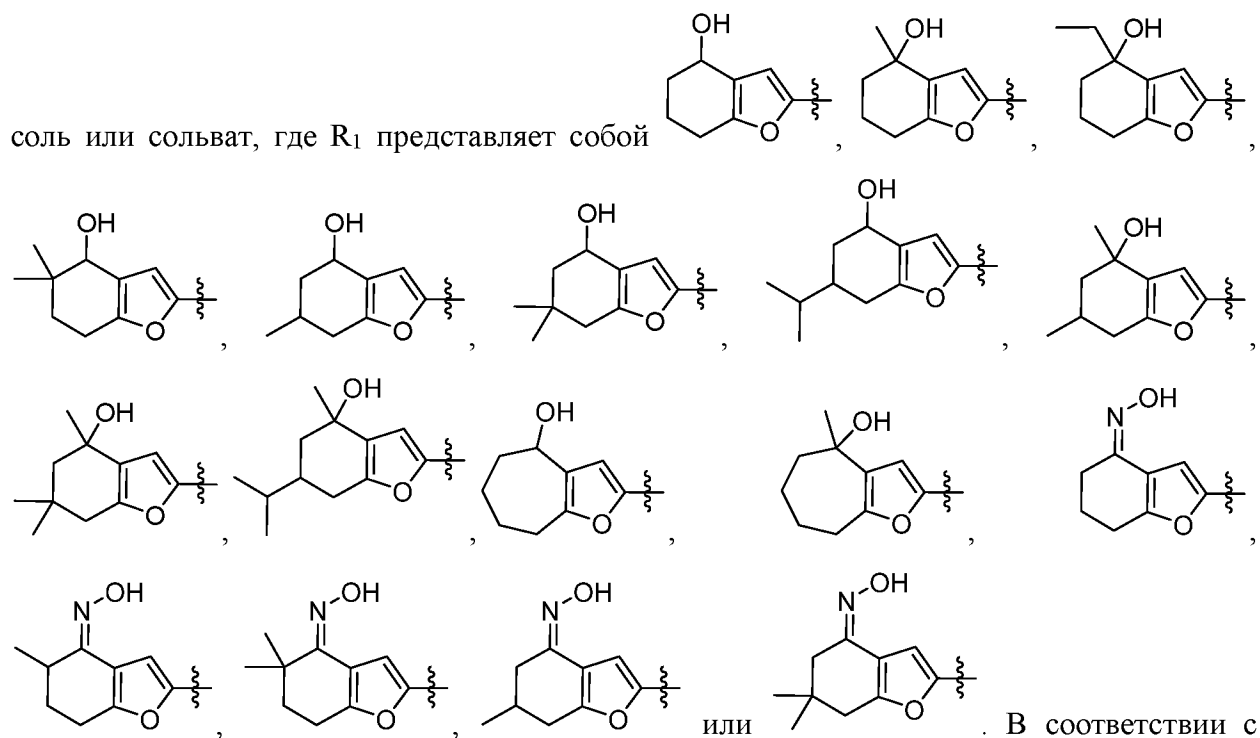
[0067] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$ и R_{10} представляет собой -OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$ и R_{10} представляет собой -O-C₁-C₆алкил.

[0068] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17}

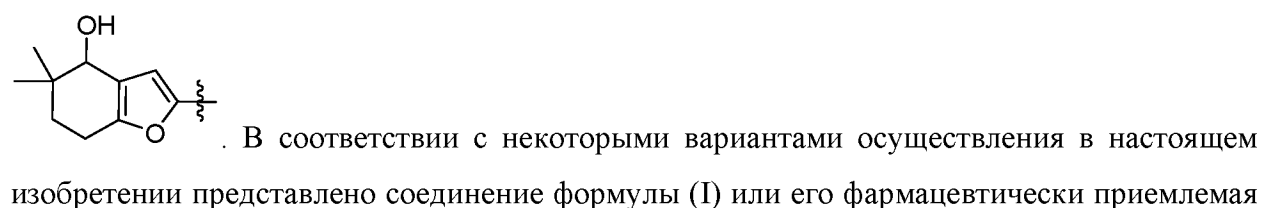
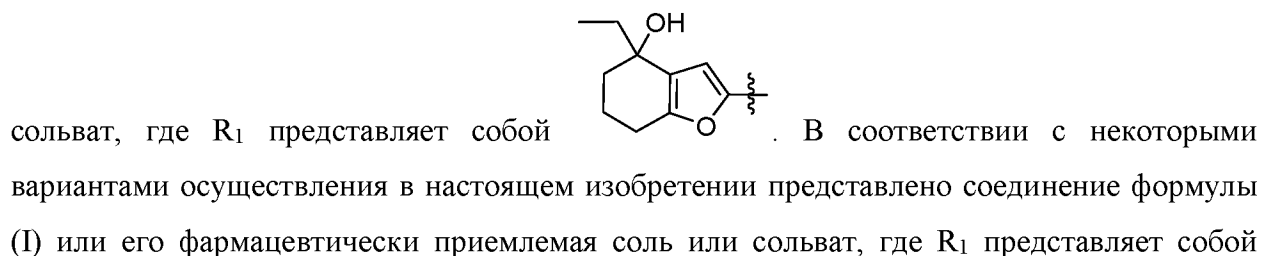
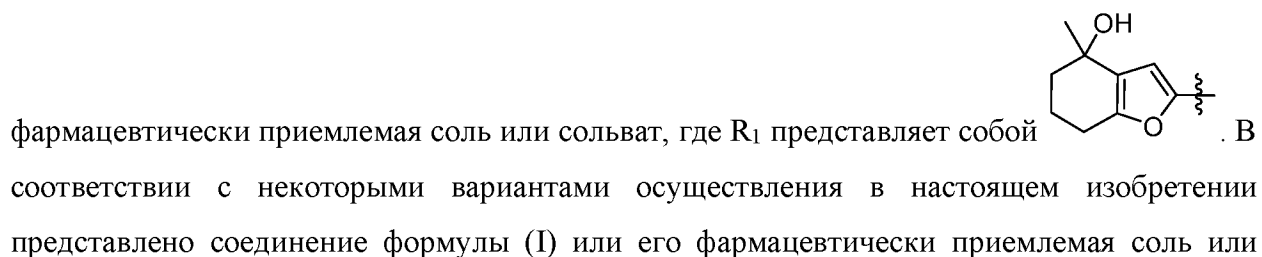
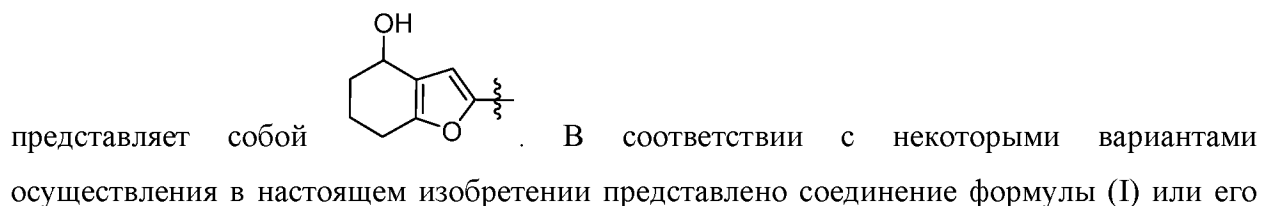
[0070] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой C(R₉). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой C(R₉) и R₉ выбран из водорода и C₁-C₆алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой C(R₉) и R₉ представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой C(R₉) и R₉ представляет собой C₁-C₆алкил.

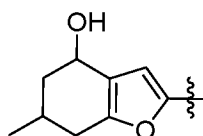
[0071] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем

изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

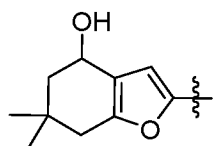


некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

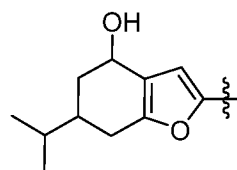




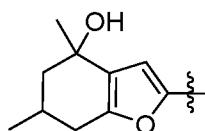
соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



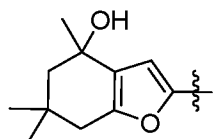
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



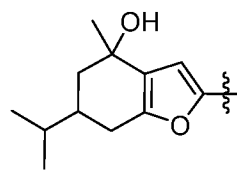
соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1



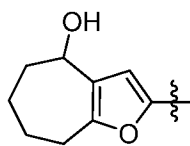
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



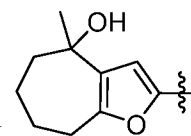
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

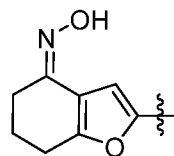


представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его



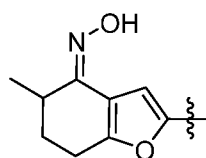
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

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

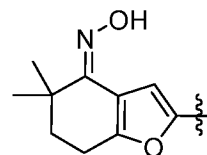


сольват, где R_1 представляет собой

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

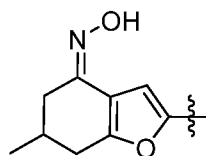


В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



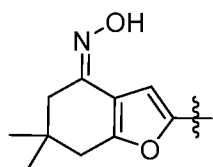
соль или сольват, где R_1 представляет собой

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

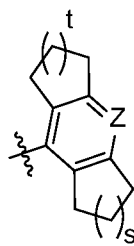


представляет собой

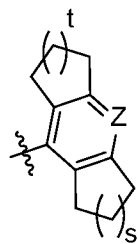
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



[0072] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

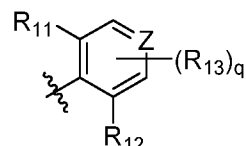


соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой

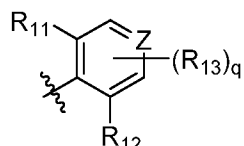


, s представляет собой 1 и t представляет собой 1.

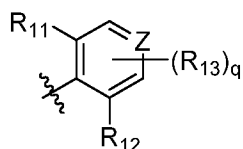
[0073] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



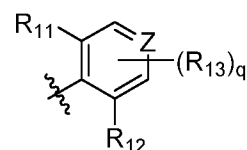
соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



представляет собой и q представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



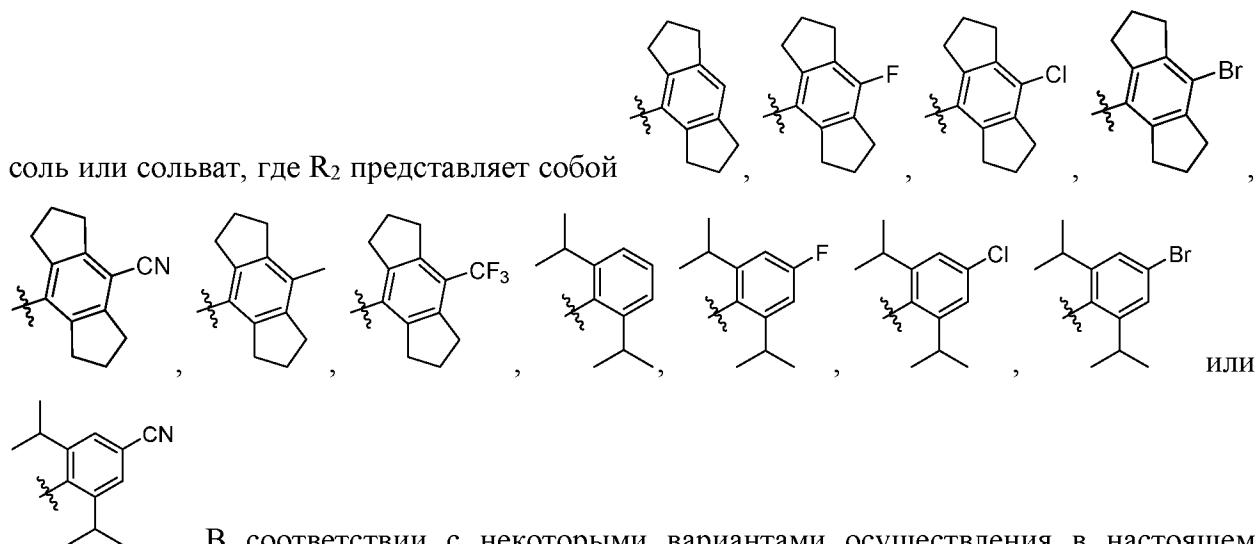
представляет собой и каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически



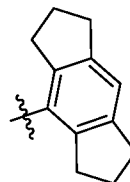
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой , q представляет собой 1 и R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем

[0074] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где R_2 представляет собой

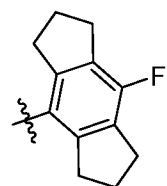


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

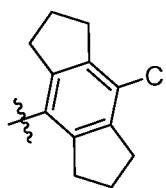


соль или сольват, где R_2 представляет собой

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой

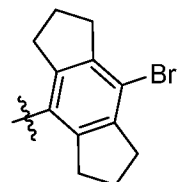


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

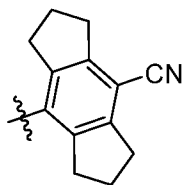


соль или сольват, где R_2 представляет собой

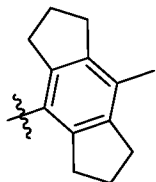
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



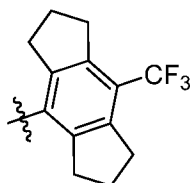
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



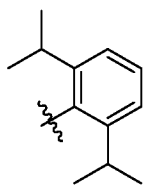
соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



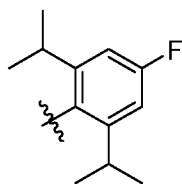
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



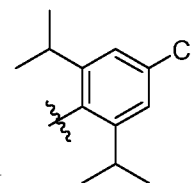
соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая



соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его



фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет

CC(C)c1cc(C#N)ccc1C(C)C

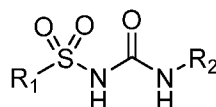
[0075] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-N(R_5)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-N(R_5)-$ и R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-N(R_5)-$ и R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-C(R_5)_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-C(R_5)_2-$ и каждый R_5 представляет собой водород.

[0076] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-N(R_5)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-N(R_5)-$ и R_5 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-N(R_5)-$ и R_5 представляет собой C_1-C_6 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-C(R_5)_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3

представляет собой $-C(R_5)_2-$ и каждый R_5 представляет собой водород.

[0077] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой $N(R_3)$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой $C(NO_2)(R_4)$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой O, S, $N(R_3)$ или $C(NO_2)(R_4)$.

[0078] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ia);

где:

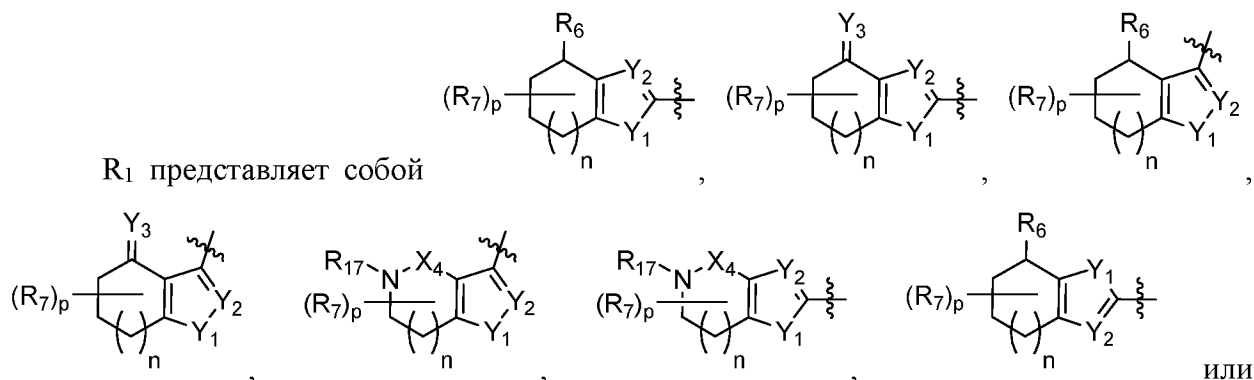
X_4 представляет собой $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

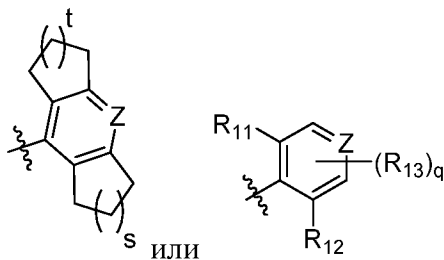
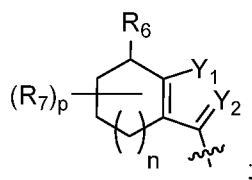
Y_1 представляет собой O, S или $N(R_8)$;

Y_2 представляет собой N или $C(R_9)$;

Y_3 представляет собой O или $N(R_{10})$;

Z представляет собой N или $C(R_{19})$;





R_2 представляет собой

или

R_6 представляет собой -OH, -C₁-C₆алкил-OH или -NH(R₁₆);

каждый R_7 независимо выбран из C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкил-CO₂R₁₈, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила; или R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца;

R_8 представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_9 представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆гетероалкил;

R_{10} представляет собой -OH или -O-C₁-C₆алкил;

R_{11} представляет собой C₁-C₆алкил;

R_{12} представляет собой C₁-C₆алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆гетероалкила;

R_{16} представляет собой водород, C₁-C₆алкил или -C(O)-C₁-C₆алкил;

R_{17} представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R_{18} представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R_{19} представляет собой водород, галоген, -CN, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆гетероалкил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

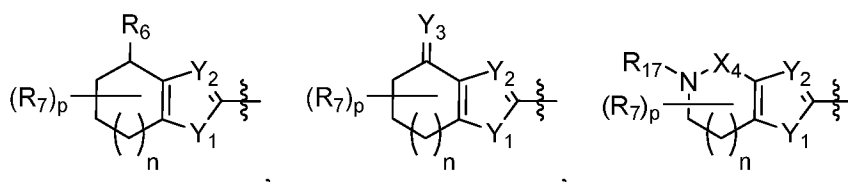
p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой 0, 1 или 2;

s представляет собой 1, 2 или 3; и

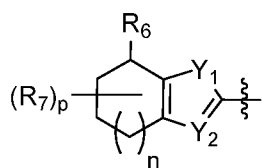
t представляет собой 1, 2 или 3.

[0079] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

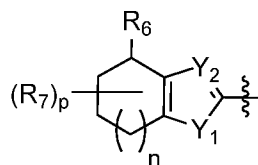


представляет собой

или



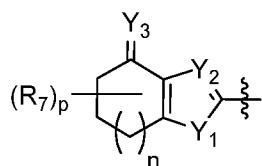
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



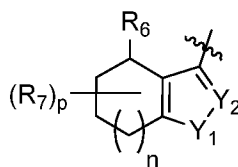
сольват, где R_1 представляет собой

. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



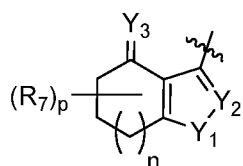
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



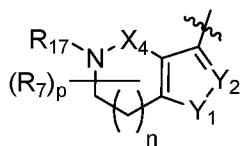
сольват, где R_1 представляет собой

. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



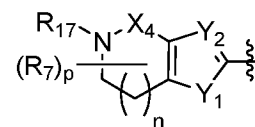
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1



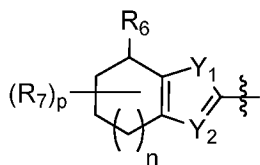
представляет собой

. В соответствии с некоторыми вариантами

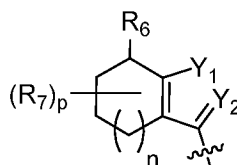
осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет



собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_1 представляет собой .

[0080] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой - C_1 - C_6 алкил-ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой - $NH(R_{16})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой - $NH(R_{16})$ и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой - $NH(R_{16})$ и R_{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой - $NH(R_{16})$ и R_{16} представляет собой - $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил.

[0081] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкил- CO_2R_{18} , C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкил- CO_2R_{18} и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено

соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 представляет собой $-CH_3$.

[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5-членного гетероарильного кольца, выбранного из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 6-членного гетероарильного кольца, выбранного из пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила.

[0083] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 4.

[0084] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми

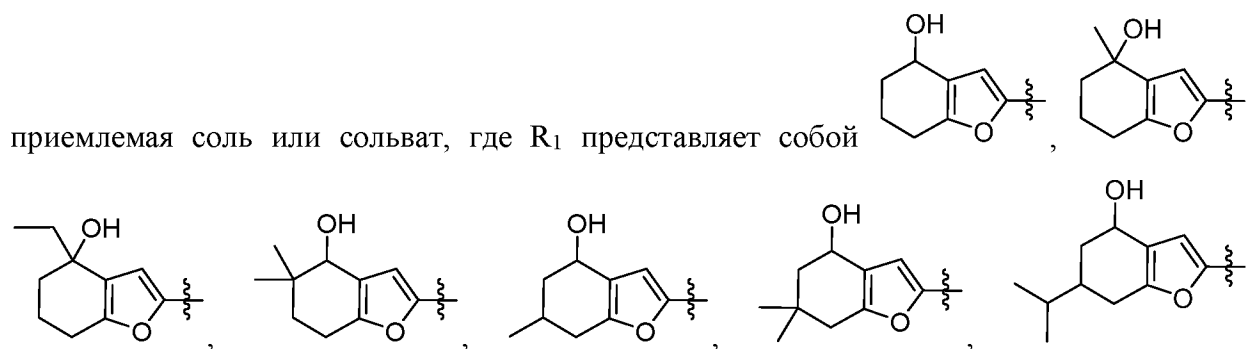
[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17} представляет собой C_1-C_6 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-CH_2-$ и R_{17} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-CH_2-$ и R_{17} представляет собой

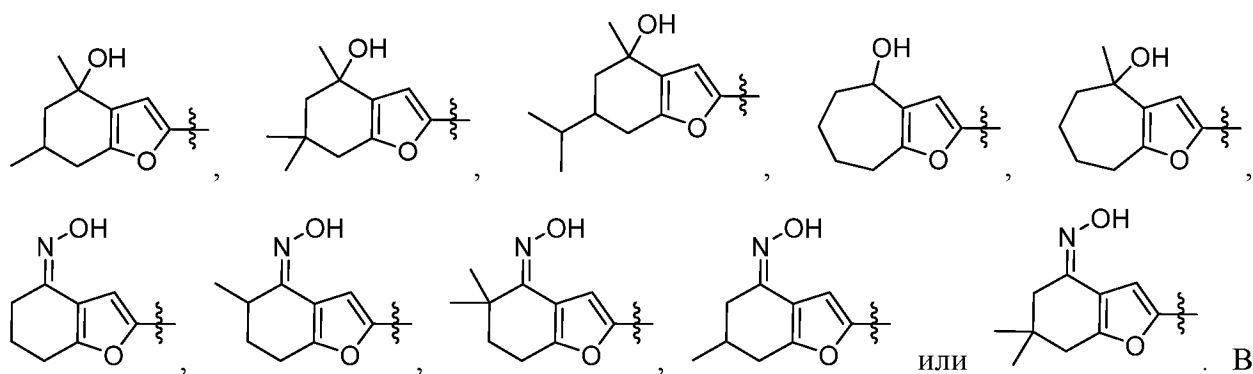
C₁-C₆алкил.

[0087] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₁ представляет собой O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₁ представляет собой S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₁ представляет собой N(R₈). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, Y₁ представляет собой N(R₈) и R₈ представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

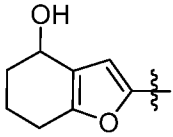
[0088] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₂ представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₂ представляет собой C(R₉). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₂ представляет собой C(R₉) и R₉ выбран из водорода и C₁-C₆алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₂ представляет собой C(R₉) и R₉ представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y₂ представляет собой C(R₉) и R₉ представляет собой C₁-C₆алкил.

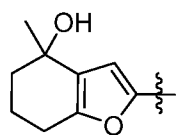
[0089] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

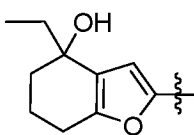


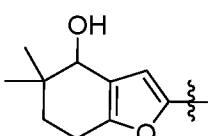


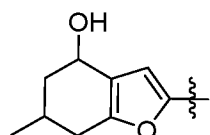
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или

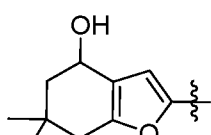
сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

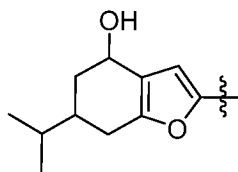
приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

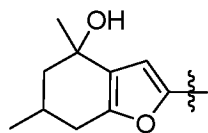
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с

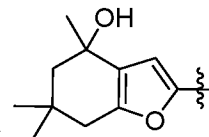
некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁



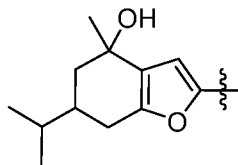
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой



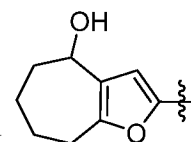
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



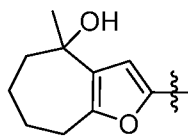
приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁



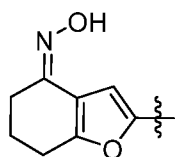
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его



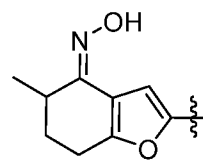
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



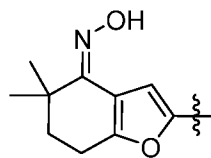
сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой



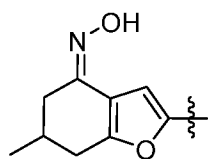
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



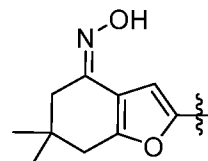
приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1



представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

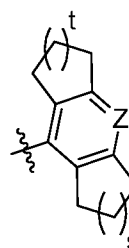


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

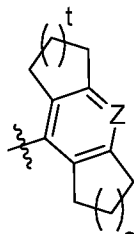


приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой .

[0090] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

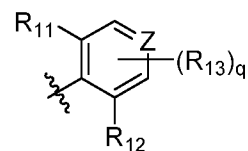


приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2

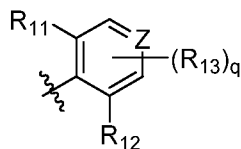


представляет собой , s представляет собой 1 и t представляет собой 1.

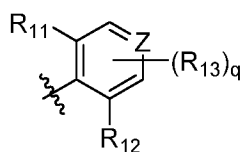
[0091] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



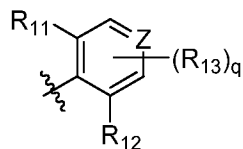
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_2 представляет собой и q представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



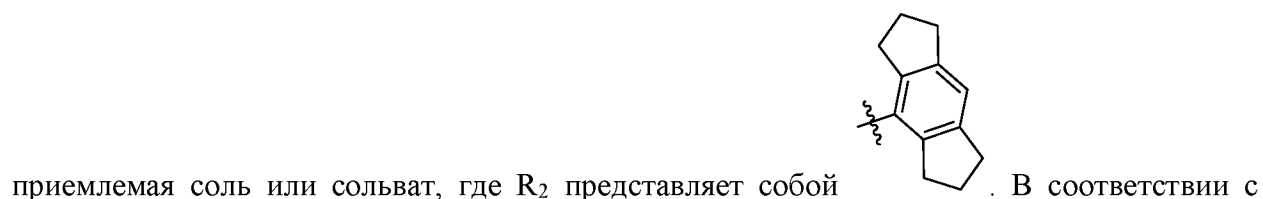
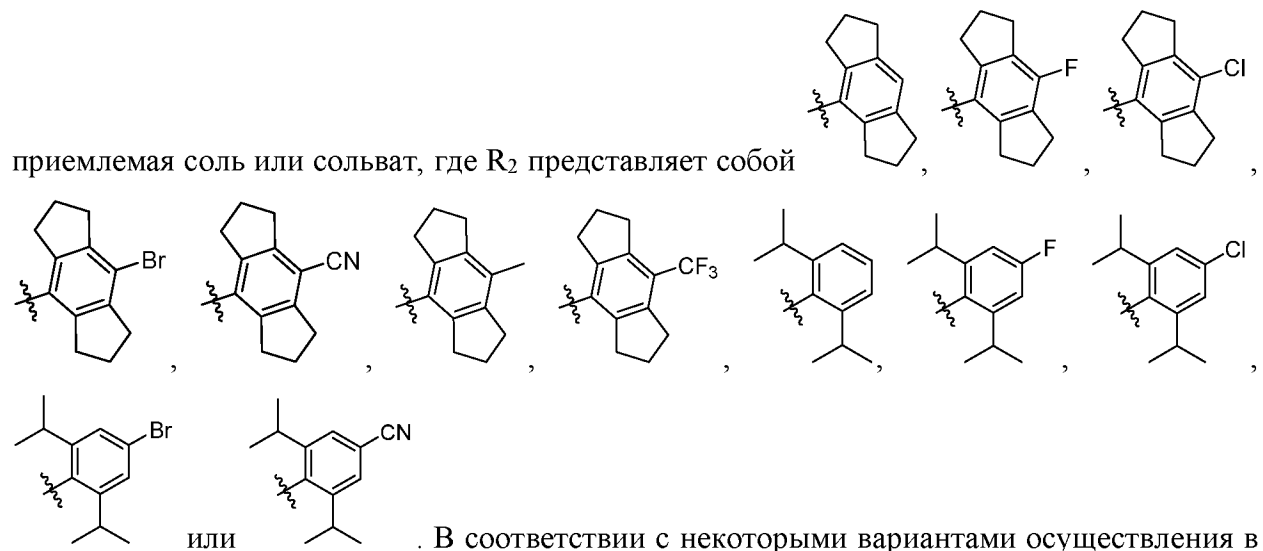
сольват, где R_2 представляет собой и каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



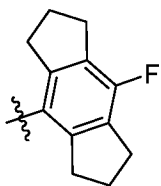
, q представляет собой 1 и R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой галоген. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой Br. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой C₁-C₆алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой C(R₁₉) и R₁₉ представляет собой C₁-C₆галогеналкил.

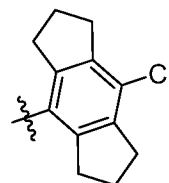
[0092] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



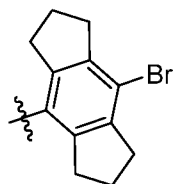
некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



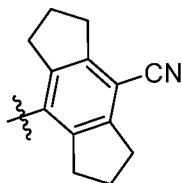
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его



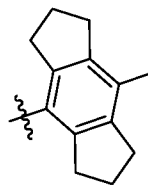
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



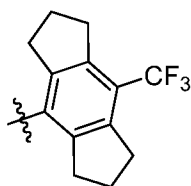
сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



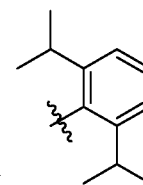
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически



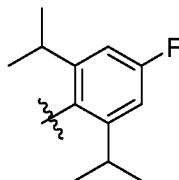
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



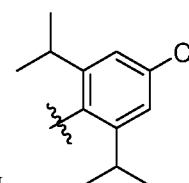
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его



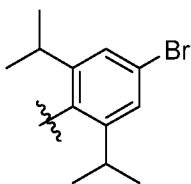
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



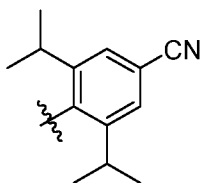
сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его



фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет

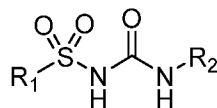


собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_2 представляет собой .

[0093] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ib);

где:

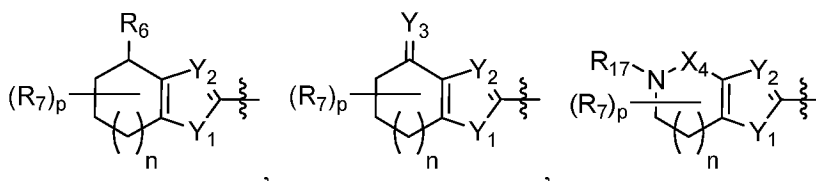
X_4 представляет собой $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

Y_1 представляет собой O;

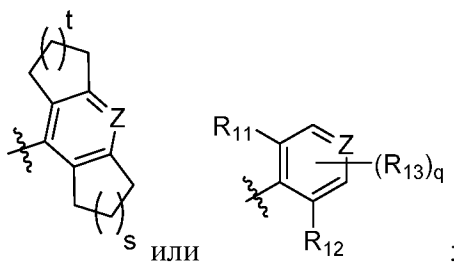
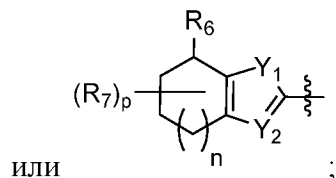
Y_2 представляет собой $C(R_9)$;

Y_3 представляет собой O или $N(R_{10})$;

Z представляет собой N или $C(R_{19})$;



R_1 представляет собой



R_2 представляет собой

или

;

R_6 представляет собой -OH, C_1 - C_6 алкил-OH или $-NH(R_{16})$;

каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил- CO_2R_{18} , C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила; или R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца;

R_8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_9 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_{10} представляет собой -OH или $-O-C_1$ - C_6 алкил;

R_{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R_{16} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или $-C(O)-C_1$ - C_6 алкил;

R_{17} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{18} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{19} представляет собой водород, галоген, -CN, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

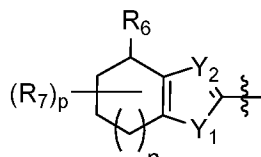
p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой 0, 1 или 2;

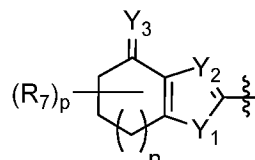
s представляет собой 1, 2 или 3; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[0094] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

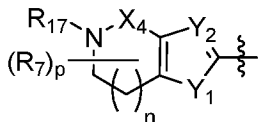


представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

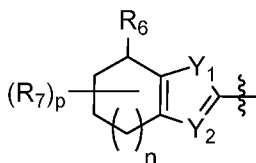


приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет



собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_1 представляет собой

[0095] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -C₁-C₆алкил-ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}) и R_{16} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -NH(R_{16}) и R_{16} представляет собой C₁-C₆алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R_6 представляет собой $-NH(R_{16})$ и R_{16} представляет собой $-C(O)-C_1-C_6$ алкил.

[0096] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил- CO_2R_{18} , C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 гетероалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил- CO_2R_{18} и C_1-C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 представляет собой $-CH_3$.

[0097] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 5-членного гетероарильного кольца, выбранного из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 и R_7 объединены с образованием 6-членного гетероарильного кольца, выбранного из пиридинила, пиримидинила, пиазинила и пиридазинила.

[0098] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 2. В

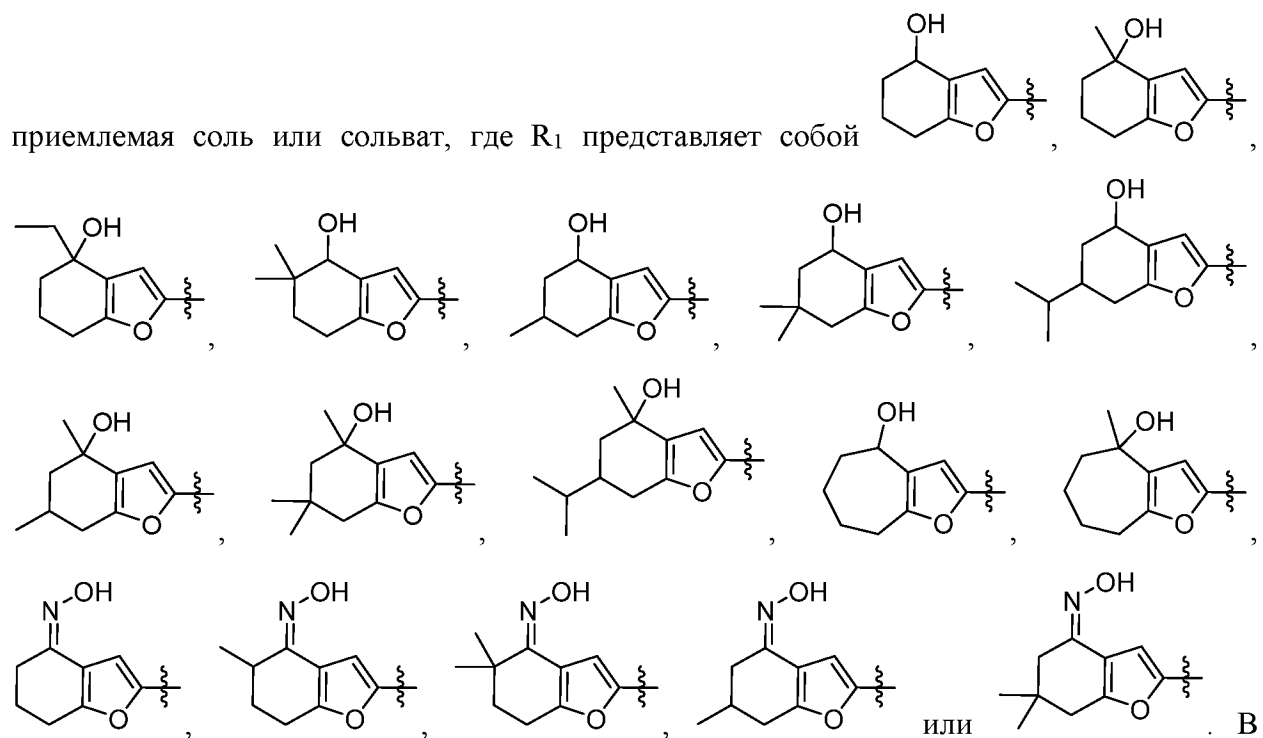
[00100] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$ и R_{10} представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$ и R_{10} представляет собой -O-C₁-C₆алкил.

[00101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$ и R_{17} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В соответствии с

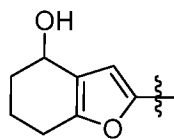
некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-\text{CH}_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-\text{CH}_2-$ и R_{17} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-\text{CH}_2-$ и R_{17} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_9)$ и R_9 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_9)$ и R_9 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_9)$ и R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

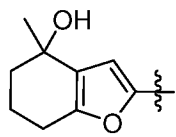
[00103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



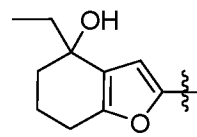
соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или



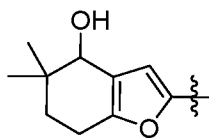
сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой



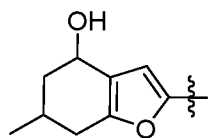
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



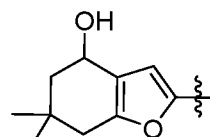
приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁



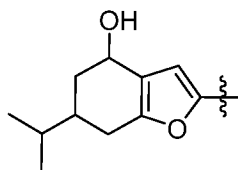
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой



. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

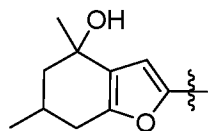


приемлемая соль или сольват, где R₁ представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R₁



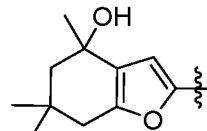
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

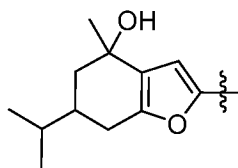


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

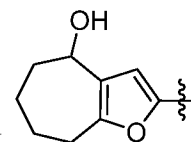


соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1

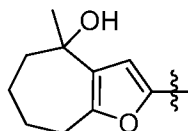


представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его

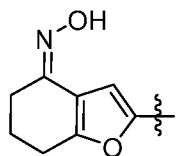
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



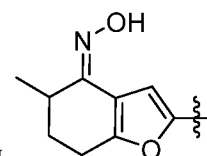
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



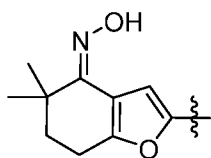
соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



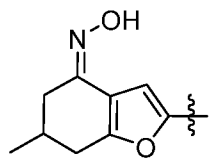
приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой



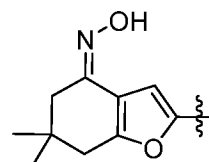
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1



представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

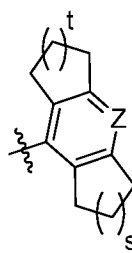


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

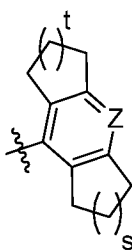


приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой

[00104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

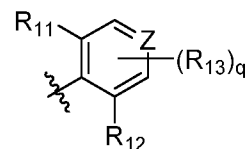


приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2

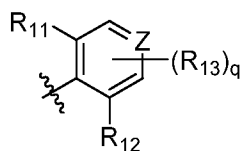


представляет собой , s представляет собой 1 и t представляет собой 1.

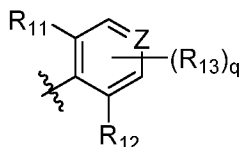
[00105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



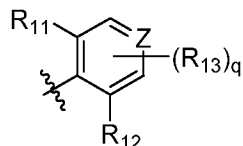
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или



сольват, где R_2 представляет собой Z и q представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или



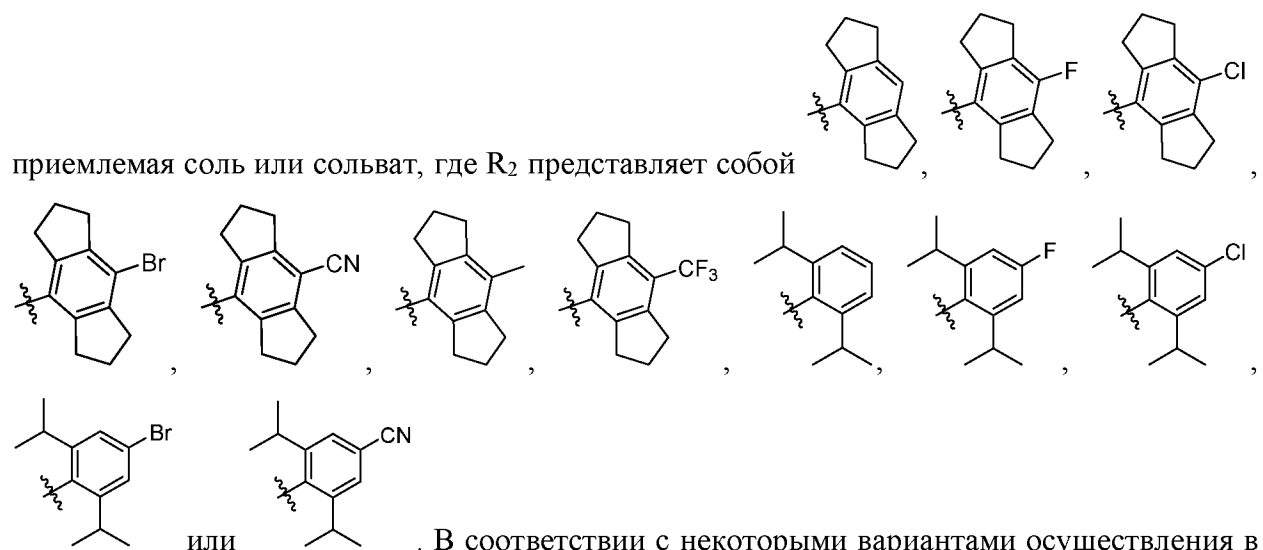
сольват, где R_2 представляет собой Z и каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



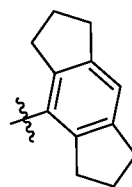
, q представляет собой 1 и R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z

представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой Br. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$ и R_{19} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

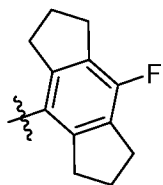
[00106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



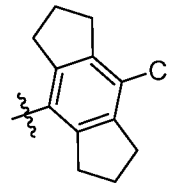
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



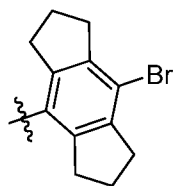
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



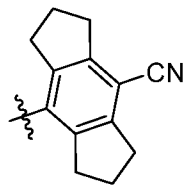
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его



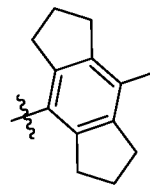
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или



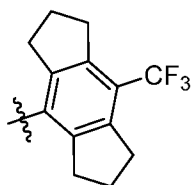
сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



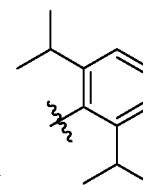
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически



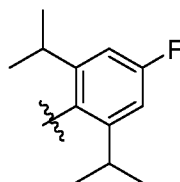
приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2



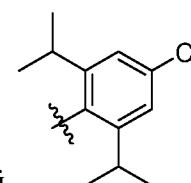
представляет собой . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его



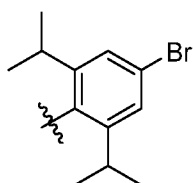
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



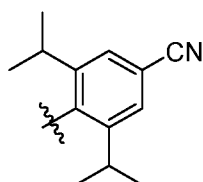
сольват, где R_2 представляет собой



фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_2 представляет собой



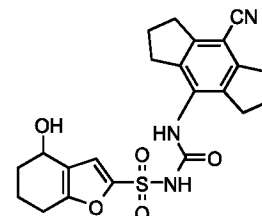
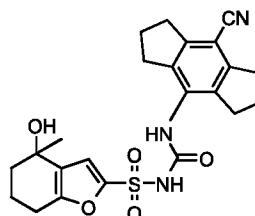
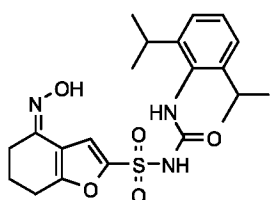
сольват, где R_2 представляет собой

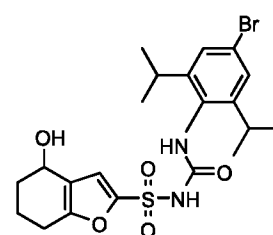
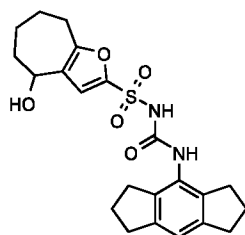
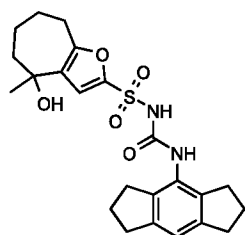
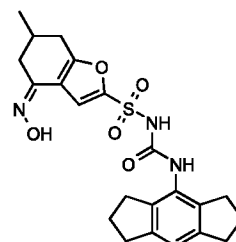
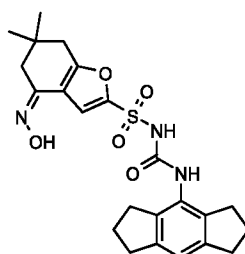
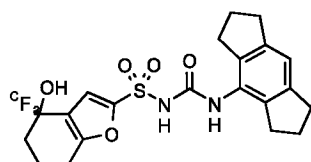
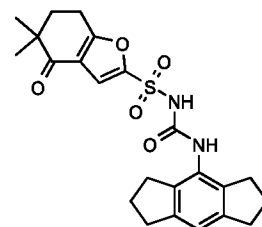
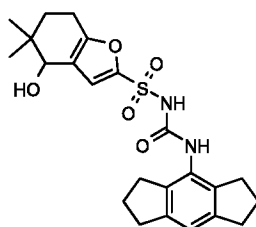
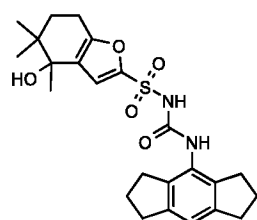
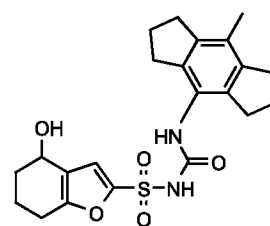
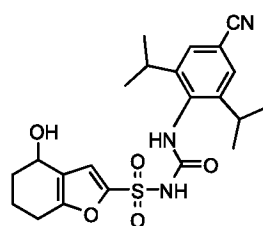
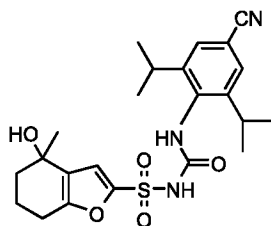
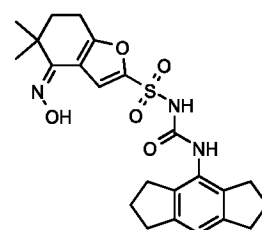
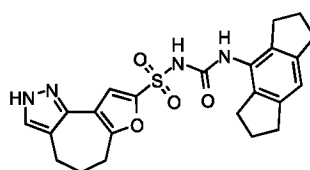
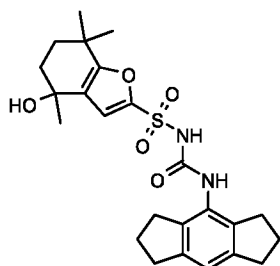
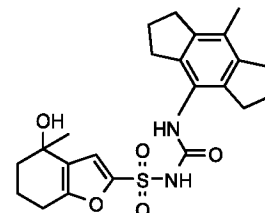
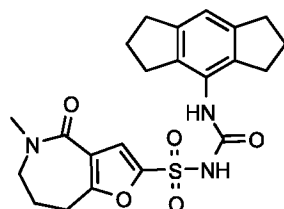
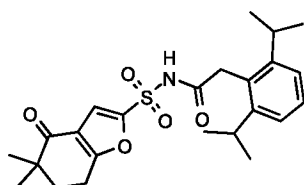
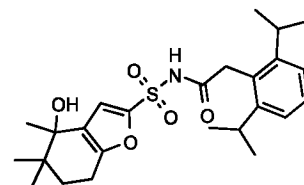
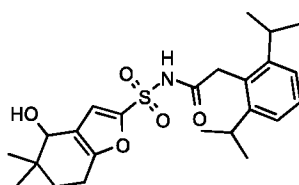
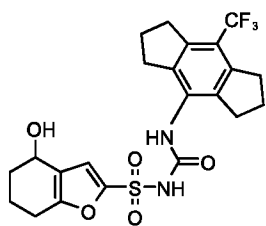


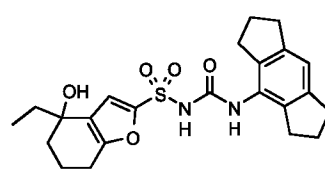
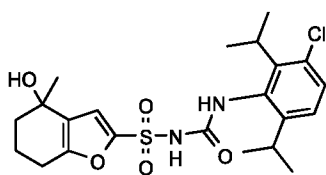
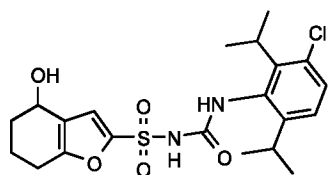
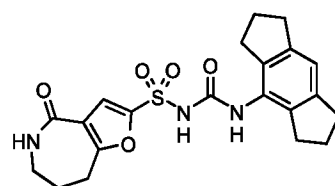
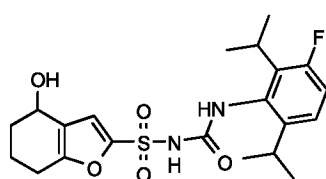
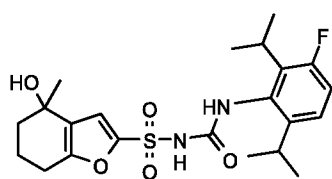
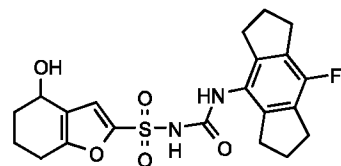
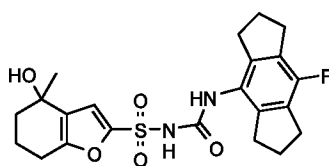
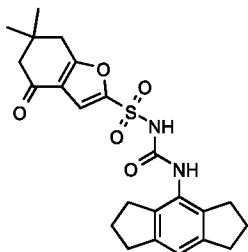
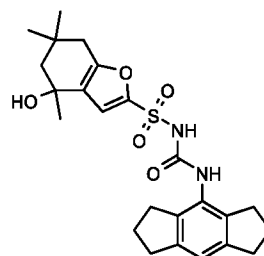
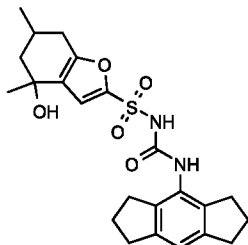
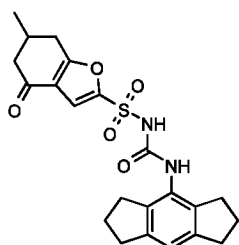
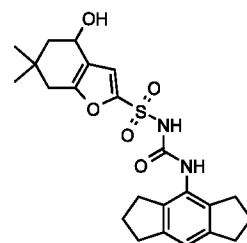
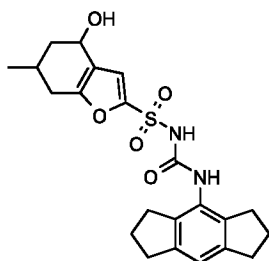
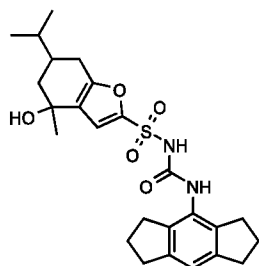
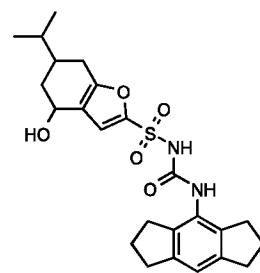
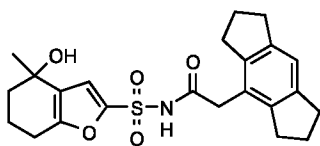
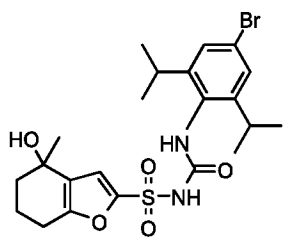
сольват, где R_2 представляет собой

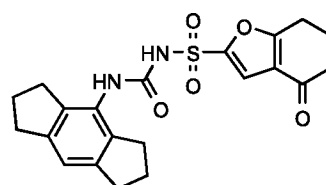
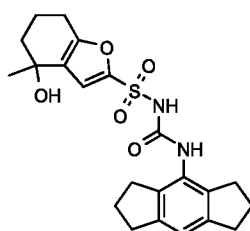
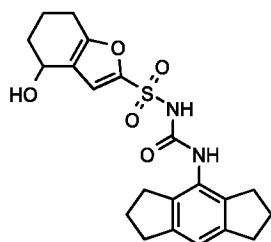
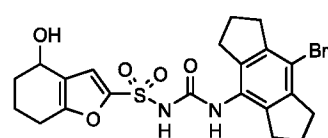
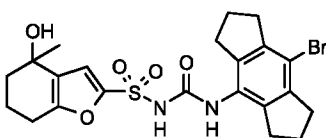
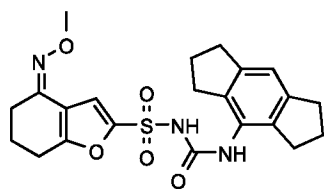
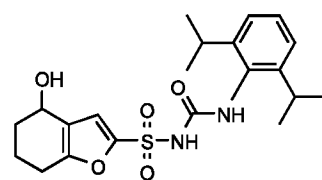
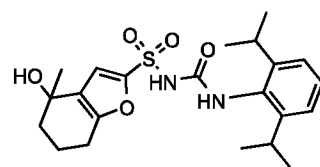
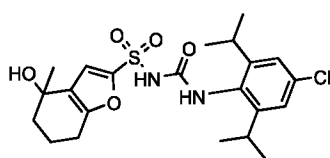
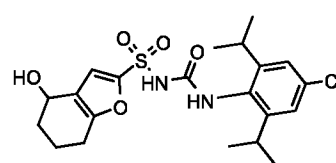
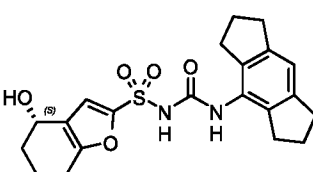
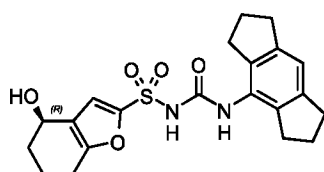
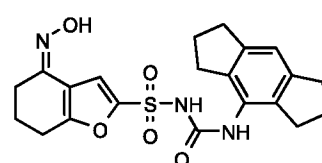
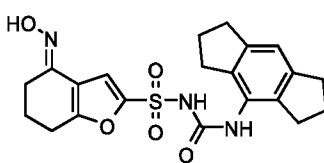
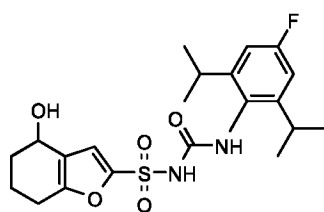
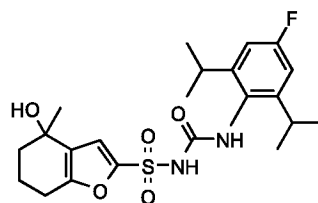
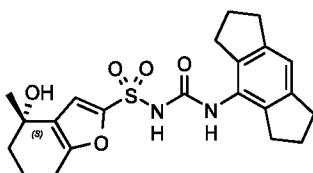
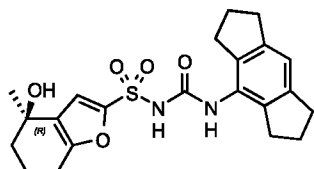
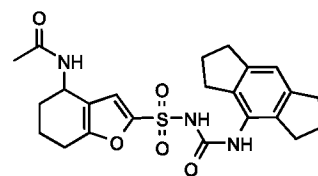
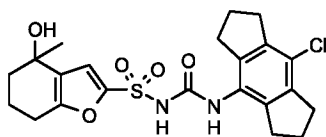
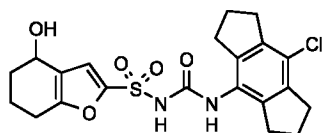
[00107]

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



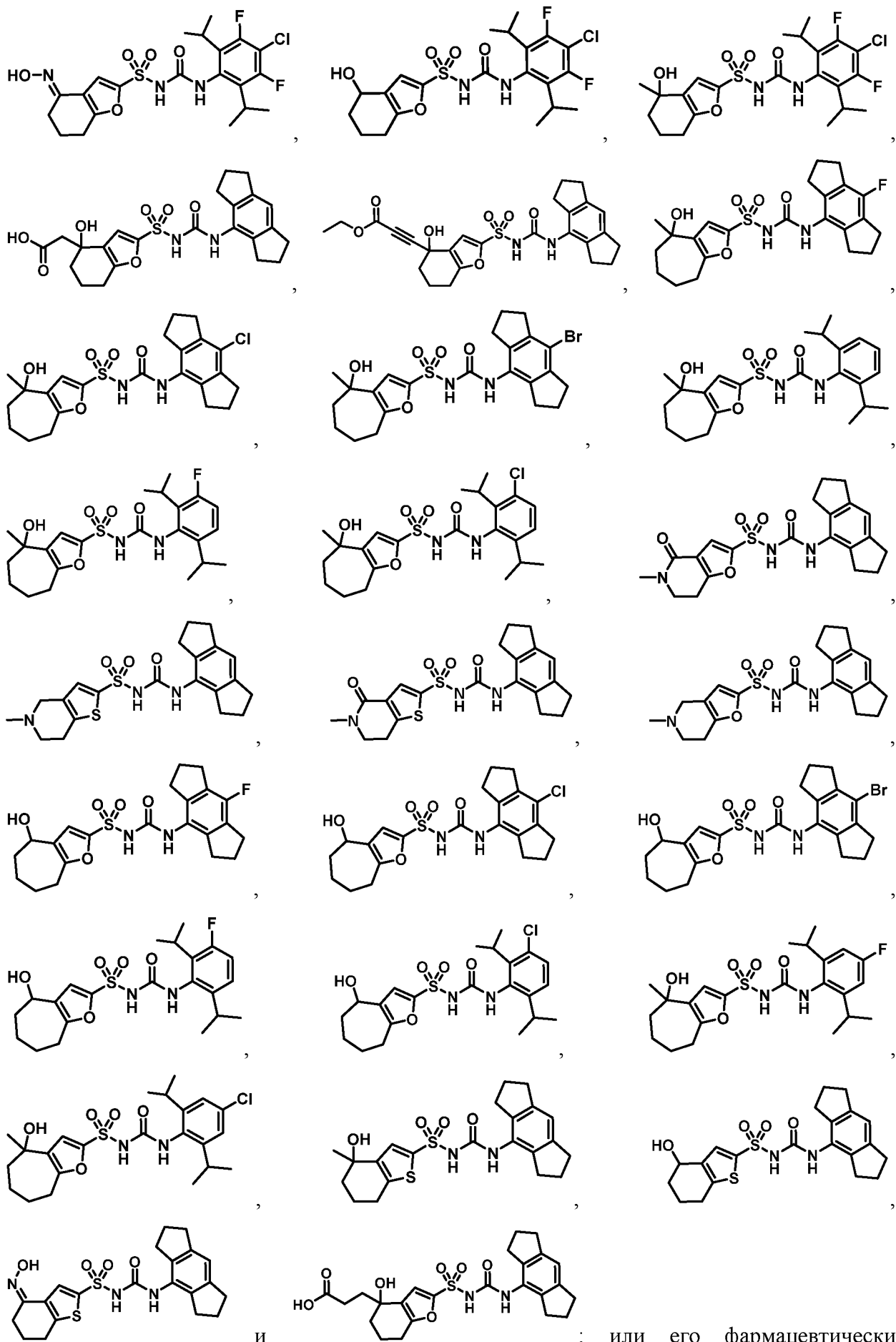






И

; или его



; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00109] В настоящем изобретении предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в настоящей области с получением стабильных фрагментов и соединений.

[00110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтическое(ие) средство(а) (например, соединение формулы (I), (Ia) или (Ib)) присутствует(ют) в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любое описанное выше соединение подходит для любого способа или композиции, описанных в настоящем изобретении.

Дополнительные формы раскрытых в настоящем изобретении соединений

Изомеры

[00111] Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде геометрических изомеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя одну или более двойных связей. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем изобретении формул. В некоторых ситуациях описанные в настоящем изобретении соединения содержат один или более хиральных центров и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и представленных в настоящем изобретении способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные из простой препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, используются для описанных в настоящем изобретении применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде оптически чистых энантиомеров методом хирального хроматографического расщепления рацемической смеси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным

расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диссоциируемые комплексы являются предпочтительными (например, кристаллические диастереомерные соли). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами (например, точки плавления, точки кипения, значения растворимости, реакционная способность и т. п.) и их разделяли с использованием таких различий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диастереомеры разделяли методом хиральной хроматографии или предпочтительно методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливали одновременно с расщепляющим средством любыми практически осуществимыми способами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в своих изотопно-меченых формах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно-меченые соединения, которые идентичны перечисленным в настоящем описании, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем изобретении, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^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 изобретении соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Определенные изотопно-меченые соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в анализах распределения в тканях

лекарственного средства и/или субстрата. Меченые тритием, т. е., ^3H и углерод-14, т. е., ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными для их более легкого получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е., ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, полученные из большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полураспада *in vivo* или требования к пониженной дозировке. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изотопно-меченые соединения, их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получали любым подходящим способом.

[00113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения были мечены другими способами, включая в себя без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат кислотные или основные группы и, таким образом, реагируют с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такие соли получали *in situ* в течение конечного выделения и очистки раскрытых в настоящем изобретении соединений или отдельным осуществлением взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением образованной таким образом соли.

Сольваты

[00116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде сольватов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Дополнительно в настоящем изобретении описаны

способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00117] Сольваты содержат или стехиометрические или не стехиометрические количества растворителя и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления образуются в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены или образованы в течение описанных в настоящем изобретении процессов. Только в качестве примера гидраты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены перекристаллизацией из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включая в себя без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения существуют в несольватированных, а также в сольватированных формах. В общем, сольватированные формы рассматривались как эквивалентные несольватированным формам в целях представленных в настоящем изобретении соединений и способов.

Синтез соединений

[00118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления синтез описанных в настоящем изобретении соединений проводили с применением средств, описанных в химической литературе, с применением способов, описанных в настоящем изобретении или их комбинаций. Кроме того, растворители, значения температуры и другие реакционные условия, представленные в настоящем изобретении, могут варьировать.

[00119] В соответствии с другими вариантами осуществления исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, синтезировали или получали от коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

[00120] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения и другие связанные соединения, содержащие разные заместители, синтезировали с применением методик и веществ, описанных в настоящем изобретении, а также таких, которые признаны в области техники, такие, что описаны, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40

(John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены при помощи ссылки в настоящее раскрытие). Общие способы получения соединения, как раскрыто в настоящем изобретении, могут происходить из реакций, а реакции могут быть модифицированы с применением соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, встречающихся в формулах, как представлено в настоящем изобретении. В качестве руководства могут быть использованы следующие способы синтеза.

Применение защитных групп

[00121] В описанных реакциях может быть необходимым защитить желательные в конечном продукте реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксигруппы, аминогруппы, имино-, тио- или карбоксигруппы, с целью избегания их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы использовали для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предупреждения таких групп от участия в химических реакциях, пока защитную группу не удалили. Является предпочтительным, если каждая защитная группа была удаляема различными способами. Защитные группы, которые отщеплены при полностью различных реакционных условиях, удовлетворяют требованию различного удаления.

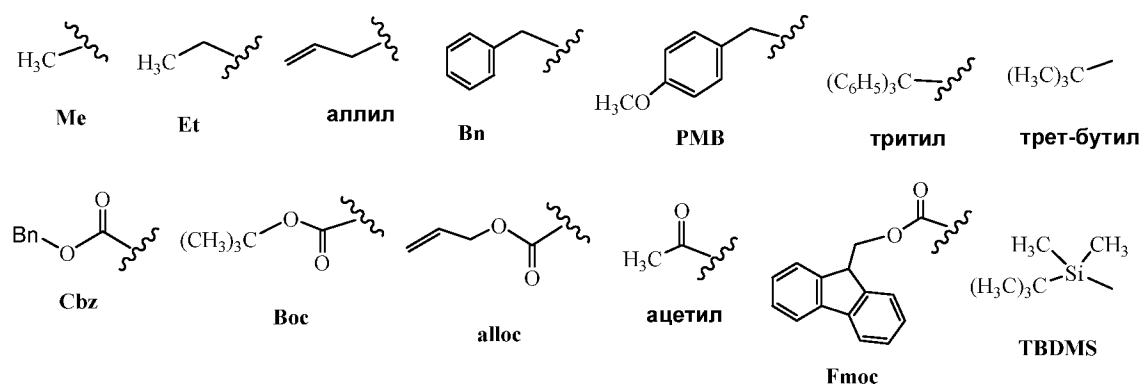
[00122] Защитные группы могут быть удалены кислотой, основанием, при восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условиях. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются лабильными по отношению к кислоте и могут быть использованы для защиты карбокси- и гидроксигрупп, реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz группами, которые удаляются гидрогенолизом, и групп Fmoc, которые лабильны по отношению к основанию. Реакционноспособные фрагменты карбоновых кислот и гидроксильные реакционноспособные фрагменты могут быть блокированы лабильными по отношению к основанию группами, такими как без ограничения метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных лабильными по отношению к кислоте группами, такими как трет-бутилкарбамат или карбаматами, которые устойчивы к действию как кислоты, так и основания, но удаляемые гидролитически.

[00123] Реакционноспособные фрагменты карбоновой кислоты и гидроксильные реакционноспособные фрагменты также могут быть блокированы

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

[00124] Аллилблокирующие группы применимы в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку вышеупомянутые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены металлическими или пи-кислотными катализаторами. Например, с аллилблокированной карбоновой кислоты могут быть сняты защитные группы при помощи Pd^0 -катализированной реакции в присутствии лабильных по отношению к кислоте трет-бутилкарбаматных или лабильных по отношению к основанию ацетатаминовых защитных групп. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Поскольку остаток присоединен к смоле, тогда функциональная группа будет блокирована и не сможет реагировать. Как только она высвободится из смолы, функциональная группа будет доступна для взаимодействия.

[00125] В основном, блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



[00126] Другие защитные группы, плюс подробное описание методик, подходящих для образования защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Способы лечения и предупреждения

[00127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен

способ лечения метаболического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения метаболического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом метаболическое заболевание выбрано из сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения атеросклероза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения ожирения у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения подагры у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения заболевания печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения заболевания печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание печени выбрано из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита и цирроза.

[00129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения заболевания легких у пациента, нуждающегося в этом, включающий

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание легких выбрано из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочного идиопатического фиброза.

[00130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

[00131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой ревматоидный артрит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой рассеянный склероз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой псориаз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой волчанку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой воспалительное болезнь Крона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом заболевание представляет собой язвенный колит.

[00132] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз или инсульт. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения атеросклероза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен способ лечения инсульта у пациента, нуждающегося в этом, включающий

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00133] Описанные в настоящем изобретении модуляторы NLRP3 вводили субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения с целью лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний. Введение ингибиторов NLRP3, как описано в настоящем изобретении, может быть в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора NLRP3 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00134] В соответствии с определенными вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения вводили в виде чистого химического вещества. В соответствии с другими вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения объединяли с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем описании как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00135] Соответствующим образом, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является(ются) приемлемым(и) или подходящим(и), если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т. е., субъекта) композиции.

[00136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00137] Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, состоящей в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00138] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение, как описано в настоящем изобретении, является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем приблизительно 5% или менее чем приблизительно 1% или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавших промежуточных соединений или побочных продуктов синтеза, которые были образованы, например, одной или более стадиями способа синтеза.

[00139] Такие составы включают в себя составы, подходящие для перорального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

[00140] Приводимые в качестве примера фармацевтические композиции использовали в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает в себя одно или более раскрытых соединений в виде активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящих для внешних, тонкокишечных или парентеральных применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активный ингредиент составляли, например, с обычными не токсичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пилюль, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное заданное соединение включено в фармацевтическую композицию

в количестве, достаточном для вызывания требуемого эффекта при процессе или состоянии заболевания.

[00141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении ингибиторы NLRP3 вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для местного нанесения для лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний кожи. Под «биологически совместимой формой, подходящей для местного введения» подразумевается форма ингибитора NLRP3 для введения, в которой любые токсические эффекты перевешиваются терапевтическими эффектами ингибитора. Введение ингибитора NLRP3, как описано в настоящем изобретении, может быть в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество ингибитора NLRP3 отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[00142] Местное введение ингибитора NLRP3 может быть представлено в форме аэрозоля, полутвердой фармацевтической композиции, порошка или раствора. Под термином «полутвердая композиция» подразумевается мазь, крем, целебная мазь, желе или другая фармацевтическая композиция в основном подобной консистенции, подходящей для нанесения на кожу. Примеры полутвердых композиций представлены в главе 17 *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, опубликованной Lea and Febiger (1970), и в главе 67 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th Edition (1975) published by Mack Publishing Company.

[00143] Дермальные или трансдермальные являются другим способом для трансдермальной доставки терапевтических или фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении. Пластыри могут обеспечивать усилитель абсорбции, такой как DMSO, для усиления абсорбции соединений. Пластыри могут включать в себя такие пластыри, которые контролируют скорость доставки лекарственного средства на кожу. Пластыри могут обеспечивать различные системы дозировки, включая резервуарную систему или монолитную систему, соответственно. Конструкция резервуара может, например, содержать четыре слоя: адгезионный слой, который непосредственно контактирует с кожей, контрольную мембрану, которая контролирует диффузию молекул лекарственного средства, резервуар для молекул лекарственного средства и влагостойкий вкладыш. Такая конструкция доставляет одинаковые количества лекарственного средства в течение определенного периода времени, скорость доставки должна быть меньше, чем предел насыщения различных типов кожи. Монолитная конструкция, например, типично содержит только три слоя: адгезионный слой, полимерную матрицу, содержащую соединение, и влагостойкий

вкладыш. Такая конструкция доставляет пропитывающее количество лекарственного средства в кожу. Таким образом, доставка контролируется кожей. Как только количество лекарственного средства уменьшается в пластыре ниже уровня насыщения, скорость доставки падает.

[00144] В соответствии с одним вариантом осуществления композиция для местного нанесения может принимать форму, например, гидрогеля на основе полиакриловой кислоты или полиакриламида; мази, например, с полиэтиленгликолем (PEG) в виде носителя в виде стандартной мази DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); или в виде эмульсии, в частности, микроэмульсии на основе воды-в-масле или масла-в-воде, необязательно с добавленными липосомами. Подходящие ускорители пропитывания (средства захвата) включают в себя производные сульфоксида, такие как диметилсульфоксид (DMSO) или децилметилсульфоксид (децил-MSO) и транскутол (диэтиленгликольмоноэтиловый эфир) или циклодекстрин; а также пирролидоны, например, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон-5-карбоновая кислота или биоразлагаемый N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон и их сложные эфиры жирной кислоты; производные мочевины, такие как додецилмочевина, 1,3-дидодецилмочевина и 1,3-дифенилмочевина; и терпены, например, D-лимонен, ментон, α-терпинол, карвол, оксид лимонена или 1,8-цинеол.

[00145] Мази, пасты, кремы и гели также могут содержать вспомогательные вещества, такие как крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота и тальк или их смеси. Порошки и спреи также могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Растворы нанокристаллических противомикробных металлов могут быть превращены в аэрозоли или спреи любым из известных способов, обычно используемым для получения аэрозольных лекарственных препаратов. В общем, такие способы предусматривают повышение давления или обеспечение средств для повышения давления контейнера с раствором, обычно с инертным газом-носителем, и пропуском сжатого газа через небольшое отверстие. Спреи дополнительно могут содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00146] Носитель также может содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для модификации или поддержания значения pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, стерильности, стабильности, скорости растворения или аромата состава. Композиции против старения кожи также могут

дополнительно содержать антиоксиданты, солнцезащитные средства, натуральные ретиноиды (например, ретинол) и другие добавки, обычно встречающиеся в композициях для обработки кожи.

[00147] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный ингредиент смешивали с фармацевтическим носителем, например, традиционными ингредиентами таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с образованием твердой композиции для придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь раскрытого соединения или его не токсичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких композиций для придания им лекарственной формы как гомогенных, это означает, что активный ингредиент диспергирован равномерно по всей композиции, таким образом, композиция легко подразделяется на равно эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00148] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) заявленную композицию смешивали с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кросскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, докзат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль в соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции содержат буферные средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в

мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т. п.

[00149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетку получали путем сжатия или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сжатые таблетки получали с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сформованные таблетки получали путем формования в подходящем устройстве смеси заявленной композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, делили насечкой или получали с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00150] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к заявленной композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, циклодекстрины и их смеси.

[00151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суспензии, в дополнение к заявленной композиции, содержат суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошки и

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

[00153] Раскрытые в настоящем изобретении композиции и соединения альтернативно вводили при помощи аэрозоля. Это достигали получением водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления используется не водная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления использовали ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют подвергание средства к сдвигу, что приводит к распаду соединений, содержащихся в заявленных композициях. Обычно водный аэрозоль получали составлением водного раствора или суспензии заявленной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы меняются с требованиями конкретной заявленной композиции, но типично включают в себя неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, сорбитановые сложные эфиры, масляную кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получали из изотонических растворов.

[00154] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат заявленную композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или не водными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые повторно растворяли в стерильных инъектируемых растворах или дисперсиях сразу перед применением, что в соответствии с некоторыми вариантами осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворы, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента или суспендирующие средства или загустители.

[00155] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые использовались в фармацевтических композициях, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъектируемые

органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с использованием поверхностно-активных веществ.

[00156] Дозы композиции, включающей в себя по меньшей мере одно соединение, как описано в настоящем изобретении, отличаются в зависимости от состояния пациента (например, человека), состояния, а именно степени заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00157] Фармацевтические композиции вводили способом, подходящим для заболевания, которое лечили (или предупреждали). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определены на основании таких факторов, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, соответствующая доза и курс лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенный клинический исход, такой как учащенные полные или частичные ремиссии или более длительная безрецидивная и/или общая выживаемость или ослабление тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных образцов и/или клинических исследований. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[00158] Пероральные дозировки типично находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз или более, в сутки.

[00159] Введение дозы может повторяться в зависимости от фармакокинетических параметров состава для дозировки и используемого пути введения.

[00160] Особенно предпочтительным является составление композиций в виде единичной дозированной формы для облегчения введения и однородности дозирования. В контексте настоящего изобретения единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов-млекопитающих, подлежащих лечению, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, вычисленное из расчета на достижение желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных дозированных форм определяются в соответствии с и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик

ингибитора NLRP3 и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных для следующего из уровня техники получения такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов. Специалист в данной области техники может легко рассчитать конкретную дозу, например, в соответствии с приблизительной массой тела или площадью поверхности тела пациента или объемом занимаемого телом пространства. Дозу также можно рассчитать в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозы для лечения, специалист в данной области техники выполняет рутинным образом. Такие расчеты могут быть выполнены специалистом в данной области техники без излишнего экспериментирования в свете активностей ингибитора NLRP3, раскрытого в настоящем документе, в анализируемых препаратах клеток-мишеней. Точные дозы определяют в сочетании со стандартными исследованиями зависимости ответа от дозы. Следует понимать, что фактически вводимое количество композиции будет определять практикующий врач в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние или состояния, которые подлежат лечению, выбор композиции для введения, возраст, массу и ответ индивидуального пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный пути введения.

[00161] Токсичность и терапевтическая эффективность таких ингибиторов NLRP3 можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз токсического и терапевтического эффектов является терапевтическим индексом и может быть выражено как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются ингибиторы NLRP3, которые демонстрируют большие терапевтические индексы. Хотя можно использовать ингибиторы NLRP3, которые проявляют токсические побочные эффекты, следует принять меры по разработке системы доставки, которая нацеливает такие ингибиторы на сайт пораженной ткани, чтобы минимизировать возможное повреждение неинфицированных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

[00162] Данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для применения людьми. Доза таких ингибиторов NLRP3 предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого

ингибитора NLRP3, используемого в способе, описанном в настоящем документе, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценить в ходе анализов на клеточной культуре. Дозу можно составить на животных моделях с достижением диапазона циркулирующей концентрации в плазме, который включает IC₅₀ (т.е., концентрацию ингибитора NLRP3, при которой достигается половина максимального подавления симптомов), как определено на клеточной культуре. Подобную информацию можно использовать для более точного определения применимых доз для людей. Концентрацию в плазме можно измерить, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Примеры

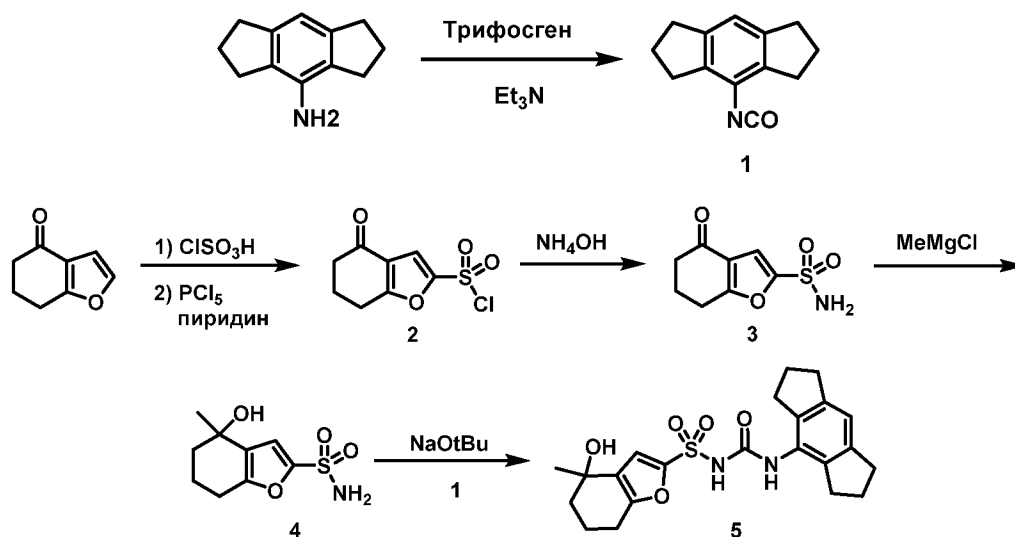
[00163] Последующие примеры предложены с иллюстративной целью и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. Все литературные упоминания в этих примерах и по всему этому описанию включены в настоящее описание путем ссылок для всех используемых тем самым допустимых целей. Исходные вещества и реагенты, используемых для синтеза описанных в настоящем изобретении соединений, могут быть синтезированы или могут быть получены из коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

[00164] В настоящем изобретении использовали стандартные аббревиатуры и сокращения, как определено в *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A. Другие используемые в настоящем изобретении аббревиатуры и сокращения представлены далее:

AcOH	уксусная кислота
DMF	диметилформамид
DMP	периодинан 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-масс-спектрометрия
MeOH	метанол

TEA	триэтиламин
К. т.	комнатная температура

Пример 1: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (5)



[00165] 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (2 г, 1,0 экв.) и триметиламин (2,26 мл, 1,2 экв.) растворяли в сухом THF (50 мл). К раствору добавляли трифосген (1,14 г, 0,33 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем реакцию нагревали при 85°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и THF удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в сухом гексане (100 мл) и фильтровали через слой силикагеля в 2 дюйма. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением белого кристалла 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (**1**) (1,88 г, 81%).

[00166] Раствор 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она (2,0 г, 1,0 экв.) в метиленхлориде (20 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере N₂ и по каплям добавляли хлорсульфоновую кислоту (1,8 г, 1,05 экв.) в течение двух минут. Охлаждающую баню удаляли, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли пиридин (1,3 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, затем добавляли твердый PCl₅ (3,4 г, 1,1 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при < 0°C охлаждающую баню удаляли, и реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением ледяной воды. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слой метиленхлорида отделяли, и водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Раствор выпаривали в вакууме с получением

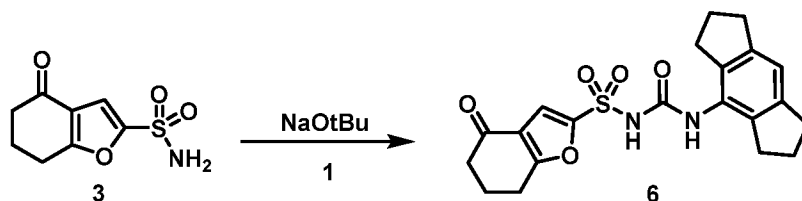
сульфонилхлорид-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонилхлорида (**2**) (2,0 г), который использовали сразу на следующей стадии.

[00167] К раствору 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонилхлорида (**2**) (2,0 г) в THF (15 мл) добавляли концентрированный NH_4OH (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (2×30 мл). Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии с получением 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**3**) (240 мг).

[00168] К раствору 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**3**) (50 мг, 1,0 экв.) в THF (2 мл) при 0°C добавляли MeMgCl (0,5 мл, 3М в THF). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили 1 н HCl при 0°C . Смесь экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), и объединенный органический раствор концентрировали в вакууме с получением 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**4**) (50 мг), который использовали сразу на следующей стадии.

[00169] К раствору 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**4**) (50 мг, 1,0 экв.) в безводном THF (4 мл) добавляли порошкообразный трет-бутоксид натрия (21 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем по каплям добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (43 мг, 1,0 экв.) в THF (1 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в DCM (50 мл) и промывали 1 н HCl (3×20 мл), водой и солевым раствором. Раствор концентрировали, и остаток очищали методом HPLC с получением N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**5**) (28 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS: 431,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

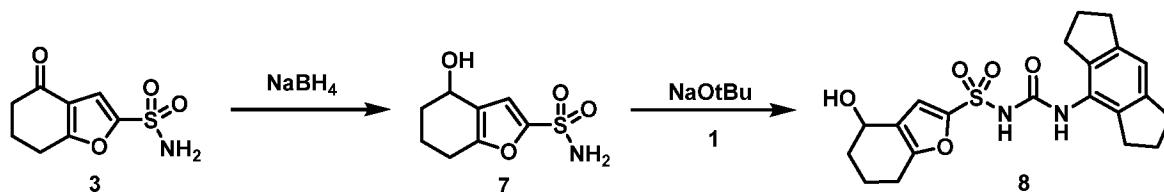
Пример 2: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (6**)**



[00170] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**6**) получали способом, аналогичным описанному в последней стадии примера 1, заменой 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**4**) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-

сульфонамидом (3). LCMS: 415,1 (M+H)⁺.

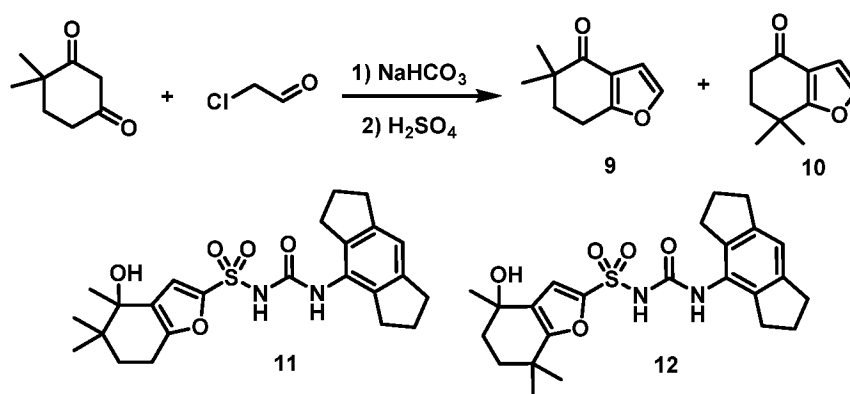
Пример 3: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (8)



[00171] К раствору 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (3) (52 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (18 мг, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили 1 н HCl при 0°C, и смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии с получением 4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (7) (42 мг).

[00172] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (8) получали способом, аналогичным описанному в последней стадии примера 1, заменой 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (4) 4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамидом (7). LCMS: 417,2 (M+H)⁺.

Пример 4: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (11) и N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,7,7-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (12)



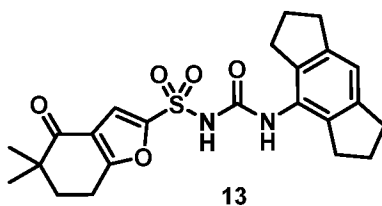
[00173] К раствору бикарбоната натрия (7,2 г, 1,2 экв.) и хлорацетальдегида (11,2 г 50 масс.% раствора в воде, 1,0 экв.) в воде (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона (10 г, 1,0 экв.) в THF (15 мл) в течение 40 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и добавляли этилацетат (100 мл). Значение pH доводили до 1 при помощи 50% H₂SO₄, и смесь

энергично перемешивали в течение 3 ч. Органический слой собирали, и кислотный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным NaHCO₃, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением 5,5-диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она (**9**) (1,2 г, 10%) и 7,7-диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она (**10**) (4,5 г, 38%).

[00174] N-((1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**11**) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 5,5-диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-оном (**9**). LCMS: 459,2 (M+H)⁺.

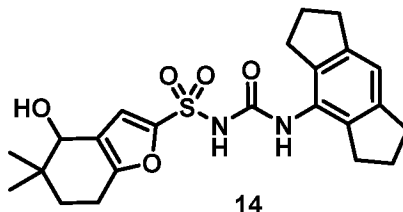
[00175] N-((1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**12**) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 7,7-диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-оном (**10**). LCMS: 481,0 (M+Na)⁺.

Пример 5: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (13**)**



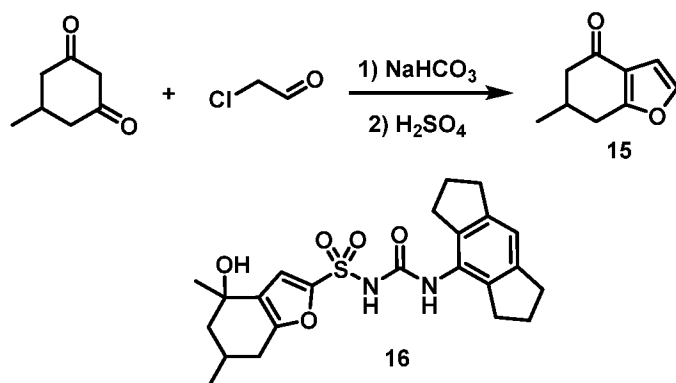
[00176] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**13**) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 2. LCMS: 443,1 (M+H)⁺.

Пример 6: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (14**)**



[00177] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**14**) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 3. LCMS: 445,0 (M+H)⁺.

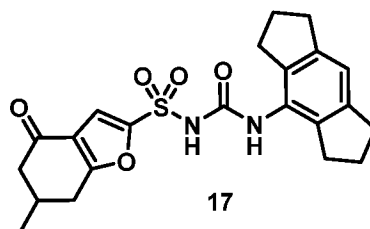
Пример 7: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (16**)**



[00178] 6-Метил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-он (**15**) получали способом, аналогичным описанному в примере 4, заменой 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона 5-метилциклогексан-1,3-дионом.

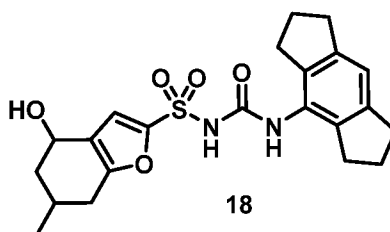
[00179] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**16**) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 6-метил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-оном (**15**). LCMS: 445,2 (M+H)⁺.

Пример 8: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (17**)**



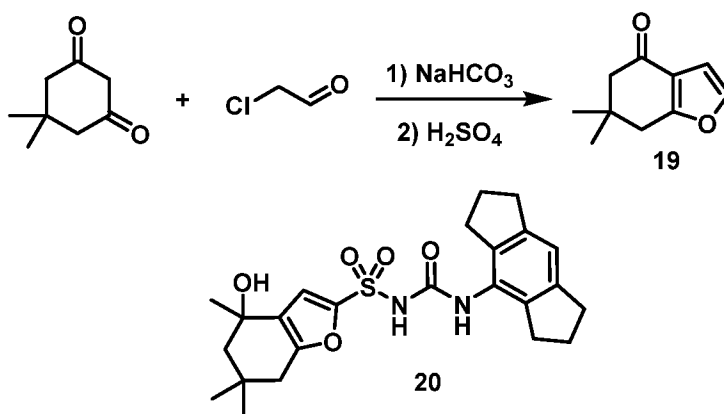
[00180] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**17**) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 2. LCMS: 429,0 (M+H)⁺.

Пример 9: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (18**)**



[00181] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**18**) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 3. LCMS: 431,0 (M+H)⁺.

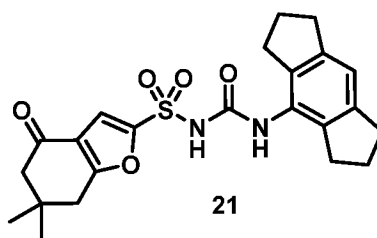
Пример 10: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (20**)**



[00182] 6,6-Диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-он (19) получали способом, аналогичным описанному в примере 4, заменой 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом.

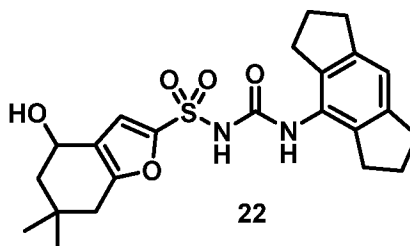
[00183] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (20) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 6,6-диметил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-оном (19). LCMS: 459,2 (M+H)⁺.

Пример 11: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (21)



[00184] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (21) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 2. LCMS: 443,1 (M+H)⁺.

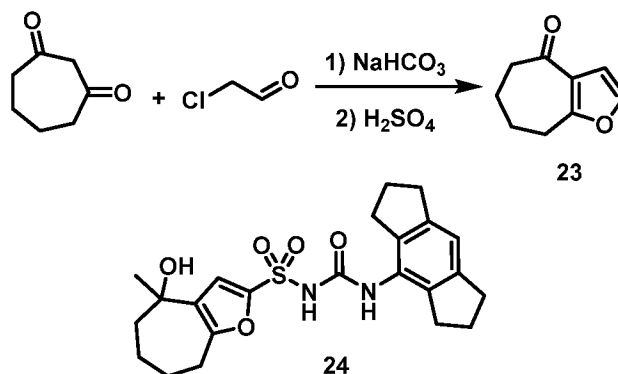
Пример 12: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (22)



[00185] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (22) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 2. LCMS: 445,1 (M+H)⁺.

Пример 13: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-

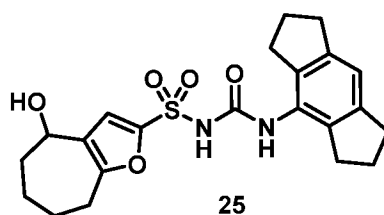
гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамида (24)



[00186] 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-4-он (23) получали способом, аналогичным описанному в примере 4, заменой 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона циклогептан-1,3-дионом.

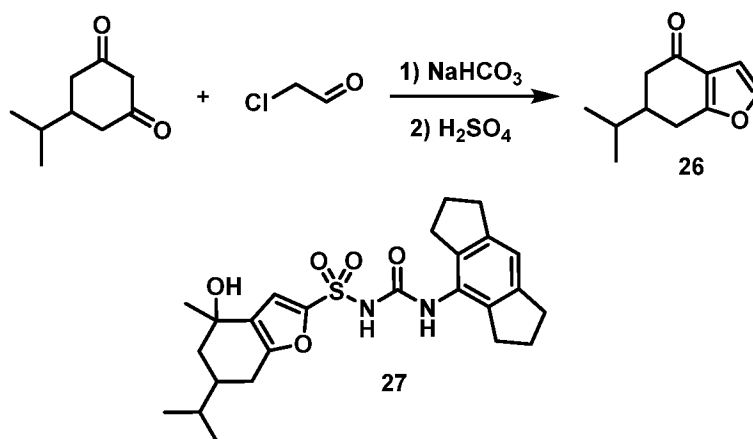
[00187] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид (24) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-4-оном (23). LCMS: 445,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 14: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамида (25)



[00188] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид (25) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 3. LCMS: 431,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

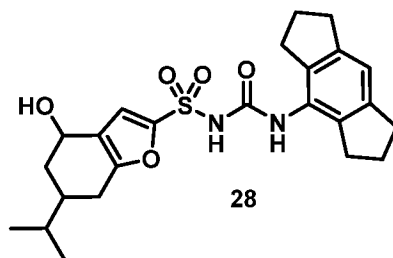
Пример 15: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-изопропил-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (27)



[00189] 6-Изопропил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-он (**26**) получали способом, аналогичным описанному в примере 4, заменой 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона 5-изопропилциклогексан-1,3-дионом.

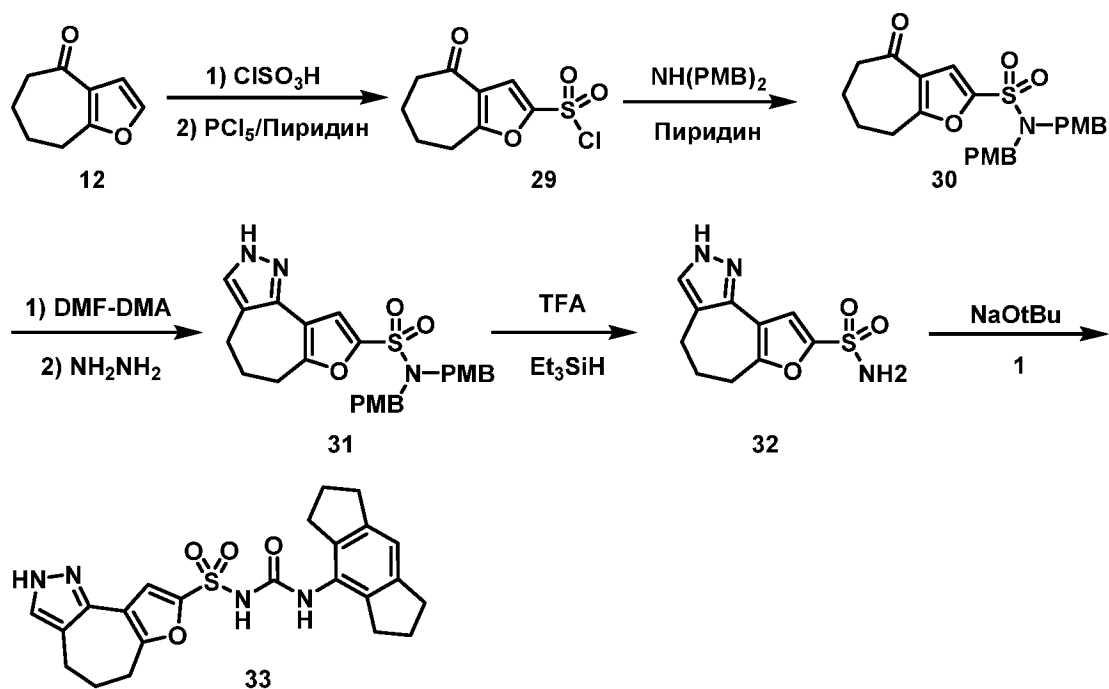
[00190] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**27**) получали способом, аналогичным описанному в примере 1, заменой 6,7-дигидробензофуран-4(5H)-она 6-изопропил-6,7-дигидробензофуран-4(5H)-оном (**26**). LCMS: 495,1 (M+Na)⁺.

Пример 16: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (28**)**



[00191] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид (**27**) получали способом, аналогичным описанному в примерах 1 и 3. LCMS: 459,1 (M+H)⁺.

Пример 17: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2,4,5,6-тетрагидрофуоро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиразол-8-сульфонамида (33**)**



[00192] Раствор 5,6,7,8-тетрагидро-4H-циклогепта[b]фуран-4-она (**22**) (2,8 г, 1,0 экв.) в метиленхлориде (10 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере N₂ и по каплям добавляли хлорсульфовую кислоту (2,2 г, 1,0 экв.) в течение двух минут. Реакционную смесь

перемешивали при 0°C в течение 5 ч, и затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли пиридин (1,62 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, затем добавляли твердый PCl₅ (3,88 г, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением ледяной воды. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слой метиленхлорида отделяли, и водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением сульфонилхлорид-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонилхлорида (**29**) (1,2 г, 26%).

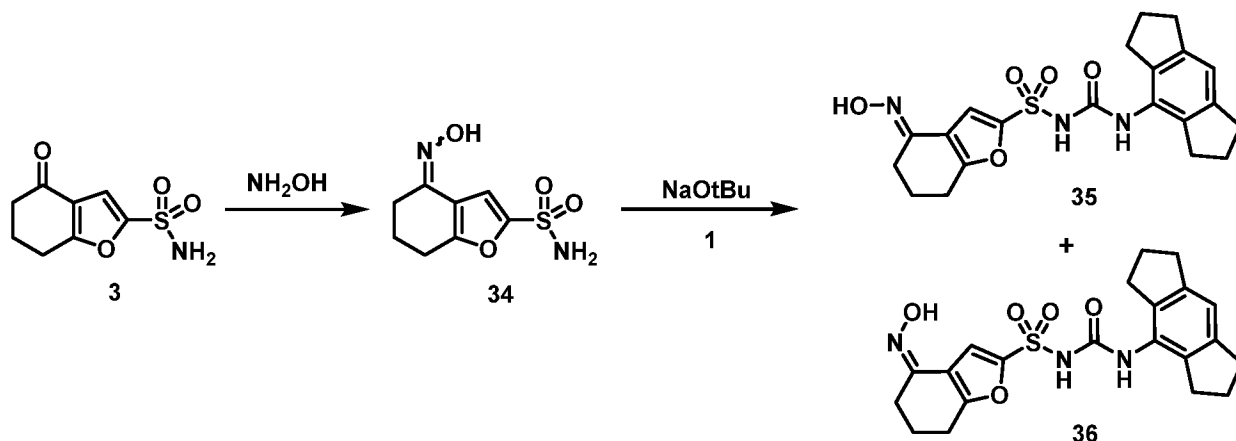
[00193] К раствору 4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонилхлорида (**29**) (600 мг, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) и пиридине (2 мл) добавляли бис(4-метоксибензил)амин (930 мг, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (2 × 30 мл), 1 н HCl и соевым раствором. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии с получением N,N-бис(4-метоксибензил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамида (**30**) (560 мг, 50%).

[00194] N,N-бис(4-метоксибензил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид (**30**) (500 мг) в DMF-DMA (10 мл) нагревали при 90°C в течение 2 суток. Избыток DMF-DMA удаляли в вакууме, остаток растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли NH₂NH₂ (68 мг, 2,0 экв.) и каплю уксусной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением N,N-бис(4-метоксибензил)-2,4,5,6-тетрагидрофуоро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пирозол-8-сульфонамида (**31**) (401 мг, 76%).

[00195] К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2,4,5,6-тетрагидрофуоро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пирозол-8-сульфонамида (**31**) (401 мг) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и Et₃SiH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли дополнительно TFA (1 мл) и Et₃SiH (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2,4,5,6-тетрагидрофуоро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пирозол-8-сульфонамида (**32**) (128 мг, 62%).

[00196] К раствору 2,4,5,6-тетрагидрофуро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиразол-8-сульфонамида (**32**) (50 мг, 1,0 экв.) в безводном THF (5 мл) добавляли порошкообразный трет-бутоксид натрия (19 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем по каплям добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен (40 мг, 1,0 экв.) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (50 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃, водой и соевым раствором. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-2,4,5,6-тетрагидрофуро[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиразол-8-сульфонамида (**33**) (15 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS: 453,4 (M+H)⁺.

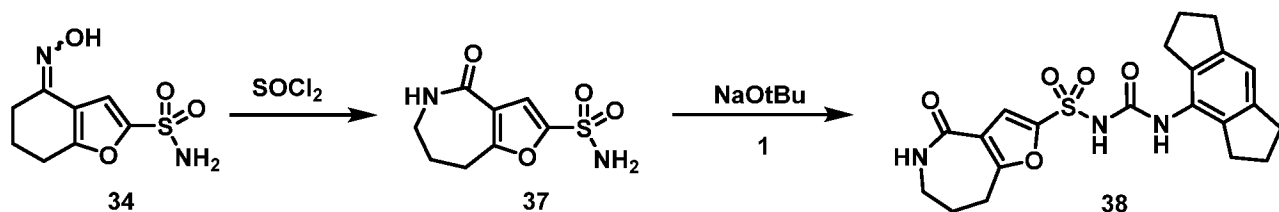
Пример 18: Синтез (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (35**) и (Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**36**)**



[00197] Раствор 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**3**) (1,0 экв.), гидроксиламина (1,5 экв.) и уксусной кислоты (0,1 экв.) в EtOH (2 мл) нагревали при 80°C. Полученную смесь охлаждали и концентрировали с получением 4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**34**).

[00198] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-фуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид (**35**) и N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-фуоро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид (**36**) получали способом, аналогичным описанному в последней стадии примера 1 заменой 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**4**) 4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамидом (**34**). Для соединения **35** и соединения **36** LCMS: 430,1 (M+H)⁺.

Пример 19: Синтез N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамида (38)

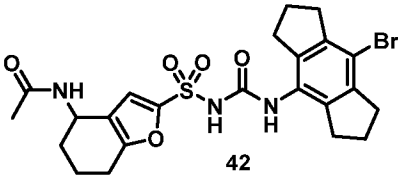
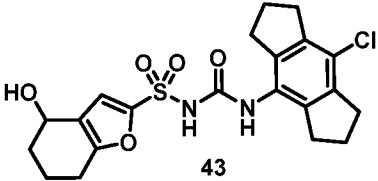
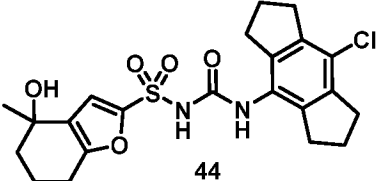
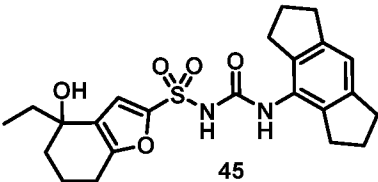
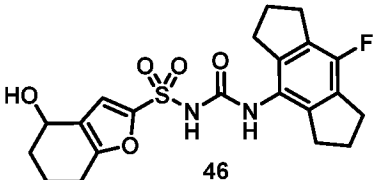
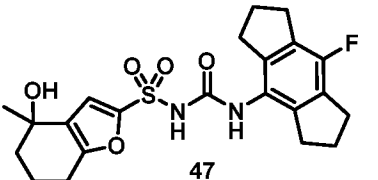
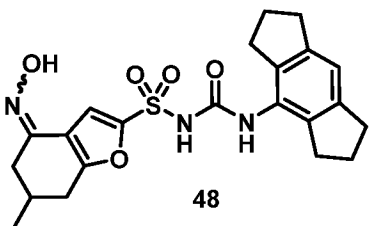


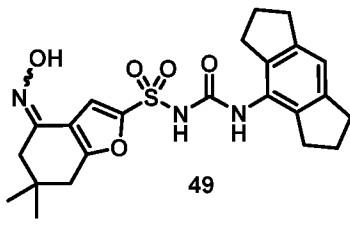
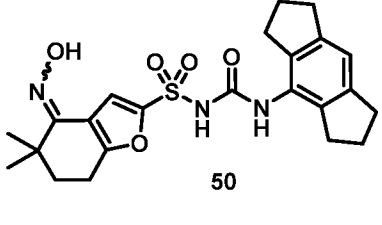
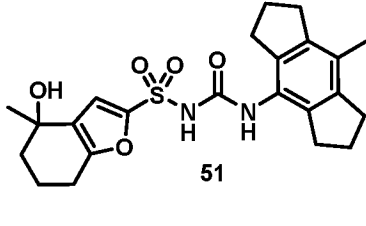
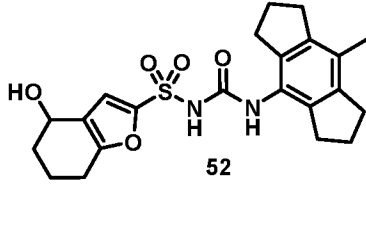
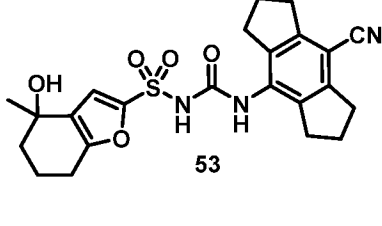
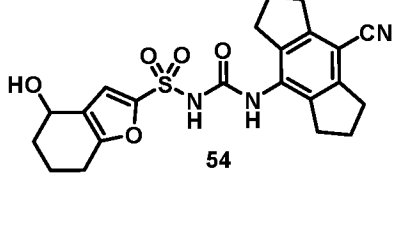
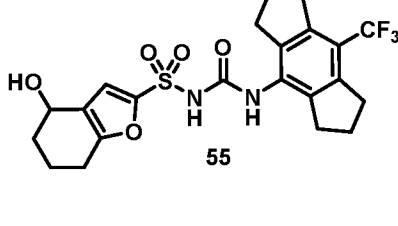
[00199] К раствору 4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**34**) в CH_3CN добавляли SOCl_2 . Смесь нагревали при 60°C , охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамида (**37**).

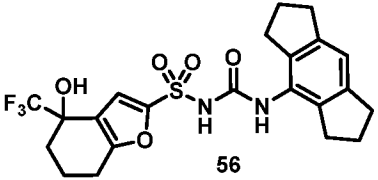
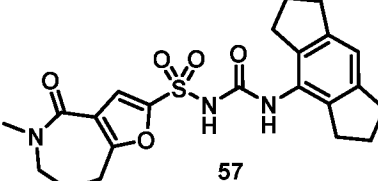
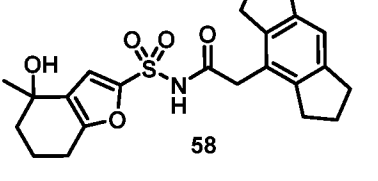
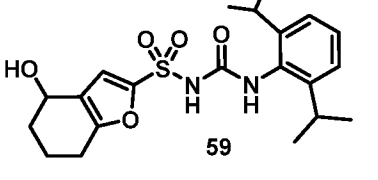
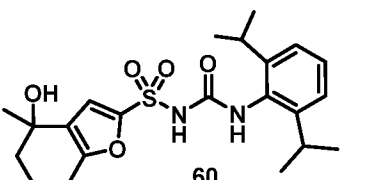
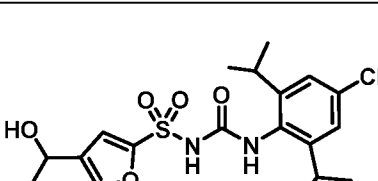
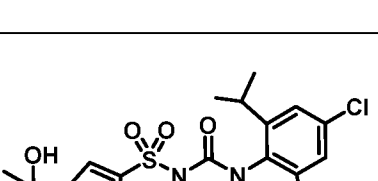
[00200] N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид (**38**) получали способом, аналогичным описанному в последней стадии примера 1 заменой 4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамида (**4**) 4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамидом (**37**). LCMS: 430,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

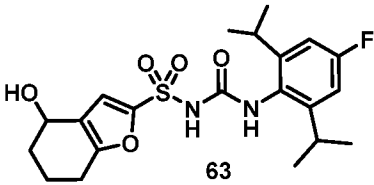
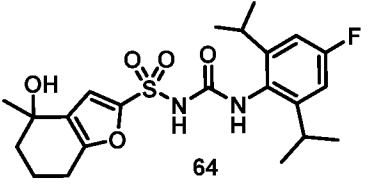
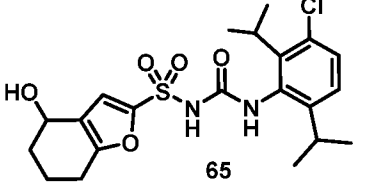
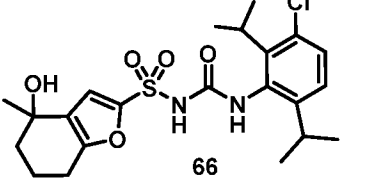
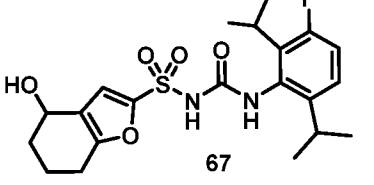
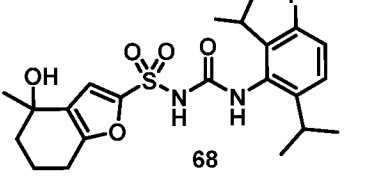
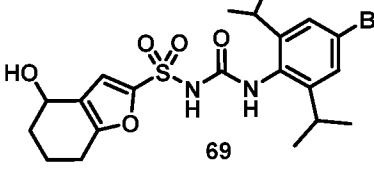
[00201] Соединения **39-76** получали процедурами, аналогичными описанным в предыдущем примере.

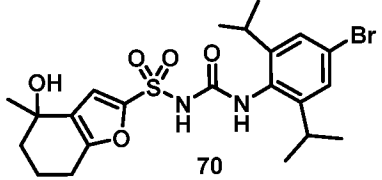
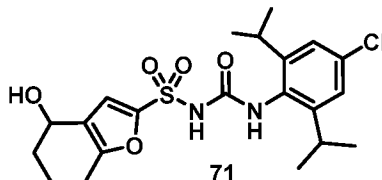
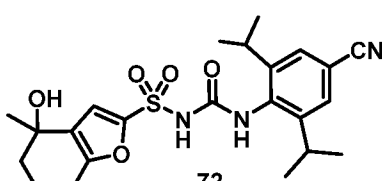
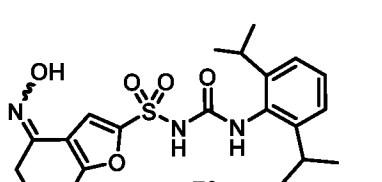
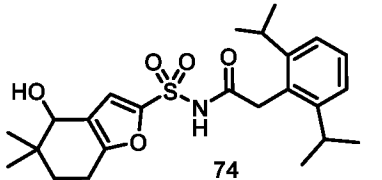
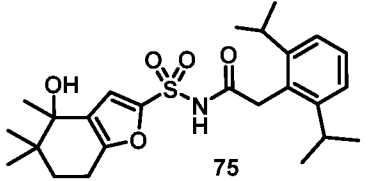
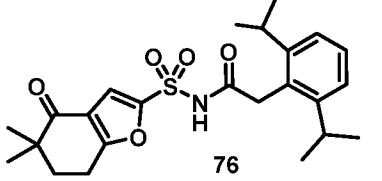
Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
39		N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	517,1 (M+Na)
40		N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	491,1
41		(Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(метоксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	444,2

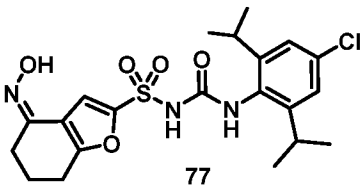
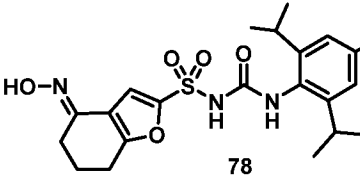
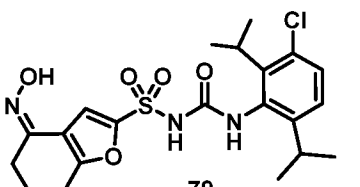
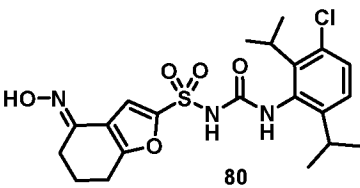
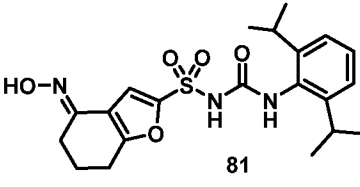
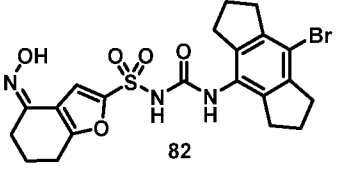
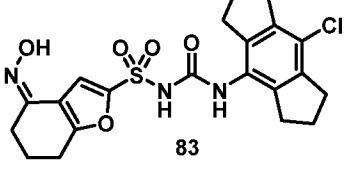
42		N-(2-(N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-ил)ацетамид	458,1
43		N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	451,1
44		N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	487,1 (M+Na)
45		4-этил-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	467,1 (M+Na)
46		N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	435,1
47		N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	471,1 (M+Na)
48		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	444,0

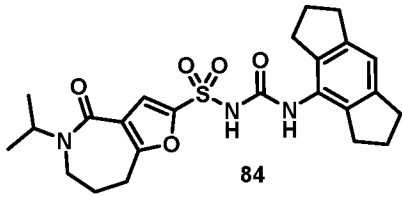
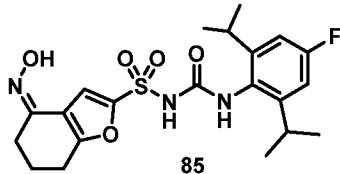
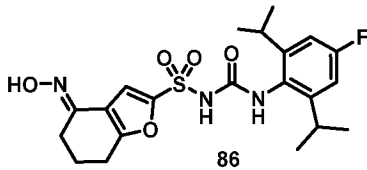
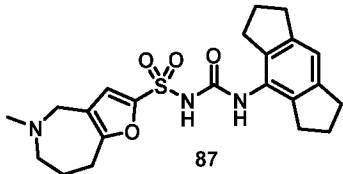
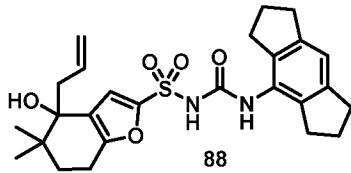
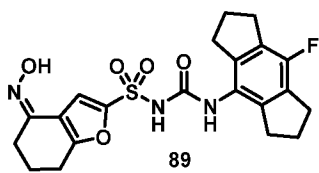
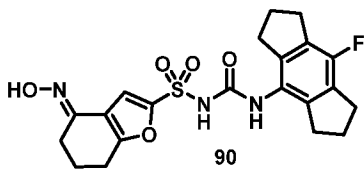
49		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	458,1
50		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	458,1
51		4-гидрокси-4-метил-N-((8-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	467,1 (M+Na)
52		4-гидрокси-N-((8-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	431,1
53		N-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	456,1
54		N-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	442,1
55		4-гидрокси-N-((8-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	485,2

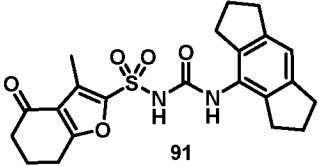
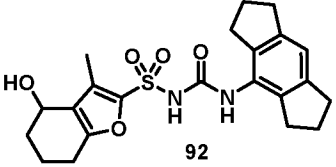
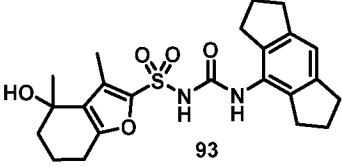
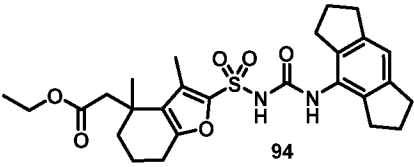
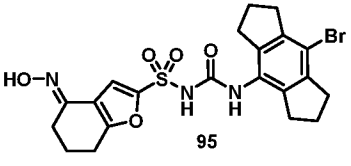
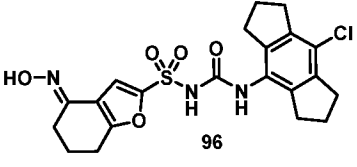
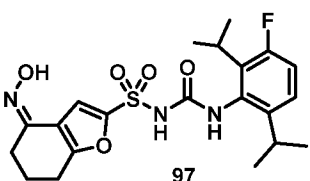
56		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	485,1
57		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-фуро[3,2-c]азепин-2-сульфонамид	444,1
58		2-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-N-((4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-ил)сульфонил)ацетамид	452,1 (M+Na)
59		N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	421,2
60		N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	457,2 (M+Na)
61		N-((4-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	477,1 (M+Na)
62		N-((4-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	491,1 (M+Na)

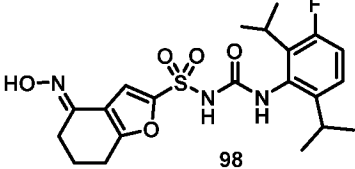
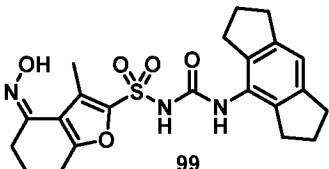
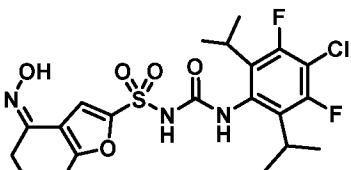
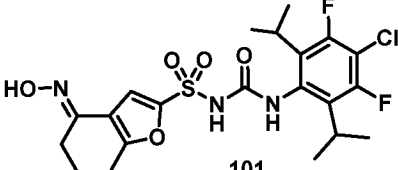
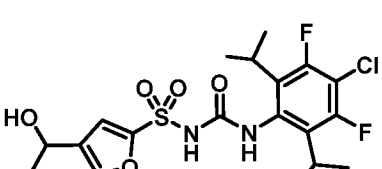
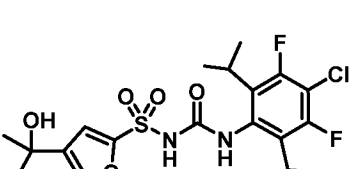
63		N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	439,1
64		N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	475,1 (M+Na)
65		N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	477,1 (M+Na)
66		N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	491,1 (M+Na)
67		N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	439,2
68		N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	475,1 (M+Na)
69		N-((4-бром-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	501,2

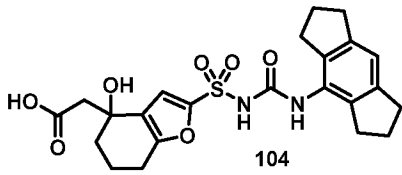
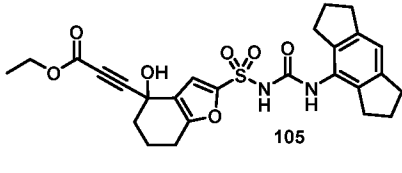
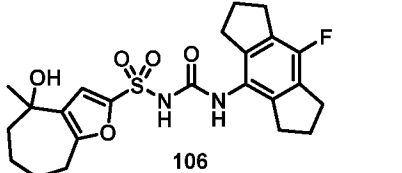
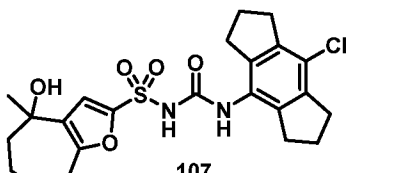
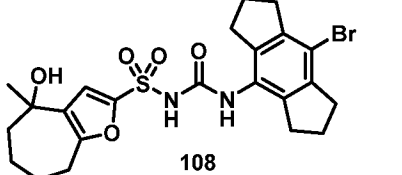
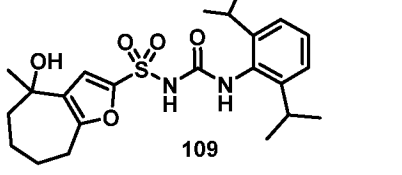
70		N-((4-бром-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	495,2 (M-17)
71		N-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	446,1
72		N-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	482,2 (M+Na)
73		N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	434,2
74		2-(2,6-диизопропилфенил)-N-((4-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-ил)сульфонил)ацетамид	448,3
75		2-(2,6-диизопропилфенил)-N-((4-гидрокси-4,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-ил)сульфонил)ацетамид	462,1
76		2-(2,6-диизопропилфенил)-N-((5,5-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-ил)сульфонил)ацетамид	446,1

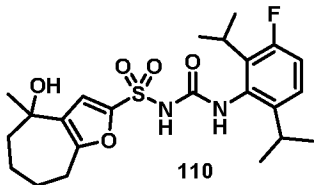
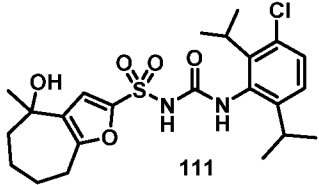
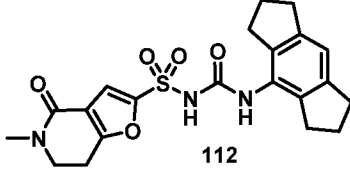
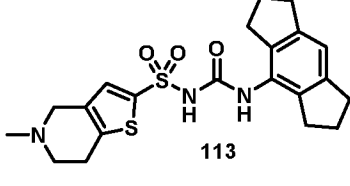
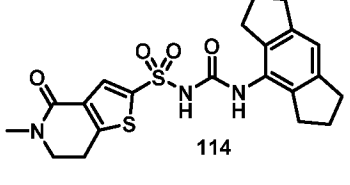
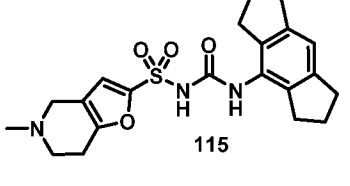
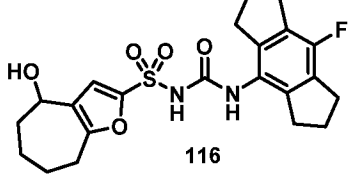
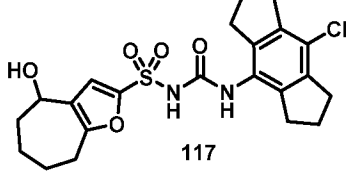
77		(Z)-N-((4-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	468,1
78		(E)-N-((4-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	468,1
79		(Z)-N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	468,1
80		(E)-N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	468,1
81		(E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	434,2
82		(Z)-N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	508,1
83		(Z)-N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	464,1

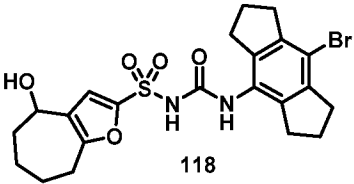
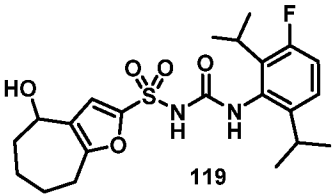
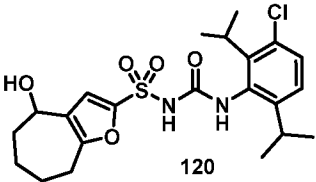
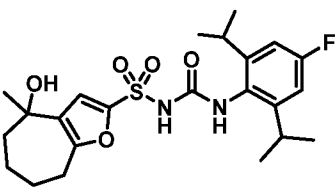
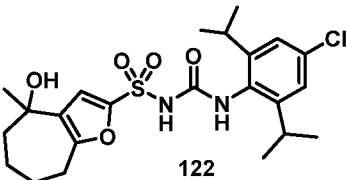
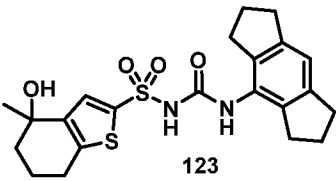
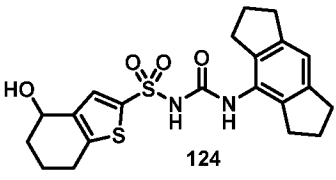
84		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-изопропил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	472,1
85		(Z)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	452,2
86		(E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	452,2
87		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-фуро[3,2-с]азепин-2-сульфонамид	430,2
88		4-аллил-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	507,6 (+Na)
89		(Z)-N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	448,2
90		(E)-N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	448,2

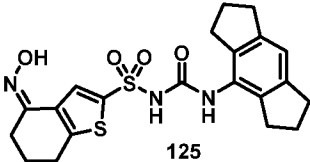
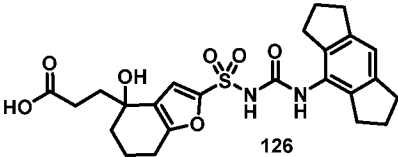
91		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	429,2
92		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	431,2
93		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-3,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	445,2
94		этил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)-3,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-ил)ацетат	503,2
95		(E)-N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	508,1
96		(E)-N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	464,1
97		(Z)-N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	452,2

98		(E)-N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	452,2
99		(Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	444,2
100		(Z)-N-((4-хлор-3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	504,1
101		(E)-N-((4-хлор-3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	504,1
102		N-((4-хлор-3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	491,1
103		N-((4-хлор-3,5-дифтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-2-сульфонамид	505,2

104		2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-ил)уксусная кислота	475,2
105		этил-3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-ил)пропиолят	513,2
106		N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	463,2
107		N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	478,2
108		N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	523,1
109		N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	449,2

110		N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[б]фуран-2-сульфонамид	467,2
111		N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[б]фуран-2-сульфонамид	483,2
112		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидрофуро[3,2-с]пиридин-2-сульфонамид	430,5
113		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-сульфонамид	432,5
114		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-сульфонамид	446,4
115		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидрофуро[3,2-с]пиридин-2-сульфонамид	416,4
116		N-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[б]фуран-2-сульфонамид	449,2
117		N-((8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[б]фуран-2-сульфонамид	465,2

118		N-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	509,1
119		N-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	453,2
120		N-((3-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	469,2
121		N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	467,2
122		N-((4-хлор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[b]фуран-2-сульфонамид	483,2
123		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-сульфонамид	469,6 (+Na)
124		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-сульфонамид	433,5 (+Na)

125		(Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-сульфонамид	446,5 (+Na)
126		3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-ил)пропановая кислота	489,2

Пример 20: Анализ IL-1b BMDM мыши

[00202] Клетки костного мозга мышей C57BL6 из большеберцовой и бедренной костей культивировали в полной среде Isocov с добавлением 20 нг/мл MCSF (среда BMDM) при плотности 50 миллионов клеток/чашка Петри диаметром 15 см. Свежую среду меняли каждые 3 дня, а макрофаги, полученные из костного мозга, собирали, промывали и подсчитывали в день 7. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 5×10^4 клеток на лунку в 100 мкл среды BMDM и культивировали в течение ночи. Клетки стимулировали при 37 °C 200 нг/мл сверхчистого LPS-B5 в течение 3 часов перед добавлением предварительно разведенных соединений. Через 30 минут после добавления соединения добавляли 5 мМ АТФ для вторичной стимуляции в течение 45 минут. После стимуляции планшеты быстро центрифугировали и из каждой лунки собирали 50 мкл супернатанта. ELISA для IL-1b мыши выполняли с супернатантом, разбавленным 1:10 и 1:100, с использованием предварительно покрытых наборов. Концентрации IL-1b рассчитывали на основе предварительно оттитрованных стандартов, а ингибирование соединения IC_{50} получали с применением демпфированного метода наименьших квадратов Левенберга-Маркера.

[00203] Значения IC_{50} показаны в Табл. ниже.

Соединени е	IL-1b (IC_{50})	Соединени е	IL-1b (IC_{50})	Соединени е	IL-1b (IC_{50})	Соединени е	IL-1b (IC_{50})
5	A	6	B	8	A	11	A
12	A	13	B	14	A	16	A
17	B	18	B	20	A	21	B

Соединени е	IL-1b (IC ₅₀)	Соединени е	IL-1b (IC ₅₀)	Соединени е	IL-1b (IC ₅₀)	Соединени е	IL-1b (IC ₅₀)
22	A	24	A	25	A	27	A
28	B	33	B	35	A	36	A
38	B	39	A	40	A	41	B
42	B	43	A	44	A	45	A
46	A	47	A	48	B	49	B
50	A	51	A	52	A	53	B
54	B	55	A	56	A	57	B
58	B	59	B	60	B	61	B
62	A	63	B	64	A	65	A
66	B	67	B	68	A	69	B
70	B	71	B	72	B	73	B
74	C	75	C	76	C	77	B
78	C	79	B	80	B	81	C
82	B	83	A	84	C	85	C
86	B	87	A	88	A	89	A
90	A	91	A	92	A	93	A
94	B	95	B	96	B	97	B
98	B	99	B	100	C	101	B
102	B	103	B	104	C	105	B
106	A	107	A	108	A	109	B
110	B	111	B	112	B	113	A
114	B	115	A	116	A	117	A
118	A	119	B	120	B	121	B
122	A	123	A	124	A	125	A
126	B						

A: IC₅₀ <100 нМ; B: IC₅₀ ≥100 нМ и < 1 мкМ; C: IC₅₀ ≥1 мкМ и ≤ 10 мкМ

Пример 21: Анализ IL-1b моноцитов человека

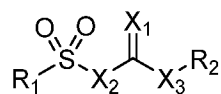
[00204] РВМС человека собирали из свежей донорской крови с использованием градиента фиколла. 50 миллионов клеток РВМС в 10 мл RPMI высевали на чашки Петри диаметром 15 см, не обработанные тканевой культурой, и инкубировали при 37 °С в течение 1 часа. В конце инкубации среду осторожно встряхивали и удаляли не

прикрепившиеся клетки. Прикрепившиеся клетки собирали путем осторожного соскабливания и подсчитывали. Обогащенные прикрепившиеся клетки высевали по 2×10^4 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и стимулировали 200 нг/мл сверхчистого LPS-B5 в течение 3 часов перед добавлением предварительно разведенных соединений. Через 30 минут после добавления соединения добавляли 5 мМ АТФ для вторичной стимуляции в течение 45 минут. После стимуляции планшеты быстро центрифугировали и из каждой лунки собирали 50 мкл супернатанта. ELISA для IL-1b человека выполняли с супернатантом, разбавленным 1:10 и 1:100, с использованием предварительно покрытых наборов. Концентрации IL-1b рассчитывали на основе предварительно оттитрованных стандартов, а ингибирование соединения IC_{50} получали с применением демпфированного метода наименьших квадратов Левенберга-Маркера.

[00205] Примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в объем настоящего раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



Формула (I);

где:

X₁ представляет собой O, S, N(R₃) или C(NO₂)(R₄);

X₂ представляет собой -N(R₅)- или -C(R₅)₂-;

X₃ представляет собой -N(R₅)- или -C(R₅)₂-;

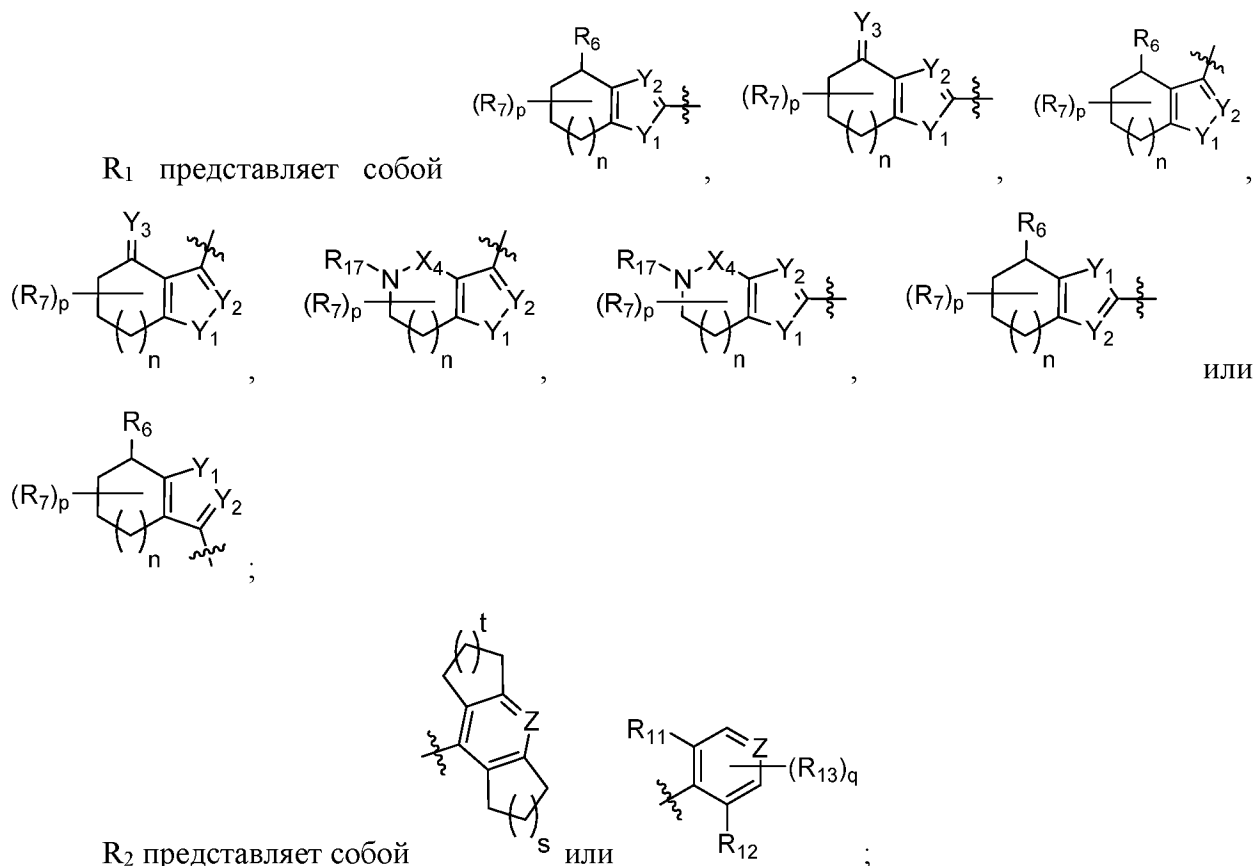
X₄ представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

Y₁ представляет собой O, S или N(R₈);

Y₂ представляет собой N или C(R₉);

Y₃ представляет собой O или N(R₁₀);

Z представляет собой N или C(R₁₉);



R₂ представляет собой

R₃ представляет собой -OR₁₄, -CN, -NO₂ или -S(=O)₂R₁₅;

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

каждый R₅ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₁-C₆гетероалкила;

R₆ представляет собой -OH, -C₁-C₆алкил-OH или -NH(R₁₆);

каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил- CO_2R_{18} , C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила; или R_6 и R_7 объединены с образованием 5- или 6-членного гетероарильного кольца;

R_8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_9 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

R_{10} представляет собой -ОН или -О- C_1 - C_6 алкил;

R_{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

R_{14} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R_{16} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или $-C(O)-C_1$ - C_6 алкил;

R_{17} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{18} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_{19} представляет собой водород, галоген, -CN, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

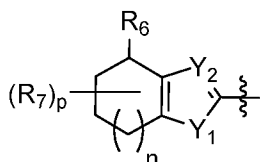
q представляет собой 0, 1 или 2;

s представляет собой 1, 2 или 3; и

t представляет собой 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

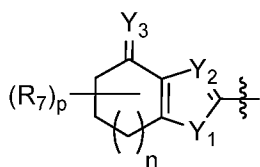
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



где R_1 представляет собой

3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_6 представляет собой -ОН.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



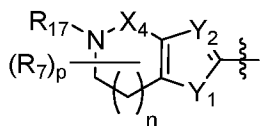
где R_1 представляет собой

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой $N(R_{10})$.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{10} представляет собой $-OH$.

7. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_3 представляет собой O .

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



где R_1 представляет собой

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-C(O)-$.

10. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_4 представляет собой $-CH_2-$.

11. Соединение по любому из пп. 8-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{17} представляет собой C_1-C_6 алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_2 представляет собой $C(R_9)$.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_9 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R_9 представляет собой водород.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y_1 представляет собой O.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_7 представляет собой $-CH_3$.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r представляет собой 1.

19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r представляет собой 2.

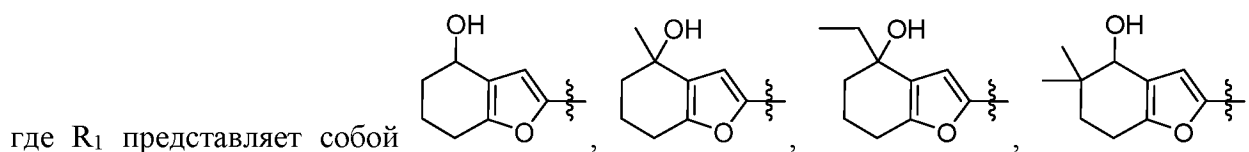
20. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r представляет собой 3.

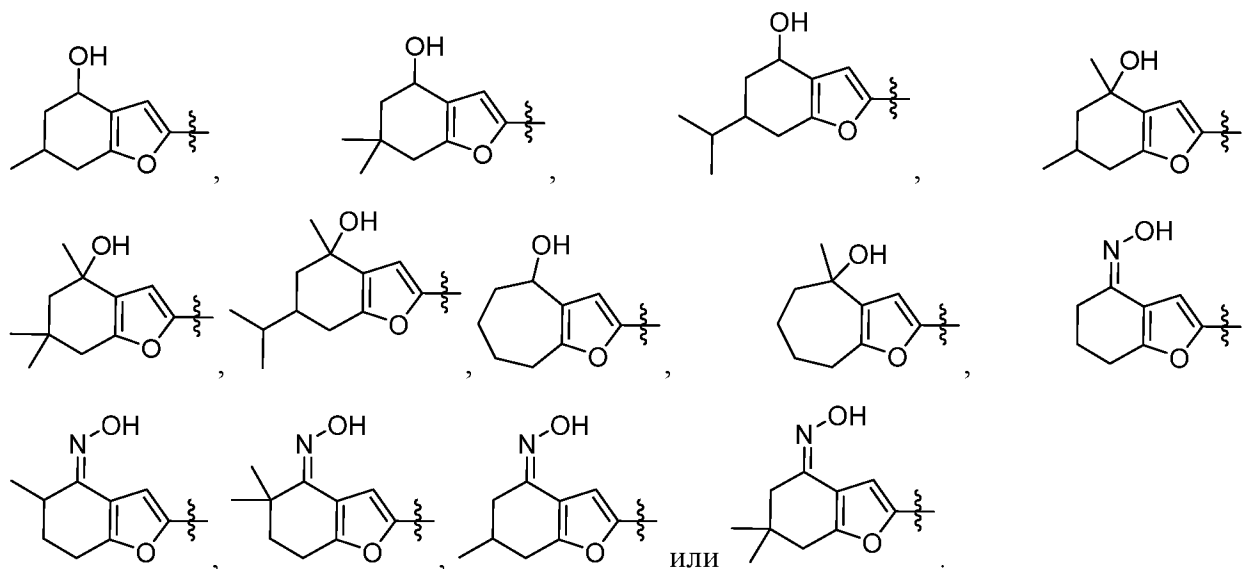
21. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r представляет собой 0.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1.

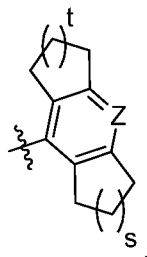
23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2.

24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,





25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая

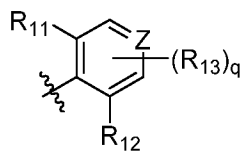


соль или сольват, где R_2 представляет собой

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где s представляет собой 1.

27. Соединение по пп. 25 или 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где t представляет собой 1.

28. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая



соль или сольват, где R_2 представляет собой

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R_{13} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

30. Соединение по пп. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где q представляет собой 1.

31. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q представляет собой 0.

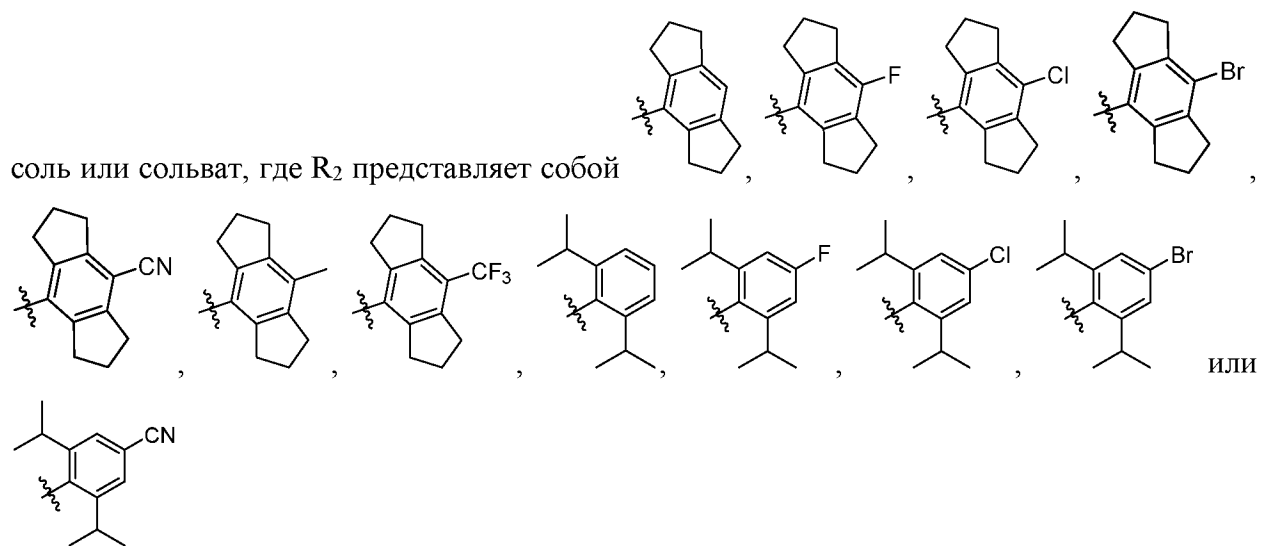
32. Соединение по любому из пп. 25-31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $C(R_{19})$.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой водород.

35. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_{19} представляет собой галоген.

36. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая



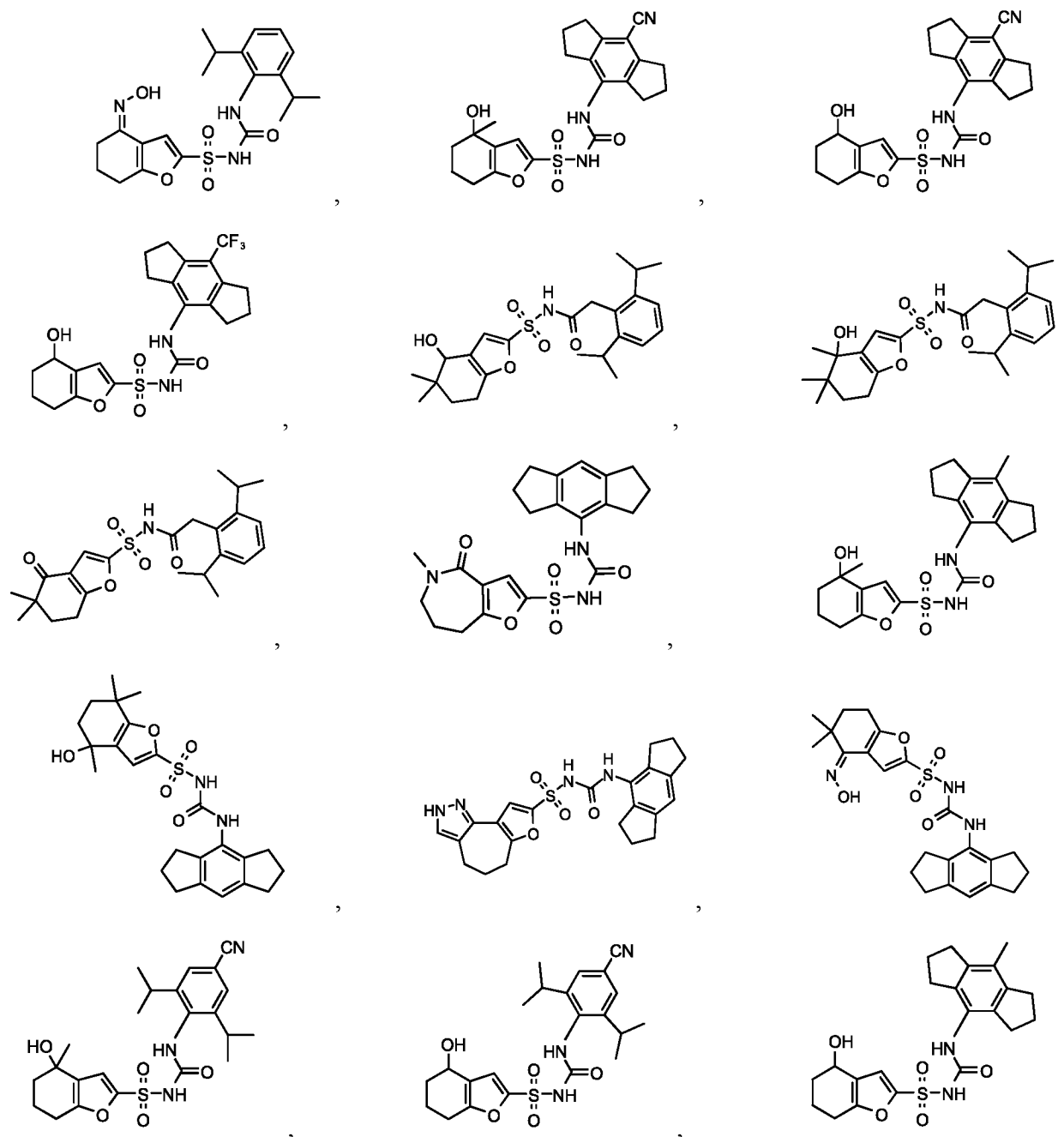
37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_2 представляет собой $-N(R_5)-$.

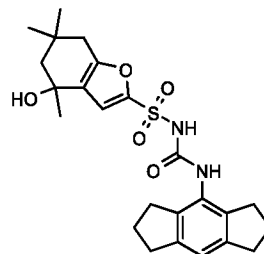
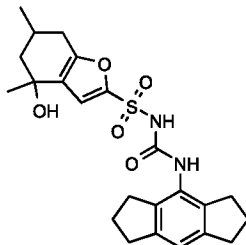
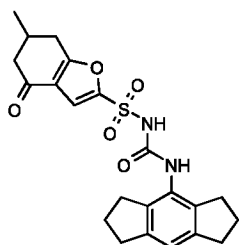
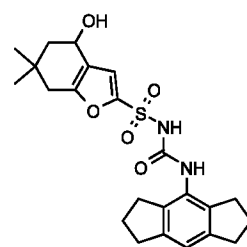
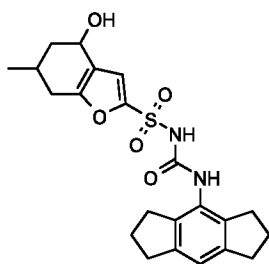
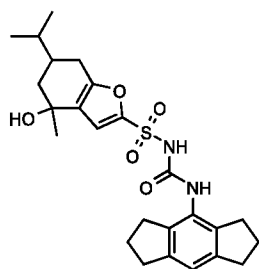
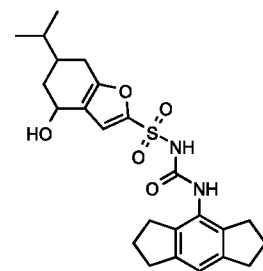
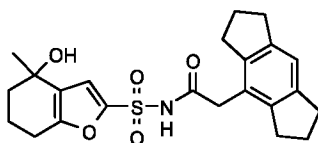
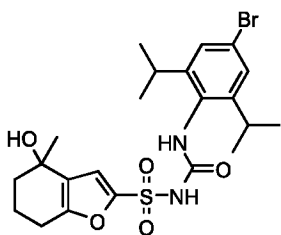
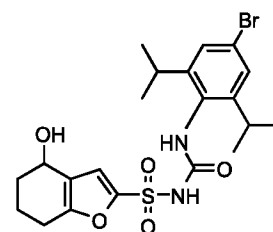
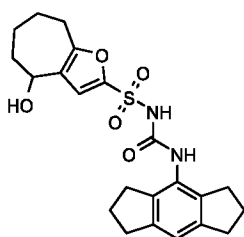
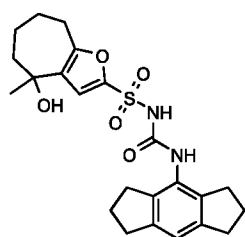
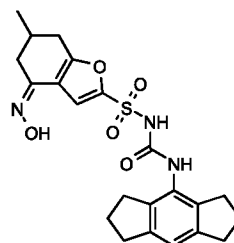
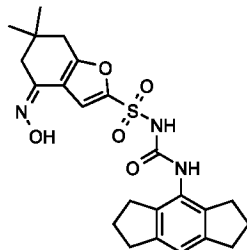
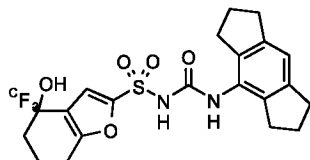
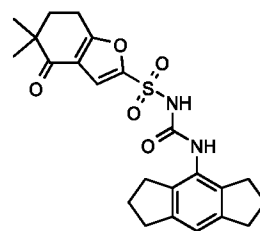
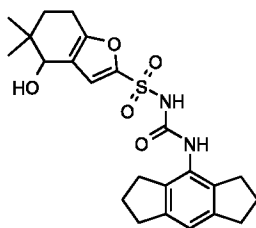
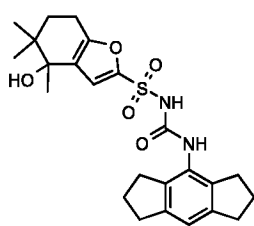
38. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_3 представляет собой $-N(R_5)-$.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой водород.

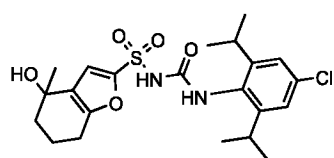
40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X_1 представляет собой O.

41. Соединение, выбранное из:

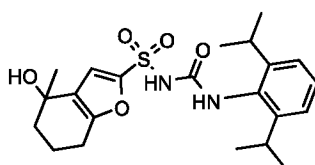




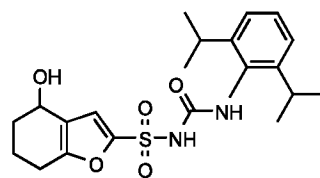




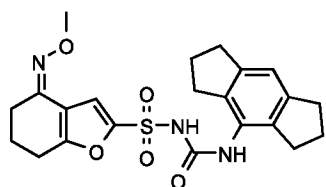
,



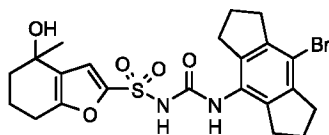
,



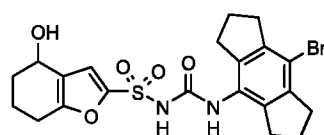
,



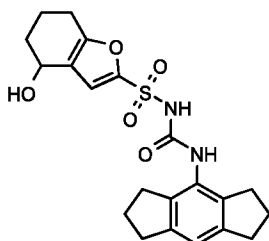
,



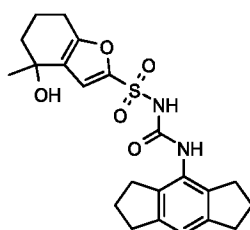
,



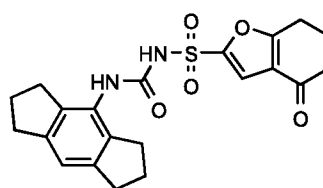
,



,



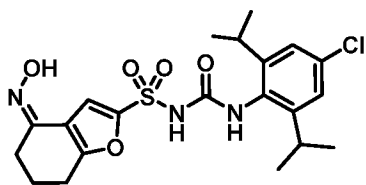
и



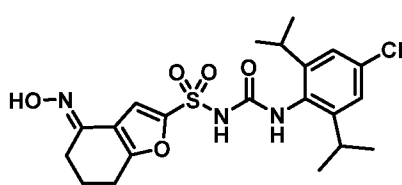
; или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват.

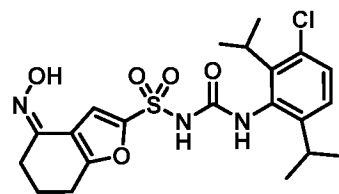
42. Соединение, выбранное из:



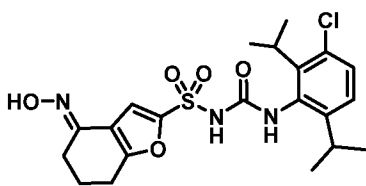
,



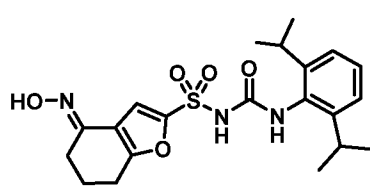
,



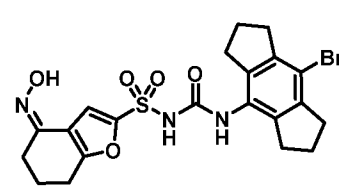
,



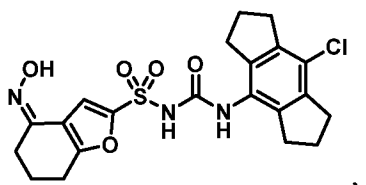
,



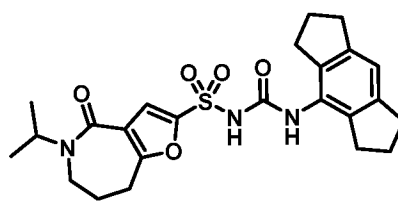
,



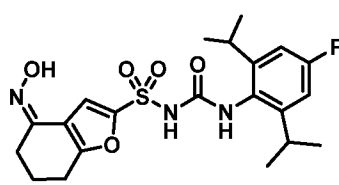
,



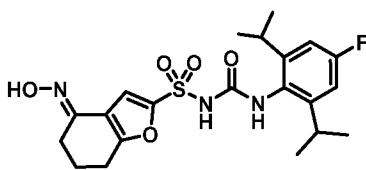
,



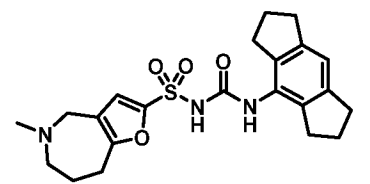
,



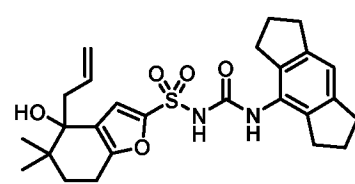
,



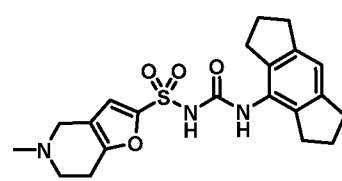
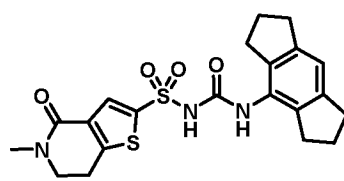
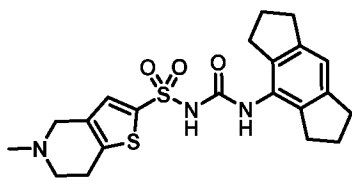
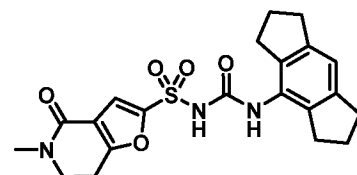
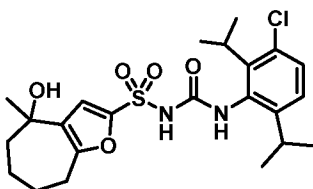
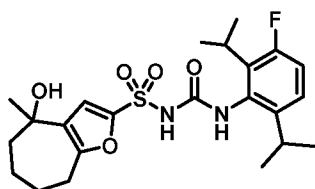
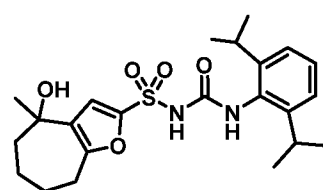
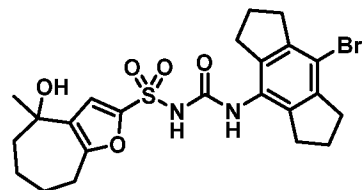
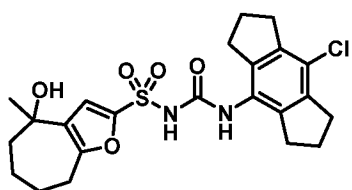
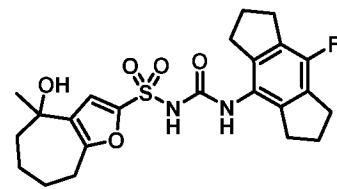
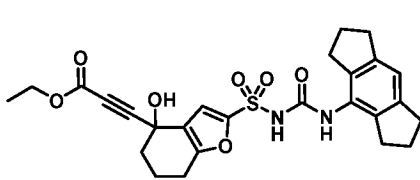
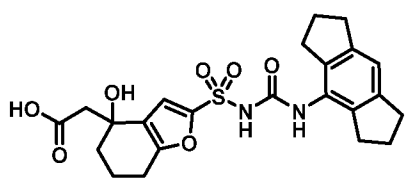
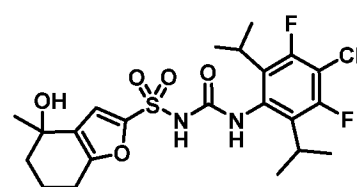
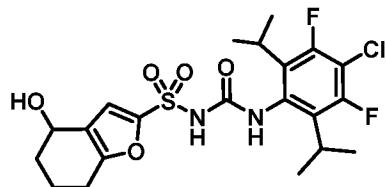
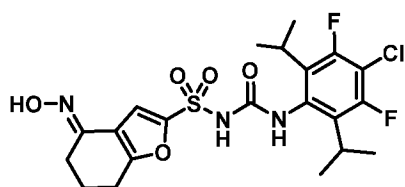
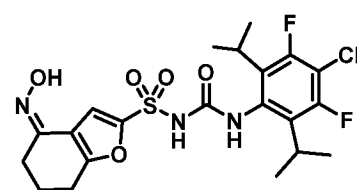
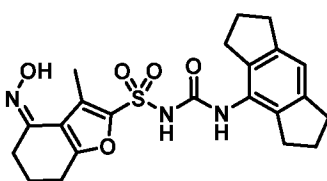
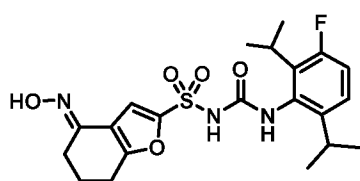
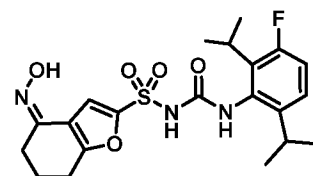
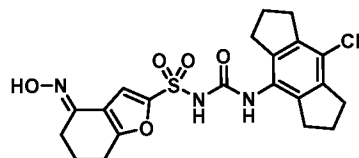
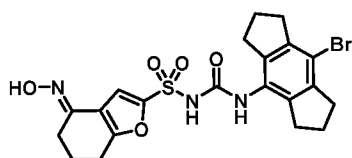
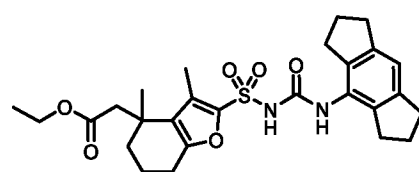
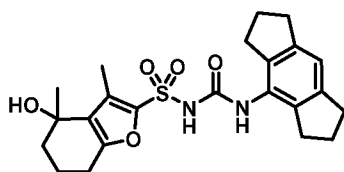
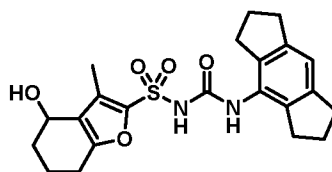
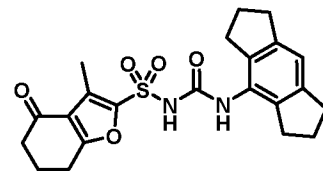
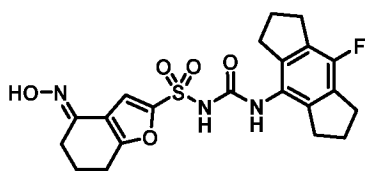
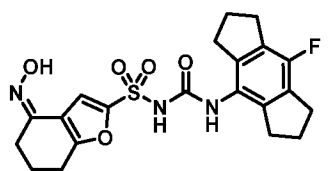
,

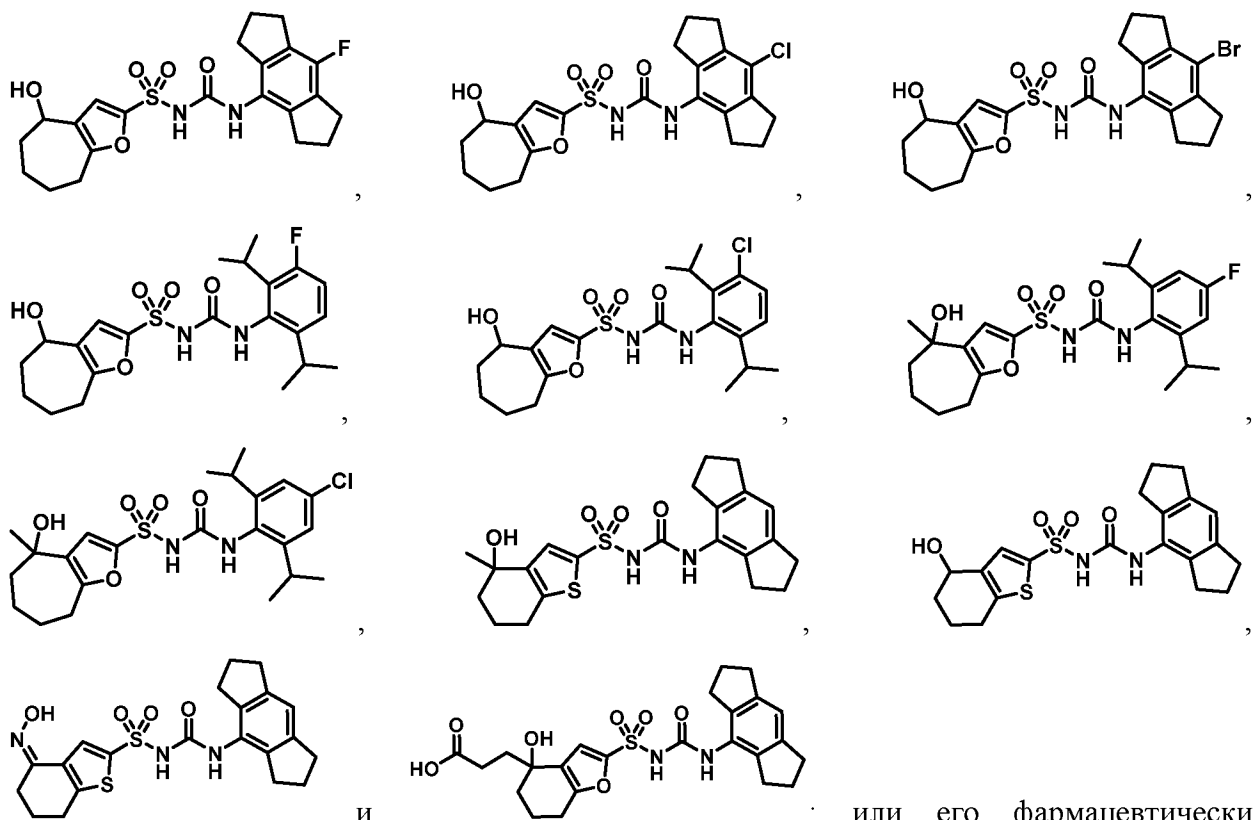


,



,





и ; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

44. Способ лечения метаболического заболевания у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

45. Способ по п. 44, при котором метаболическое заболевание выбрано из диабета 2 типа, атеросклероза, ожирения и подагры.

46. Способ лечения заболевания печени у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

47. Способ по п. 46, при котором заболевание печени выбрано из неалкогольной

жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита (ASH), вирусного гепатита и цирроза.

48. Способ лечения заболевания легких у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

49. Способ по п. 48, при котором заболевание легких выбрано из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочного идиопатического фиброза.

50. Способ лечения заболевания центральной нервной системы у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

51. Способ по п. 50, при котором заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

52. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

53. Способ по п. 52, при котором воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

54. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

55. Способ по п. 54, при котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз или инсульт.