

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290788** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.11

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(31) **62/265,652**

(32) **2015.12.10**

(33) **US**

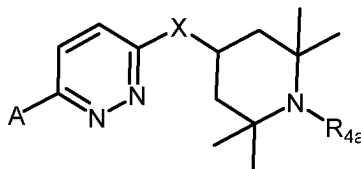
(62) **201800367; 2016.12.11**

(71) Заявитель:
**ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Бабу Суреш, Бхаттачарья Анурадха,
Хван Сону, Джэни Минакши, Мун Ян-
Чун, Сидоренко Надя (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее описание относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, а также способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона. В частности, настоящее описание относится к соединениям с формулой (Ia11), их формам и фармацевтическим композициям и способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.



202290788

A2

A2

202290788

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Настоящее описание относится к соединениям, формам и их фармацевтическим композициям, и способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона. В частности, настоящее описание относится к соединениям с замещённым моноциклическим гетероарилом, их формам и фармацевтическим композициям, и способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.

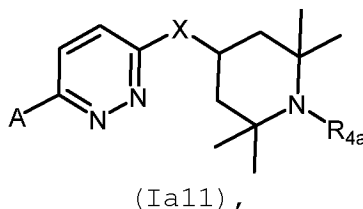
Уровень техники

Болезнь Хантингтона (HD) является прогрессирующим, автосомным доминантным нейродегенеративным нарушением головного мозга, имеющим симптомы, характеризующиеся непроизвольными движениями, когнитивным расстройством и разрушением функций головного мозга. Смерть, обычно вызываемая пневмонией или заболеванием коронарной артерии, обычно наступает через 13 - 15 лет после возникновения симптомов. Частота возникновения HD составляет от трёх до семи лиц на 100000 населения в когорте западноевропейского происхождения. По оценкам, в Северной Америке 30000 человек страдают HD, и ещё 200000 человек имеют риск наследования заболевания у больного пациента. Заболевание вызывается удлинением непрерывных повторов тринуклеотидных кодонов CAG в «мутантном» гене гентингтине (Htt), приводящим к выработке НТТ (белка Htt) с удлинённой полиглютаминовой (polyQ) цепочкой, также известной как последовательность «CAG-повторов». В настоящее время нет низкомолекулярных средств лечения, направленных на лежащую в основе заболевания причину, что вызывает высокую неудовлетворённую потребность в лекарственных средствах, которые могут быть использованы для лечения или облегчения HD. Следовательно, сохраняется потребность в идентификации и обеспечении низкомолекулярных соединений для лечения или облегчения HD.

Все другие документы, на которые приведена ссылка в настоящем документе, включены в настоящую заявку путём ссылки, как если бы они были в полном объёме приведены в настоящем документе.

Раскрытие изобретения

Настоящее описание относится к способам лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащих этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения с формулой (Ia11):



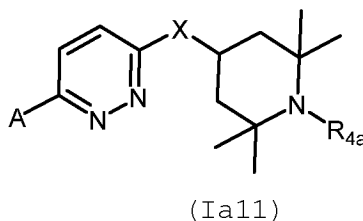
причём W, X, A и B являются такими, как определено в настоящем документе, или его форм и композиций.

В частности, настоящее описание относится к применению соединения с формулой (Ia11) или его формы или композиции в способе лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащем этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения или его формы, или композиции.

Кроме того, настоящее описание относится к применению соединения с формулой (Ia11) или его формы в сочетании со средствами, имеющими дополнительную или синергетическую активность, таким образом обеспечивая комбинированный продукт для лечения HD.

Осуществление изобретения

Настоящее описание относится к способу или применению соединения для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения с формулой (Ia11):



или его форма, где (при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

A выбран из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила или фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причём каждый из тиафенила, индазолила, пиридирила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a} ,

причем, когда А представляет собой фенил, R_{1a} не является хлором или пиазолилом;

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкила, гало- C_{1-4} алкила, амина, C_{1-4} алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из О, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

R_{3a} выбран из нитро или C_{1-4} алкила;

R_{4a} представляет собой C_{1-4} алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или гидроксил- C_{1-4} алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

R_{1a} (при наличии) выбран из фтора, хлора, гидроксила, метила, диформетила, амина, метокси, 1Н-пиазолила или 1Н-имидазол-1-ила,

причем 1Н-пиазолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

R_{3a} выбран из нитро или метила;

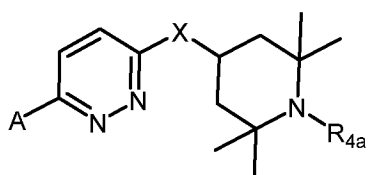
R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

А выбран из тиафенила, индазолила, пиридирила, пиримидинила и фенокси.

Когда А представляет собой фенил, R_{1a} не является гидроксиком.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к соединению Формулы (Ia11):



(Ia11),

или его форма, где (при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

A выбран из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила или фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причём каждый из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причем, когда A представляет собой фенил, R_{1a} не является гидроксилем;

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, amino, C₁₋₄алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из O, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из нитро или C₁₋₄алкила;

R_{4a} представляет собой C₁₋₄алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или гидроксил-C₁₋₄алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

A выбран из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила и фенокси.

R_{1a} (при наличии) выбран из фтора, хлора, гидроксила, метила, дифторметила, amino, метокси, 1H-пиразолила или 1H-имидазол-1-ила,

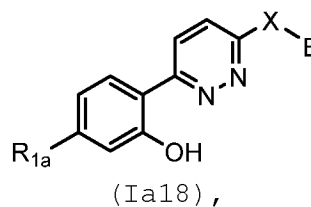
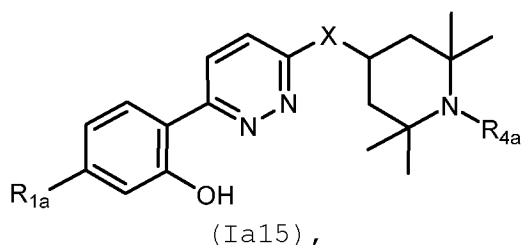
причем 1H-пиразолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

R_{3a} выбран из нитро или метила;

R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

Также вариант выполнения настоящего описания относится к соединению, выбранному из соединения Формулы (Ia15) и Формулы (Ia18):



или его формы, где (при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

B выбран из 1H-пиразолила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло-[3.2.1]окт-2-енила, 2,6-диазаспиро-[3.4]октила или 2,7-диазаспиро[3.5]нонила, каждый из которых необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{4a} ;

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкила, гало- C_{1-4} алкила, amino, C_{1-4} алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из O, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

причем R_{1a} не является хлором или пиразолом;

R_{3a} выбран из нитро или C₁₋₄алкила;

R_{4a} представляет собой C₁₋₄алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или гидроксил-C₁₋₄алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

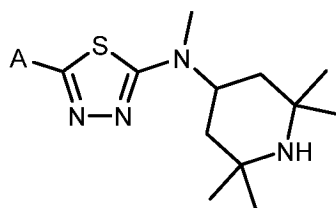
R_{1a} (при наличии) выбран из фтора, гидроксила, метила, диформетила, amino, метокси или 1H-имидазол-1-ила,

R_{3a} выбран из нитро или метила;

R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к соединению Формулы (Ib1):



(Ib1)

или его формы, где (при наличии),

A выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила и фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причём каждый из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причем:

когда А представляет собой фенил, он не замещен хлором, фтором, гидроксилом, метокси, имидазолилом, пиразолилом, пиридилином или тиазолилом; и

когда А представляет собой пиридинил, он не замещен фтором и пиразолилом;

R_{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, amino, C₁₋₄алкокси и гетероарила,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 элементов-гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S, необязательно замещённую 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из группы, состоящей из нитро или C₁₋₄алкила;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

R_{1a} (при наличии) выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, гидроксила, метила, диформетила, amino, метокси, 1H-пиразолила и 1H-имидазол-1-ила, причем 1H-пиразолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a}; и

R_{3a} выбран из группы, состоящей из нитро и метила.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к соединению или его форме, выбранным из группы, состоящей из:

N, 2, 2, 6, 6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил) фенокси]-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин и

N, 2, 2, 6, 6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил) фенокси]-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к соединению или его форме, выбранным из группы, состоящей из:

2- { 6- [(1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил (метил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- { 6- [(1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-иламино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- [6- ((1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (5-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (1Н-имидазол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (5-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- { 6- [метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенола,

6- [2-метокси-4- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

5- (4-амино-1Н-пиразол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- [6- (1-метил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (1Н-пиразол-4-ил) -2- [6- (1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] фенола,

2- [6- (1-этил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- { 6- [метил (пиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- [6- (пиперидин-4-иламино) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

6- [2, 5-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

2- [6- (8-азабицикло [3.2.1] окт-2-ен-3-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

- 6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- 2-[6-(пиперидин-4-илокси) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,
- 2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола
- 6-[2-метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол,
- 3-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- 2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,
- 3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенола,
- N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил}-2Н-индазола,
- 3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-а]пиридина,
- 3-[2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,
- 3-[5-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазина,

3-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,

6-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,

3-[2-метокси-4-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} бензол-1,3-диола,

6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

2-(1Н-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} пиримидин-5-амин,

3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

2-[6-(2,6-диазаспиро[3.4]окт-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2-ола,

6-(1Н-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} пиридин-2-ола,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин,

3-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина и

6-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

Соединение или его форма, выбранные из группы, состоящей из:

2- { 6- [(1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил (метил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- { 6- [(1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-иламино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- [6- ((1R, 5S) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (5-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (1Н-имидазол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (5-метил-1Н-пиразол-4-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- { 6- [метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенола,

6- [2-метокси-4- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

5- (4-амино-1Н-пиразол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

2- [6- (1-метил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

5- (4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) -2- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } фенола,

5- (1Н-пиразол-4-ил) -2- [6- (1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] фенола,

2- [6- (1-этил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- { 6- [метил (пиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2- [6- (пиперидин-4-иламино) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола,

6- [2, 5-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

2-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола

6-[2-метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

3-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол,

3-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенола,

2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенола,

N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-2Н-индазола,

3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиридина,

3-[2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

3-[5-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

3-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил} фенола,

6-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил} фенола,

3-[2-метокси-4-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил} бензол-1,3-диола,

6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,

2-(1Н-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил} пиримидин-5-амин,

3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

2-[6-(2,6-диазаспиро[3.4]окт-2-ил) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино] пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2-ола,

6-(1Н-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил} пиридин-2-ола,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин,

3-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина и

6-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин.

Соединение или его форма, которое представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенола гидрохлорида,

2-[6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенола дигидрохлорида,

2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорида,

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенола тригидрохлорида,

2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорида,

2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорида,

2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида,

3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорида,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида,

2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорида,

3-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

3-[5-(1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

3-[4-(1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорида,

3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорида,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола гидрохлорида,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорида,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорида,

3-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида и

6-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к способу лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его формы по любому из пп. 1-14.

При этом эффективное количество соединения или его формы находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к способу лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения, или его формы, по п. 15.

При этом эффективное количество соли соединения или его формы находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-14 или его форму, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

При этом соединение представляет собой соль соединения.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к фармацевтической композиции, содержащей соль соединения по п.15 или его формы, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Кроме того, вариант выполнения настоящего описания относится к способу лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 20-22, при этом фармацевтическая композиция содержит эффективное количество указанного соединения или его формы.

Эффективное количество соединения или его формы в фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению с формулой (I), выбранному из соединения с формулой (Ia11), формулой (Ia15), формулой (Ia18) или формулой (Ib1) или его форме, причём (при наличии),

R_{1a} выбран из фтор-, хлор-, гидроксил-, метил-, дифторметил-, amino-, метокси- или 1H-пиразолил- или 1H-имидазол-1-ил-,

причём 1H-пиразолил при необходимости замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

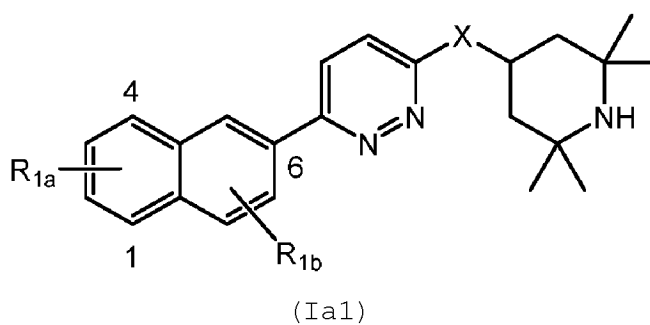
R_{3a} выбран из нитро- или метил- или amino-; и

R_{4a} является метилом или этилом;

R_{5a} является водородом или метилом;

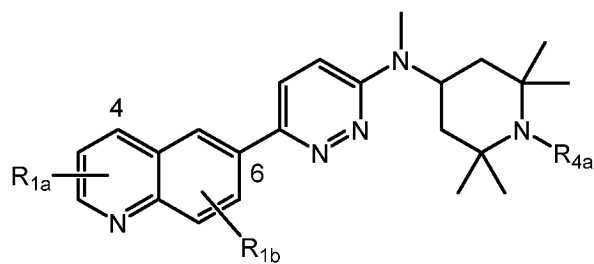
причём форма соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

Другой вариант выполнения способа по настоящему изобретению включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia1) или его формы, причём заместители R_{1a} , R_{1b} и X, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице, в которой множество заместителей разделены запятой; и «--» указывает на то, что один или более из заместителей R_{1a} , R_{1b} и X отсутствуют:



Соед.	R_{1a}	R_{1b}	X
1	--	--	NH
8	2-OH	--	N(CH ₃)
40	1-CH ₂ CH=CH ₂ , 2-OH	--	N(CH ₃)
106	1-Br, 2-OH	7-OH	N(CH ₃)
107	1-Cl, 2-OH	7-OH	N(CH ₃)

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia2) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia2) или его формы, причём заместители R_{1a} , R_{1b} и R_{4a} , при наличии, указаны в нижеприведённой таблице, в которой множество заместителей разделены запятой; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} , R_{1b} и R_{4a} отсутствуют:

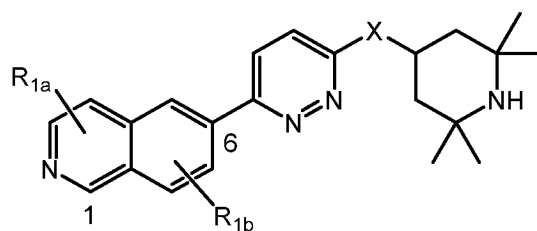


(Ia2)

Соед.	R_{1a}	R_{1b}	R_{4a}
13	--	--	--
207	--	7-OH	--
208	--	7-OH	CH ₃
210	2-CH ₃	7-OH	--
222	3-Cl	7-OH	--
223	3-Br	7-OH	--
224	3-CN	7-OH	--
225	3-(1-CH ₃ -1H-имидазол-4-ил)	7-OH	--
226	3-(1H-имидазол-1-ил)	7-OH	--
227	3-OH	7-OH	--
228	3-CH ₂ CH ₃	7-OH	--
229	3-CH(CH ₃) ₂	7-OH	--
232	2-CH ₃ , 4-OCH ₃ ,	7-OH	--
233	2-CH ₃ , 4-(пирролидин-1-ил)	7-OH	--
234	2-CH ₃ , 4-(морфолин-4-ил)	7-OH	--
235	2-CH ₃ , 4-N(CH ₃) ₂	7-OH	--
236	2-CH ₃ , 4-OCH ₂ CH ₃	7-OH	--

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{4a}
237	2-CH ₃ , 4-(1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил)	7-OH	--
240	3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	--
249	4-OCH ₃	7-OH	--
250	2-CH ₃ , 4-(азетидин-1-ил)	7-OH	--
251	2-CH ₃ , 4-CN	7-OH	--
252	2-CH ₃ , 4-циклопропил	7-OH	--
253	2-CH ₃ , 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	--
254	2-CH ₃ , 4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)	7-OH	--
255	2-CH ₃ , 4-(оксетан-3-ил)	7-OH	--
256	4-N(CH ₃) ₂	7-OH	--
262	2-CN	7-OH	--
265	2-C(O)NH ₂	7-OH	--
293	3-Cl	7-OH	--
294	3-CH(CH ₃) ₂	7-OH	--
296	2-CH ₃ , 4-Cl	7-OH	--

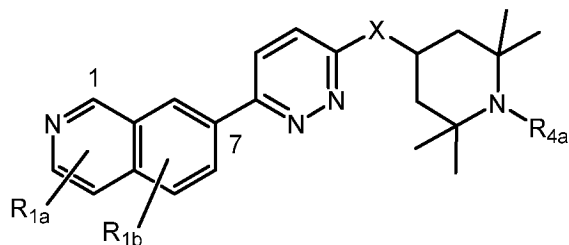
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia3) или его формы, причём заместители R_{1a} , R_{1b} и X, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице, в которой множество заместителей разделено запятой; и «--» указывает, что один или более заместителей R_{1a} , R_{1b} и X отсутствуют:



(Ia3)

Соед.	R_{1a}	R_{1b}	X
11	--	--	O
15	--	--	N(CH ₃)
218	--	7-OH	N(CH ₃)
261	1-CN	7-OH	N(CH ₃)
272	1-CH ₃	7-OH	N(CH ₃)
275	1-CN, 3-CH ₃	7-OH	N(CH ₃)
292	3-(OCH ₂ -фенил)	--	N(CH ₃)

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia4) или его формы, причём заместители X, R_{1a} , R_{1b} и R_{4a} , при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} , R_{1b} и R_{4a} отсутствуют:

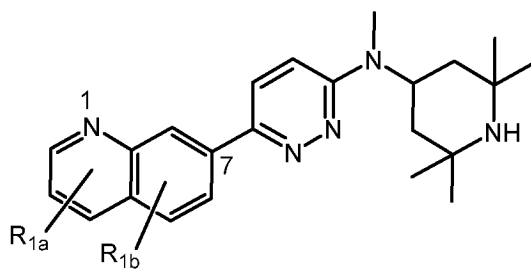


(Ia4)

Соед.	R_{1a}	R_{1b}	X	R_{4a}
10	--	--	O	--
14	--	--	N(CH ₃)	--

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	X	R _{4a}
159	1-(OCH ₂ -фенил)	--	N(CH ₃)	--
211	--	6-OH	N(CH ₃)	CH ₃
212	--	6-OH	N(CH ₃)	--
213	--	6-OH	O	--
215	1-циклопропил	6-OH	N(CH ₃)	--
216	1-OH	6-OH	N(CH ₃)	--
217	1-CN	6-OH	N(CH ₃)	--
264	1-C(O)NH ₂	6-OH	N(CH ₃)	--
273	1-CH ₃	6-OH	N(CH ₃)	--
274	1,3-(CH ₃) ₂	6-OH	N(CH ₃)	--
276	1-NH ₂	6-OH	N(CH ₃)	--
283	1-OCH ₂ CH ₃	6-OH	N(CH ₃)	--
284	1-OH	6-OH	O	--
285	3-фенил	6-OH	N(CH ₃)	--
286	3-CH ₃	6-OH	N(CH ₃)	--
287	3-циклопропил	6-OH	N(CH ₃)	--
288	3-CH(CH ₃) ₂	6-OH	N(CH ₃)	--
289	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	6-OH	N(CH ₃)	--
290	3-CH(CH ₃) ₂	6-OH	O	--

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia5) или его формы, причём заместители R_{1a} и R_{1b}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице, в которой множество заместителей разделено запятой; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} и R_{1b} отсутствуют:

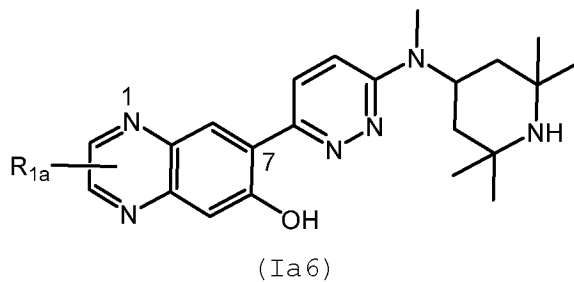


(Ia5)

Соед.	R _{1a}	R _{1b}
12	--	--
220	--	6-OH
221	2-CH ₃	6-OH

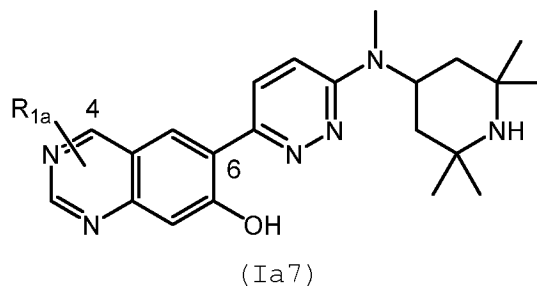
Соед.	R _{1a}	R _{1b}
238	4-OCH ₃	6-OH
241	3-Cl	6-OH
242	3-Br	6-OH
243	3-CH ₃	6-OH
244	3-CH ₃	5-Br, 6-OH
263	2-CN	6-OH
266	2-C(O)NH ₂	6-OH
267	2-CO ₂ CH ₃	6-OH
297	4-Cl	6-OH
300	--	6-OH

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia6) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia6) или его формы, при этом заместители R_{1a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} отсутствуют:



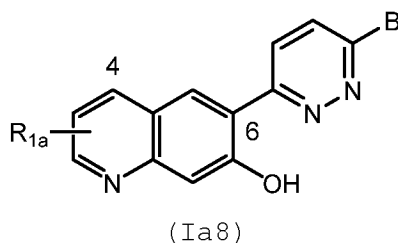
Соед.	R _{1a}
239	--
246	2,3-(CH ₃) ₂
247	2-CH ₃
248	3-CH ₃

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia7) или его формы, при этом заместители R_{1a} , при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} отсутствуют:



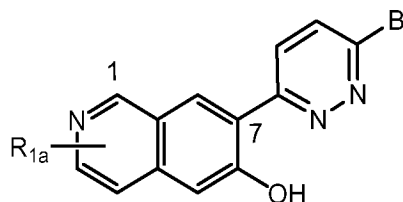
Соед.	R_{1a}
258	--
260	2-CH ₃

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia8) или его формы, причём заместители R_{1a} и В, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} и В отсутствуют:



Соед.	R_{1a}	В
209	--	6-((3aR, 6aS)-5-CH ₃ -гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)
269	2-CN	пиперазин-1-ил

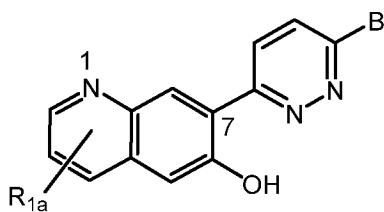
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia9) или его формы, причём заместители R_{1a} и В, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} и В отсутствуют:



(Ia9)

Соед.	R_{1a}	В
214	--	6-((3aR, 6aS)-5-CH ₃ -гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)
270	--	пиперазин-1-ил
291	3-CH ₃	пиперазин-1-ил

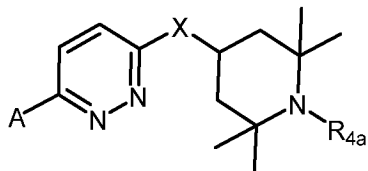
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia10) или его формы, причём заместители R_{1a} и В, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} и В отсутствуют:



(Ia10)

Соед.	R_{1a}	В
268	2-CN	пиперазин-1-ил
271	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia11) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia11) или его формы, причём заместители А, Х и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей А, Х и R_{4a} отсутствуют:



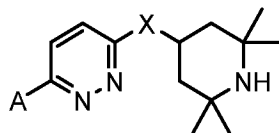
(Ia11)

Соед.	А	Х	R _{4a}
2	бензо [b] тиофен-2-ил	N (CH ₃)	--
4	5-CN-бензо [b] тиофен-2-ил	N (CH ₃)	--
5	хинолин-3-ил	NH	--
6	бензо [b] тиофен-2-ил	O	--
9	бензо [b] тиофен-2-ил	NH	--
16	имидазо [1,2-а] пиридин-6-ил	N (CH ₃)	--
17	6-фенил-пиридин-3-ил	N (CH ₃)	--
18	6- (1Н-пиррол-1-ил) -пиридин-3-ил	N (CH ₃)	--
19	6- (1Н-пиразол-1-ил) -пиридин-3-ил	N (CH ₃)	--
20	хиноксалин-2-ил	N (CH ₃)	--
21	хинолин-3-ил	N (CH ₃)	--
22	фталазин-6-ил	N (CH ₃)	--
23	бензо [с] [1,2,5] оксадиазол-5-ил	NH	--
24	бензо [d] тиазол-5-ил	NH	--
25	2-CH ₃ -бензо [d] оксазол-6-ил	NH	--
30	2- (4-CN-фенол)	N (CH ₃)	--
32	2- (4-CF ₃ -фенол)	N (CH ₃)	--
33	6- (2-F-фенол)	N (CH ₃)	--
34	2- [3,5- (OCH ₃) ₂ -фенол]	N (CH ₃)	--
35	2- [4,5- (OCH ₃) ₂ -фенол]	N (CH ₃)	--
37	2- (4,5-F ₂ -фенол)	N (CH ₃)	--
41	бензо [b] тиофен-2-ил	NH	CH ₃
53	2- [4- (1Н-пиразол-1-ил) -фенол]	N (CH ₃)	--
115	2- [3-OH-5- (1Н-пиразол-4-ил) -фенол]	N (CH ₃)	--
116	2- [3-OCH ₃ -5- (1Н-пиразол-4-ил) -фенол]	N (CH ₃)	--
117	2- [5- (1Н-пиразол-4-ил) -3-OCF ₃ -фенол]	NH	--

Соед.	A	X	R _{4a}
118	2-[5-(1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил)-3-OCF ₃ -фенол]	N(CH ₃)	--
119	2-[5-(1H-пиразол-4-ил)-3-OCF ₃ -фенол]	N(CH ₃)	--
120	2-[5-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)-3-OCF ₃ -фенол]	N(CH ₃)	--
121	2-[3-ОСН ₃ -5-(1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
122	2-[3-ОСН ₃ -5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо-[1,2-a]пиридин-3-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
123	2-[3-ОСН ₃ -5-(пиридин-3-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
124	2-[3-ОСН ₃ -5-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
125	2-[5-(3-ОСН ₃ -фенил)-3-ОСН ₃ -фенол]	N(CH ₃)	--
126	2-[3-бензилокси-5-(5-CH ₃ -оксазол-2-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
127	2-[3-ОСН ₂ СН ₃ -5-(5-CH ₃ -оксазол-2-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
128	2-[3-(ОСН ₂ -циклопропил)-5-(5-CH ₃ -оксазол-2-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
129	5-(2-CH ₃ -1H-бензо[d]имидазол-6-ол)	N(CH ₃)	--
134	2-[4-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
135	2-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
136	2-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин-3-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
137	2-[4-(1H-индол-2-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
138	2-[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
139	2-[4-(1H-пиразол-3-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
140	2-[4-(2-ОН-пиридин-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
141	2-[4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)-фенол]	O	--
142	2-[4-(2-ОН-пиридин-4-ил)-фенол]	O	--
144	2-[4-Cl-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
145	2-[4-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
146	2-[5-F-4-(1H-имидазол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
147	2-[5-F-4-(1H-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
148	2-[5-F-(1H-пиразол-5-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
149	6-ОН-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил	N(CH ₃)	--

Соед.	А	Х	R _{4a}
150	6-(1,4-дигидроиндено[1,2-с]-1Н-пиразол-7-ол)	N(CH ₃)	--
151	6-ОН-1-ОН-имино-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил	N(CH ₃)	--
152	6-ОН-1-ОН-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил	N(CH ₃)	--
153	6-(2-NH ₂ -8Н-индено[1,2-d]тиазол-5-ол)	N(CH ₃)	--
154	9-(5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохинолин-8-ол)	N(CH ₃)	--
155	2-{4-[C(O)NHCH ₂ -(1-CH ₃ -1Н-пиразол-4-ил)]-фенол}	N(CH ₃)	--
156	2-[4-(4-CH ₂ ОН-1Н-пиразол-1-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
158	3-(ОСН ₂ -фенил)-изохинолин-6-ил	N(CH ₃)	--
160	2-[3-F-5-(2-ОСН ₃ -пиридин-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
161	4-[1-(4-пиридин-2(1Н)-он)-3-F-5-ОН-фенил]	N(CH ₃)	--
162	4-{1-[4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1Н)-он)]-3-F-5-ОН-фенил}	N(CH ₃)	--
163	4-{1-[5-(1-CH ₃ -пиридин-2(1Н)-он)]-3-F-5-ОН-фенил}	N(CH ₃)	--
164	2-[3-F-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол]	O	--
165	2-(5-Cl-3-F-фенол)	N(CH ₃)	--
166	2-[3-F-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
167	2-[3-F-5-(1-CH ₃ -1Н-пиразол-4-ил)-фенол]	N(CH ₃)	--
219	8-(хинолин-7-ол)	N(CH ₃)	--
230	6-(7-ОН-хинолин-2(1Н)-он)	N(CH ₃)	--
231	6-(7-ОН-1-CH ₃ -хинолин-2(1Н)-он)	N(CH ₃)	--
245	7-(6-ОН-1-CH ₃ -хинолин-4(1Н)-он)	N(CH ₃)	--
257	6-(7-ОН-хиназолин-4(1Н)-он)	N(CH ₃)	--
259	6-(7-ОН-1-CH ₃ -3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он)	N(CH ₃)	--
277	7-ОН-1,3-(CH ₃) ₂ -хиназолин-6-ил-2,4(1Н,3Н)-дион	N(CH ₃)	--
278	6-ОН-бензо[d]оксазол-5-ил-2(3Н)-он	N(CH ₃)	--
279	2-CH ₃ -6-ОН-2Н-индазол-5-ил	N(CH ₃)	--
280	1-CH ₃ -6-ОН-1Н-индазол-5-ил	N(CH ₃)	--
281	7-(6-ОН-2-CH ₃ -изохинолин-1(2Н)-он)	N(CH ₃)	--
282	7-(6-ОН-2-CH ₂ CH ₃ -изохинолин-1(2Н)-он)	O	--

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя соединение с формулой (Ia1) или его форму, выбранное из соединения с формулой (Ia11) или его формы, причём заместители А, Х и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей А, Х и R_{4a} отсутствуют:

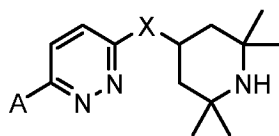


(Ia11)

Соед.	А	Х
420	2-ОСН ₃ -4-(4-NO ₂ -1Н-пиразол-1-ил) фенил	N (CH ₃)
428	2,5-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N (CH ₃)
430	2,3-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N (CH ₃)
431	2,5-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
434	2-ОСН ₃ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N (CH ₃)
435	4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
437	2-F-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
438	4-(1-СН ₃ -1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
440	2-F-4-ОН-фенил	N (CH ₃)
442	2-СН ₃ -2Н-индазол-5-ил	N (CH ₃)
443	2-СН ₃ -2Н-индазол-5-ил	О
444	4-Cl-2-ОСН ₃ -фенил	О
445	2-СН ₃ -пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил	N (CH ₃)
446	имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил	О
447	2-ОСН ₃ -4-(1Н-пиразол-1-ил) фенил	О
448	5-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
449	5-(1-СН ₃ -1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
450	4-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
451	2-ОН-4-[3,5-(СН ₃) ₂ -1Н-пиразол-4-ил] фенил	О
452	2-F-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N (CH ₃)

Соед.	А	Х
453	2-ОСН ₃ -4-ОН-фенил	О
454	2-ОСН ₃ -4-(4-NO ₂ -1Н-пиразол-1-ил) фенил	О
455	2,4-(ОН) ₂ -фенил	О
456	2-Сl-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
457	5-амино-2-(1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-4-ил	О
458	2,6-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
464	2-(CHF ₂)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
465	2-(CHF ₂)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia11) или его формы, причём заместители А, Х и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей А, Х и R_{4a} отсутствуют:

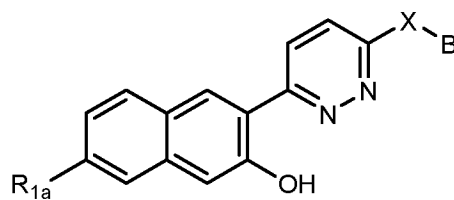


(Ia11)

Соед.	А	Х
420	2-ОСН ₃ -4-(4-NO ₂ -1Н-пиразол-1-ил) фенил	N(CH ₃)
428	2,5-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
430	2,3-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
431	2,5-F ₂ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
434	2-ОСН ₃ -4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
435	4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
437	2-F-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил	О
438	4-(1-СН ₃ -1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
440	2-F-4-ОН-фенил	N(CH ₃)
442	2-СН ₃ -2Н-индазол-5-ил	N(CH ₃)
443	2-СН ₃ -2Н-индазол-5-ил	О

Соед.	А	Х
444	4-Cl-2-OCH ₃ -фенил	О
445	2-CH ₃ -пиразоло[1,5-а] пиридин-3-ил	N(CH ₃)
446	имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил	О
447	2-OCH ₃ -4-(1H-пиразол-1-ил) фенил	О
448	5-(1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
449	5-(1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
450	4-(1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил	О
451	2-OH-4-[3,5-(CH ₃) ₂ -1H-пиразол-4-ил] фенил	О
452	2-F-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
453	2-OCH ₃ -4-OH-фенил	О
454	2-OCH ₃ -4-(4-NO ₂ -1H-пиразол-1-ил) фенил	О
455	2,4-(OH) ₂ -фенил	О
456	2-Cl-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)
457	5-амино-2-(1H-пиразол-4-ил) пиримидин-4-ил	О
458	2,6-F ₂ -4-(1H-пиразол-4-ил) фенил	О
464	2-(CHF ₂)-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил	О
465	2-(CHF ₂)-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил	N(CH ₃)

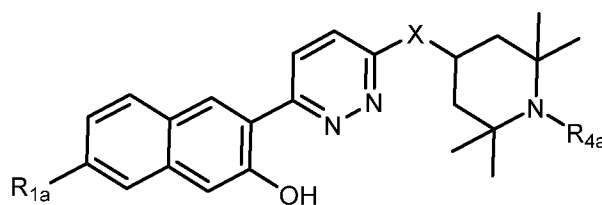
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia12) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и B, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и B отсутствуют:



(Ia12)

Соед.	R _{1a}	X	B
66	H	NH	азетидин-3-ил
82	OH	--	пиперазин-1-ил
85	H	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
86	OH	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
87	OH	--	2,2,6,6-тетраметил-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
88	OH	--	1-CH ₃ -(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
89	OH	--	пиперидин-4-ил
99	H	CH ₂	пиперидин-4-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia13) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:

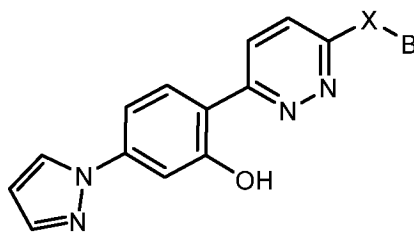


(Ia13)

Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
26	N(CH ₃)	H	--
28	NH	H	--

Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
31	O	H	--
90	O	OH	--
91	N (CH ₃)	OH	--
92	NH	OH	--
93	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₃ NHCO ₂ C (CH ₃) ₃	--
94	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₃ NH ₂	--
95	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₃ NHCO ₂ CH ₃	--
96	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₃ OH	--
97	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₃ OCH ₃	--
98	O	O (CH ₂) ₃ -морфолин-4-ил	--
103	N (CH ₃)	CN	--
104	N (CH ₃)	CH ₂ -1-пиперидинил	--
105	N (CH ₃)	CH ₂ -пирролидин-1-ил	--
108	N (CH ₃)	OCH ₃	--
109	N (CH ₃)	OCH ₃	CH ₃
110	N (CH ₃)	3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил	--
111	N (CH ₃)	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	--
112	N (CH ₃)	CHF ₂	--
113	N (CH ₃)	OC (CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ OH	--
114	N (CH ₃)	O (CH ₂) ₂ C (CH ₃) ₂ OH	--

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia14) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia14) или его формы, причём заместители X и B, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X и B отсутствуют:

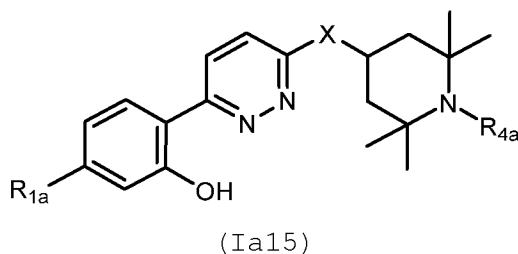


(Ia14)

Соед.	X	B
55	O	пиперидин-4-ил
56	O	(2S, 4R, 6R)-2,6-(CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил

Соед.	X	B
57	O	2, 6- (CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
58	O	пирролидин-3-ил
59	O	2-CH ₃ -пиперидин-4-ил
60	OCH ₂	1H-пирролидин-3-ил
61	O	3-F-пиперидин-4-ил
65	--	пиперазин-1-ил
67	NH	азетидин-3-ил
68	--	3, 5- (CH ₃) ₂ -пиперазин-1-ил
69	--	7-CH ₃ -2, 7-дiazаспиро [4.4] нон-2-ил
70	--	[1, 4] diaзепан-1-ил
71	--	4-CH ₂ CH ₂ OH-пиперазин-1-ил
72	--	2, 7-дiazаспиро [3.5] нон-7-ил
73	--	2, 7-дiazаспиро [3.5] нон-7-ил
74	--	3-CH ₂ OH-пиперазин-1-ил
75	--	1, 7-дiazаспиро [4.4] нон-7-ил
76	--	4-NH ₂ -4-CH ₃ -пиперидин-1-ил
77	--	3-N (CH ₃) ₂ -пиперидин-1-ил
79	--	3, 3- (CH ₃) ₂ -пиперазин-1-ил
80	--	7-CH ₂ CH ₂ OH-2, 7-дiazаспиро [4.4] -нонан-2-ил
83	--	1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин-4-ил
84	--	пиперидин-4-ил
102	O	(6S) -6- [(S) -CH (OH) CH ₃] -2, 2- (CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
133	O	2, 2- (CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia15) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:

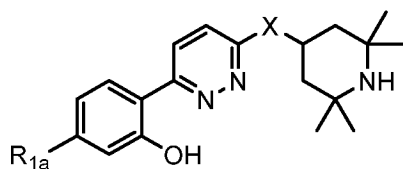


Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
3	NH	H	--

Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
7	N (CH ₃)	H	--
27	N (CH ₃)	Cl	CH ₃
29	NH	Cl	CH ₃
36	N (CH ₃)	OCH ₃	--
38	N (CH ₃)	F	--
39	N (CH ₃)	CN	--
42	N (CH ₃)	C (O) NHCH ₂ CH=CH ₂	--
43	N (CH ₃)	1H-пиразол-1-ил	--
44	N (CH ₃)	5-CH ₃ -оксазол-2-ил	--
45	N (CH ₃)	4-CH ₂ OH-1H-пиразол-1-ил	--
46	N (CH ₃)	1H-имидазол-1-ил	--
47	N (CH ₃)	4-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
48	N (CH ₃)	1H-пиразол-4-ил	--
49	N (CH ₃)	3-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
50	N (CH ₃)	1- (CH ₂ CH ₂ -морфолин-4-ил) - 1H-пиразол-4-ил	--
51	N (CH ₃)	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	--
52	N (CH ₃)	5-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
54	N (CH ₂ CH ₂ OH)	1H-пиразол-1-ил	--
62	O	1H-пиразол-1-ил	CH ₃
63	O	1H-пиразол-1-ил	--
64	O	1H-пиразол-4-ил	--
78	NH	1H-пиразол-1-ил	CH ₃
100	CH ₂	1H-пиразол-1-ил	--
130	N (CH ₃)	Cl	--
131	NH	1H-пиразол-1-ил	--
132	NH	CN	--
143	N (CH ₃)	1H-индазол-7-ил	--
157	CH ₂	1H-пиразол-4-ил	--
168	N (CH ₃)	5-OCH ₃ -пиридин-3-ил	--
169	N (CH ₃)	5-пиридин-2-ол	--
170	N (CH ₃)	4-пиридин-2-ол	--
171	N (CH ₃)	6-OCH ₃ -пиридин-3-ил	--
172	N (CH ₃)	5- (3-CF ₃ -пиридин-2-ол)	--
173	N (CH ₃)	5- (1-CH ₃ -пиридин-2 (1H) - он)	--
174	N (CH ₃)	4- (1-CH ₃ -пиридин-2 (1H) - он)	--
175	N (CH ₃)	2-OCH ₃ -пиридин-4-ил	--

Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
176	O	4-пиридин-2-ол	--
177	N(CH ₃)	6-N(CH ₃) ₂ -пиридин-3-ил	--
178	O	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	--
179	N(CH ₃)	пиримидин-5-ил	--
180	N(CH ₃)	5-пиридин-3-ол	--
181	N(CH ₃)	4-(1-циклопропил-пиридин-2(1H)-он)	--
182	N(CH ₃)	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил	--
183	N(CH ₃)	циклопент-1-ен-1-ил	--
184	N(CH ₃)	3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил	--
185	N(CH ₃)	имидазо[1,5-a]пиридин-7-ил	--
186	N(CH ₃)	имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил	--
187	N(CH ₃)	2-CH ₃ -пиридин-4-ил	--
188	N(CH ₃)	1H-имидазол-2-ил	--
189	N(CH ₃)	1H-имидазол-4-ил	--
190	N(CH ₃)	имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил	--
191	N(CH ₃)	5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил	--
192	N(CH ₃)	4-CH ₃ -1H-имидазол-2-ил	--
193	N(CH ₃)	1-CH ₃ -1H-имидазол-4-ил	--
194	N(CH ₃)	1-CH ₃ -1H-имидазол-5-ил	--
195	N(CH ₃)	4-NO ₂ -1H-имидазол-2-ил	--
196	N(CH ₃)	2-CH ₃ -1H-имидазол-4-ил	--
197	N(CH ₃)	1,2-(CH ₃) ₂ -1H-имидазол-4-ил	--
198	N(CH ₃)	4-C(O)NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
206	N(CH ₃)	H	--

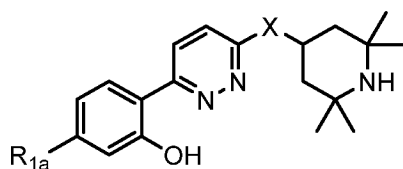
Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя соединение с формулой (Ia) или его форму, выбранное из соединения с формулой (Ia15) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:



(Ia15)

Соед.	X	R _{1a}	R _{4a}
413	NH	1H-пиразол-4-ил	--
414	O	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	--
416	N(CH ₃)	5-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	--
417	O	1H-имидазол-1-ил	--
418	O	5-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	--
419	N(CH ₃)	4-NO ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
421	O	4-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
423	O	4-NO ₂ -1H-пиразол-1-ил	--
460	N(CH ₃)	1H-пиразол-4-ил	--
461	O	1H-пиразол-4-ил	--

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia15) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:

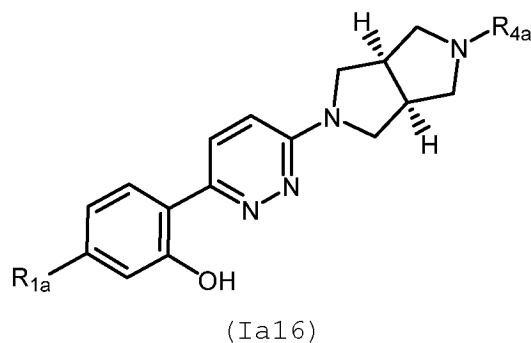


(Ia15)

Соед.	X	R _{1a}
413	NH	1H-пиразол-4-ил
414	O	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил
416	N(CH ₃)	5-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил
417	O	1H-имидазол-1-ил

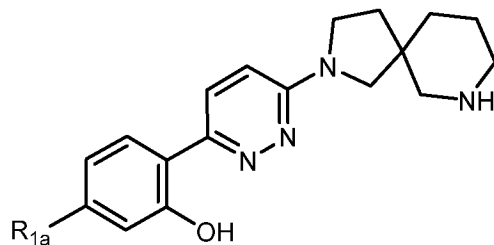
Соед.	X	R _{1a}
418	O	5-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил
419	N(CH ₃)	4-NO ₂ -1H-пиразол-1-ил
421	O	4-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил
423	O	4-NO ₂ -1H-пиразол-1-ил
460	N(CH ₃)	1H-пиразол-4-ил
461	O	1H-пиразол-4-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia16) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia16) или его формы, причём заместители R_{1a} и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} и R_{4a} отсутствуют:



Соед.	R _{1a}	R _{4a}
81	1H-пиразол-1-ил	--
199	1H-пиразол-4-ил	(CH ₂) ₂ OH
200	1H-пиразол-4-ил	--
201	1H-пиразол-4-ил	CH ₃
202	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	CH ₃
203	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	CH ₃

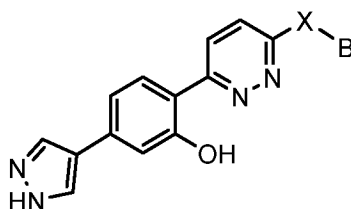
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia17) или его формы, причём заместитель R_{1a} , при наличии, указан в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} отсутствуют:



(Ia17)

Соед.	R_{1a}
204	1H-пиразол-4-ил
205	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя соединение с формулой (Ia) или его форму, выбранное из соединения с формулой (Ia18) или его формы, причём заместители X и B, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X и B отсутствуют:

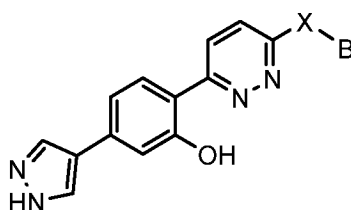


(Ia18)

Соед.	X	B
411	N(CH ₃)	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
412	NH	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
415	O	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
422	--	1-CH ₃ -(1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин-4-ил)
424	--	1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин-4-ил

Соед.	X	B
425	--	1-CH ₃ CH ₂ -(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
426	N(CH ₃)	пиперидин-4-ил
427	NH	пиперидин-4-ил
429	--	8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил
432	O	пиперидин-4-ил
433	NH	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
436	O	2,6-(CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
439	--	2,7-дiazаспиро[3.5]нон-2-ил
441	O	2,6-(CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
459	--	2,6-diazаспиро[3.4]окт-2-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ia18) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ia18) или его формы, причём заместители X, R_{1a} и B, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей X, R_{1a} и B отсутствуют:

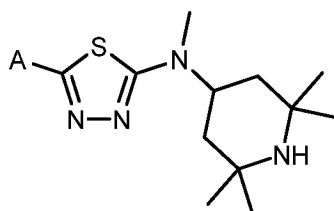


(Ia18)

Соед.	X	B
411	N(CH ₃)	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
412	NH	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
415	O	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
422	--	1-CH ₃ -(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
424	--	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
425	--	1-CH ₃ CH ₂ -(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)
426	N(CH ₃)	пиперидин-4-ил
427	NH	пиперидин-4-ил
429	--	8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил

Соед.	X	B
432	O	пиперидин-4-ил
433	NH	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил
436	O	2,6-(CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
439	--	2,7-дiazаспиро[3.5]нон-2-ил
441	O	2,6-(CH ₃) ₂ -пиперидин-4-ил
459	--	2,6-дiazаспиро[3.4]окт-2-ил

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib1) или его формы, причём заместитель А указан в нижеприведённой таблице:



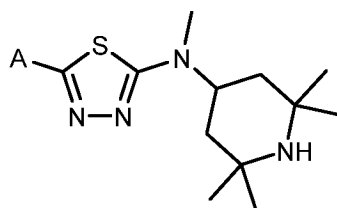
(Ib1)

Соед.	A
302	6-(нафтален-2-ол)
320	6-(нафтален-2,7-диол)
331	7-OCH ₃ -хинолин-6-ил
332	7-OH-хинолин-6-ил
337	2-CN-7-OCH ₃ -хинолин-6-ил
355	3-F-5-(1H-пиразол-4-ил)-пиридин-2-ил
364	2-(6-OCH ₃ -3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он)
392	6-OH-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил
401	3-(4-OCH ₃ -1-CH ₃ -хинолин-2(1H)-он)
402	3-(4-OH-1-CH ₃ -хинолин-2(1H)-он)
403	3-(хинолин-2(1H)-он)
404	3-(1-OCH ₃ -хинолин-2(1H)-он)
408	5-CN-бензо[b]тиофен-2-ил
409	3-Cl-бензо[b]тиофен-2-ил

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя соединение с формулой (Ib) или его форму, выбранное из соединения с формулой (Ib1) или его формы, причём заместитель А указан в нижеприведённой таблице:

Соед.	А
462	3-(1Н-пиразол-4-ил) фенокси
463	4-(1Н-пиразол-4-ил) фенокси

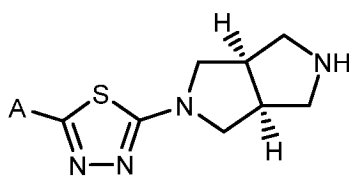
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib1) или его формы, причём заместитель А указан в нижеприведённой таблице:



(Ib1)

Соед.	А
462	3-(1Н-пиразол-4-ил) фенокси
463	4-(1Н-пиразол-4-ил) фенокси

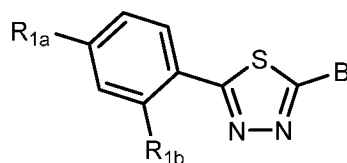
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib2) или его формы, причём заместитель А указан в нижеприведённой таблице:



(Ib2)

Соед.	А
321	6-naphthalen-2,7-diol

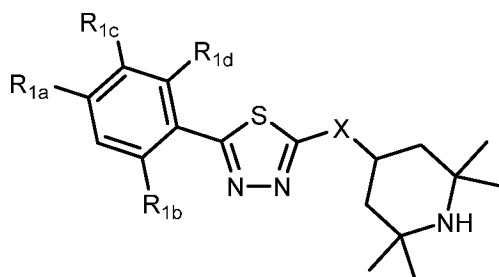
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib3) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib3) или его формы, причём заместители R_{1a} , R_{1b} и В, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} , R_{1b} и В отсутствуют:



(Ib3)

Соед.	R_{1a}	R_{1b}	В
329	1Н-пиразол-1-ил	OCH_3	1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил
330	1Н-пиразол-1-ил	ОН	пиперазин-1-ил
381	1Н-пиразол-1-ил	Cl	5-((3aR,6aR)-1-CH ₃ -гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)
382	1Н-пиразол-1-ил	Cl	2-NHCH(CH ₃) ₂ -морфолин-4-ил
383	1Н-пиразол-1-ил	Cl	2- OCH_3 -2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил
385	1-CH ₃ -1Н-пиразол-4-ил	OCH_3	5-((3aR,6aS)-5-CH ₃ -гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)
394	1-CH ₃ -1Н-пиразол-4-ил	ОН	5-((3aR,6aS)-5-CH ₃ -гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)
406	1Н-пиразол-1-ил	Cl	2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил
407	1Н-пиразол-1-ил	Cl	(3R)-(3-(R)-CH ₂ OH)-пиперазин-1-ил

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib4) или его формы, причём заместители R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} (каждый из которых представляет объём R_1) и X, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и X отсутствуют:



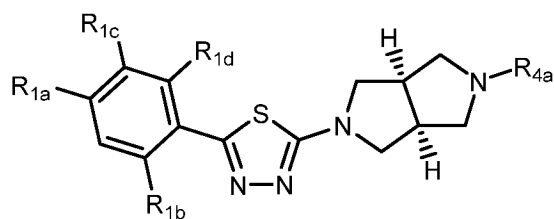
(Ib4)

Соед.	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	X
301	1H-пиразол-1-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
305	1H-пиразол-1-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
306	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
307	1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
308	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
309	5-пиридин-2-ол	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
310	5-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
311	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	CH ₃	H	H	N(CH ₃)
312	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	OCF ₃	H	H	N(CH ₃)
313	3,5-(CH ₃) ₂ -1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
314	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	CF ₃	H	H	N(CH ₃)
315	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	OH	H	H	N(CH ₃)
316	1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	N(CH ₃)
317	5-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	OH	H	H	N(CH ₃)
318	4-(1-CH ₃ -пиридин-2(1H)-он)	OH	H	H	N(CH ₃)
319	5-пиридин-2-ол	OH	H	H	N(CH ₃)
324	H	OH	1H-пиразол-1-ил	H	N(CH ₃)
325	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	H	H	Cl	N(CH ₃)
326	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	OH	H	Cl	N(CH ₃)

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}	R _{1d}	X
327	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	H	H	Cl	N (CH ₃)
328	5-CH ₃ -оксазол-2-ил	OH	H	OCH ₃	N (CH ₃)
333	CN	OCH ₃	H	H	N (CH ₃)
334	CN	F	H	H	N (CH ₃)
335	CO ₂ CH ₃	F	H	H	N (CH ₃)
336	3-NHCH ₃ -1H-пиразол-1-ил	OCH ₃	H	H	N (CH ₃)
338	4- (1-CH ₃ -пиридин-2 (1H) - он)	OCH ₃	H	H	N (CH ₃)
339	4- (1-CH ₃ -пиридин-2 (1H) - он)	Cl	H	H	N (CH ₃)
340	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
341	4, 5, 6, 7- тетрагидропиразоло [1, 5- а] пиридин-3-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
343	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	O
344	6-OCH ₃ -пиридин-3-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
345	6-NH ₂ -пиридин-3-ил	F	H	H	N (CH ₃)
346	3-CH ₃ -1H-пиразол-5-ил	F	H	H	N (CH ₃)
347	1H-пиразол-5-ил	F	H	H	N (CH ₃)
348	1H-пиразол-4-ил	H	F	F	N (CH ₃)
349	1H-пиразол-5-ил	H	F	F	N (CH ₃)
350	1H-пиразол-4-ил	F	F	H	N (CH ₃)
351	1H-пиразол-5-ил	F	F	H	N (CH ₃)
352	1H-пиразол-4-ил	F	H	F	N (CH ₃)
354	1H-пиразол-4-ил	Cl	F	H	N (CH ₃)
356	2-NH ₂ -пиримидин-4-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
357	H	Cl	2-NH ₂ - пиримидин-4-ил	H	N (CH ₃)
358	2, 4- (CH ₃) ₂ -тиазол-5-ил	F	F	H	N (CH ₃)
359	2, 4- (CH ₃) ₂ -тиазол-5-ил	H	F	F	N (CH ₃)
360	4- (1-CH ₃ -пиридин-2 (1H) - он)	OH	H	OCF ₃	N (CH ₃)
361	1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	F	N (CH ₃)
363	1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	F	F	N (CH ₃)
365	1H-пиразол-1-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
366	1H-1, 2, 3-триазол-1-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
367	2H-1, 2, 3-триазол-2-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
368	1H-1, 2, 4-триазол-1-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
369	3-NH ₂ -1H-пиразол-1-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)
371	1H-имидазол-1-ил	Cl	H	H	N (CH ₃)

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}	R _{1d}	X
372	1H-имидазол-1-ил	F	H	H	N(CH ₃)
373	1H-пиразол-5-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
374	2,4-(CH ₃) ₂ -тиазол-5-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
375	пиридин-3-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
376	1H-пиразол-4-ил	F	H	H	N(CH ₃)
377	2-OCH ₃ -пиридин-4-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
378	6-OCH ₃ -пиридин-3-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)
387	1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	N(CH ₃)
388	5-(пиридин-2(1H)-он)	Cl	H	H	N(CH ₃)
389	3-NHCH ₃ -1H-пиразол-1-ил	OH	H	H	N(CH ₃)
390	1H-пиразол-4-ил	OH	H	F	N(CH ₃)
391	1H-пиразол-4-ил	OH	F	F	N(CH ₃)
393	1H-пиразол-4-ил	OH	H	H	N(CH ₃)
397	1H-пиразол-4-ил	OH	H	Cl	N(CH ₃)
398	1H-пиразол-1-ил	OCH ₃	H	H	CH ₂
410	1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	H	N(CH ₃)

Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib5) или его формы, причём заместители R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} (каждый из которых представляет объём R₁) и R_{4a}, при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает, что один или более из заместителей R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{4a} отсутствуют:

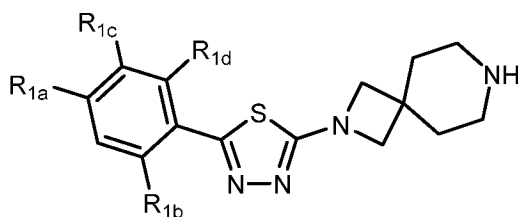


(Ib5)

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}	R _{1d}	R _{4a}
353	1H-пиразол-4-ил	F	F	H	--
362	1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	F	CH ₃
370	1H-имидазол-1-ил	Cl	H	H	CH ₃
379	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	CH ₃
380	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	CH ₃
384	1H-пиразол-4-ил	F	H	H	CH ₃
396	1H-пиразол-4-ил	F	H	OH	--

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}	R _{1d}	R _{4a}
405	1H-пиразол-4-ил	Cl	H	H	--

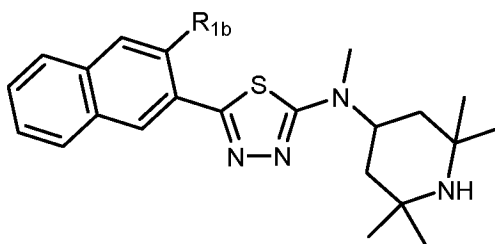
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib6) или его формы, причём заместители R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} и R_{1d} (каждый из которых представляет объём R₁), при наличии, указаны в нижеприведённой таблице; и «--» указывает на то, что один или более из заместителей R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} и R_{1d} отсутствуют:



(Ib6)

Соед.	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}	R _{1d}
386	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	OCH ₃	H	H
395	1-CH ₃ -1H-пиразол-4-ил	OH	H	H
399	1H-пиразол-4-ил	H	F	F
400	1H-пиразол-4-ил	OH	H	F

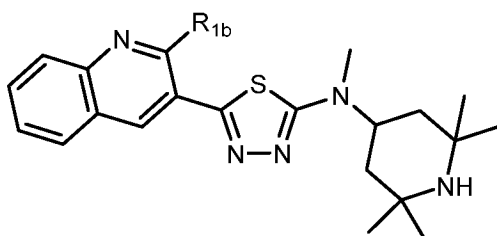
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib7) или его формы, причём заместитель R_{1b}, при наличии, указан в нижеприведённой таблице:



(Ib7)

Соед.	R _{1b}
304	OCH ₃
322	OH

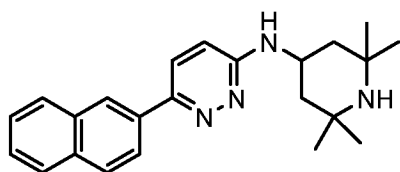
Другой вариант выполнения способа по настоящему описанию включает в себя применение соединения с формулой (Ib) или его формы, выбранного из соединения с формулой (Ib8) или его формы, причём заместитель R_{1b} , при наличии, указан в нижеприведённой таблице:



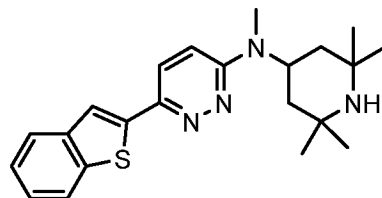
(Ib8)

Соед.	R_{1b}
303	OCH_3
323	ОН

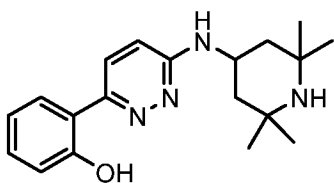
Вариант выполнения применения соединения с формулой (I) или его формы включает в себя способ применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в нём, содержащий этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения с формулой (I) или его соединения, выбранного из группы, состоящей из:



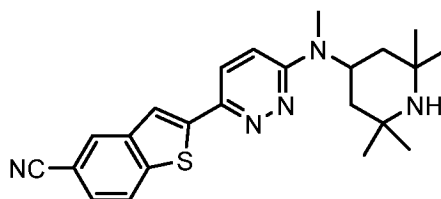
1



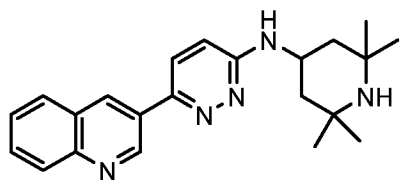
2



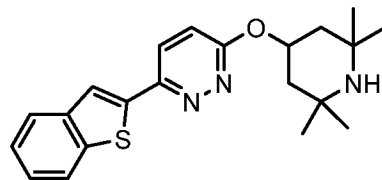
3



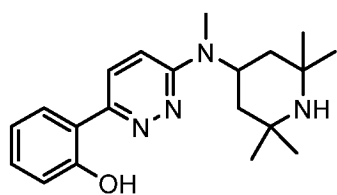
4



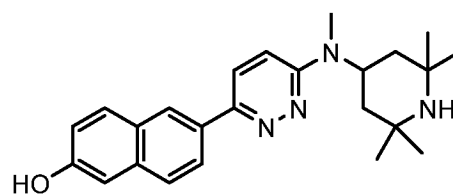
5



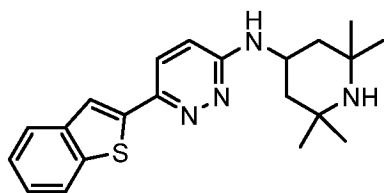
6



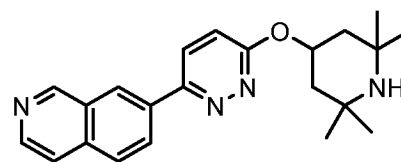
7



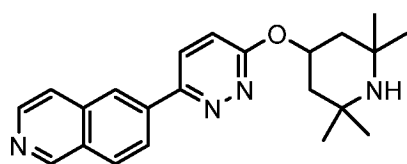
8



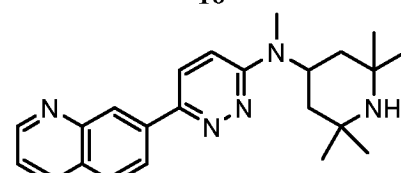
9



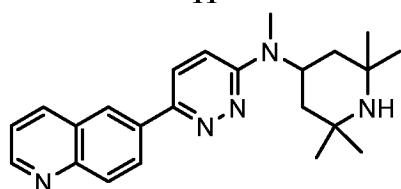
10



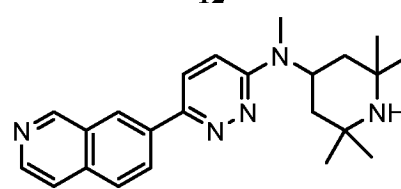
11



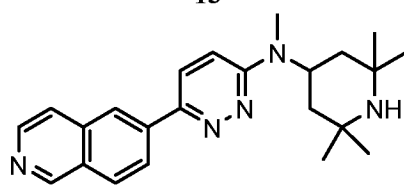
12



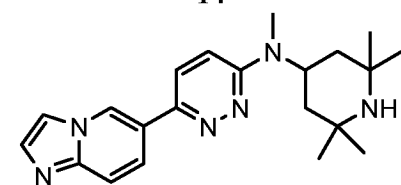
13



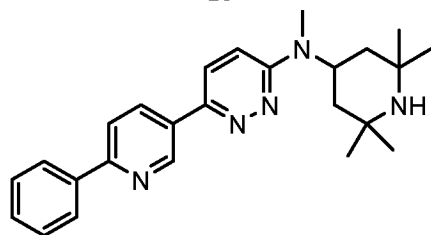
14



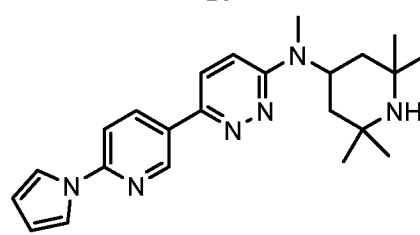
15



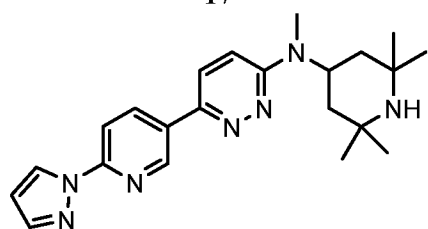
16



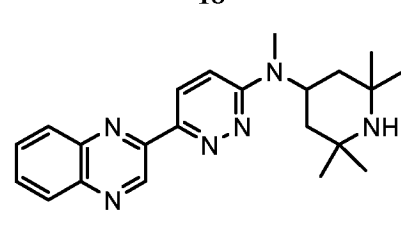
17



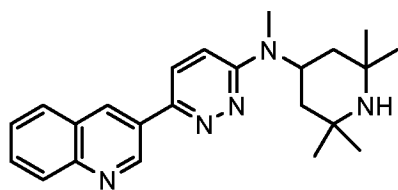
18



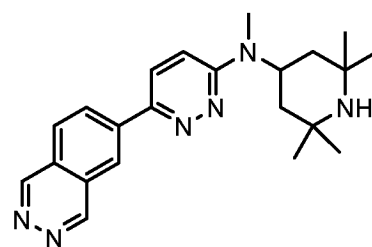
19



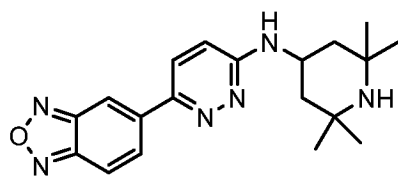
20



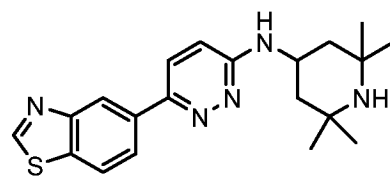
21



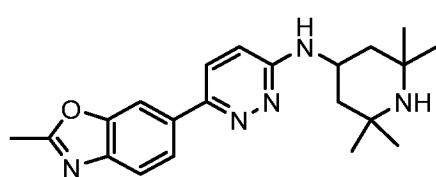
22



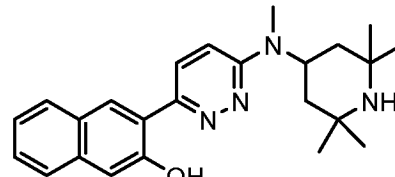
23



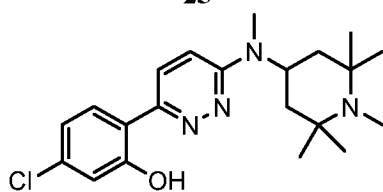
24



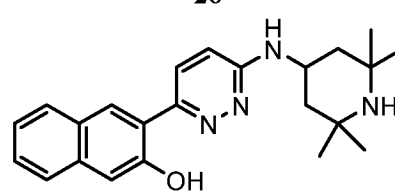
25



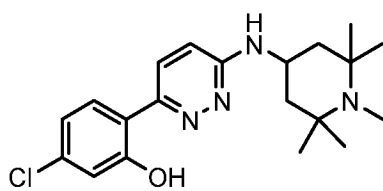
26



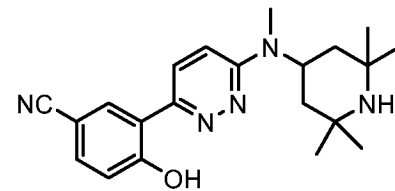
27



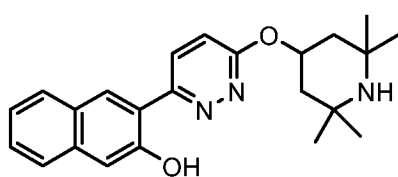
28



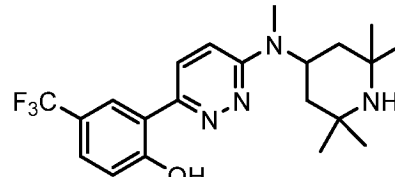
29



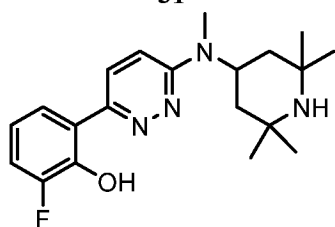
30



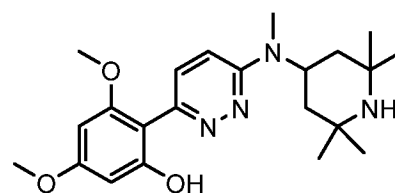
31



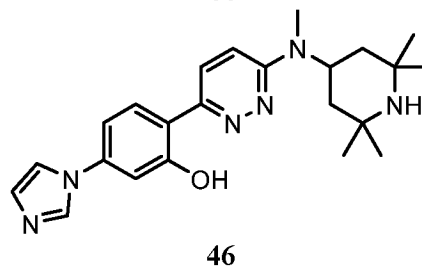
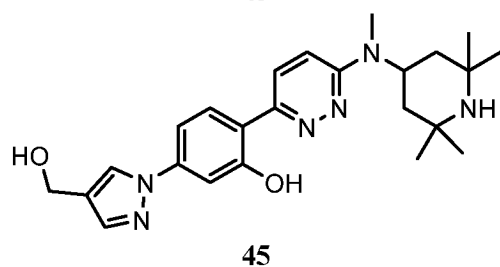
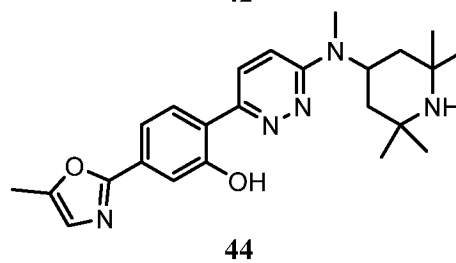
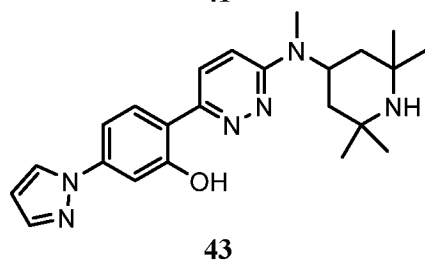
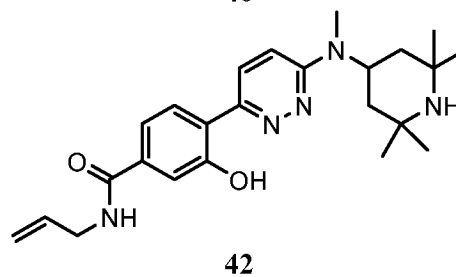
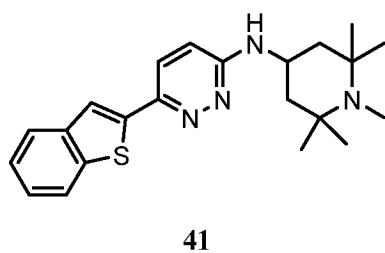
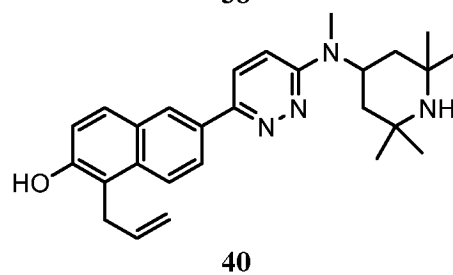
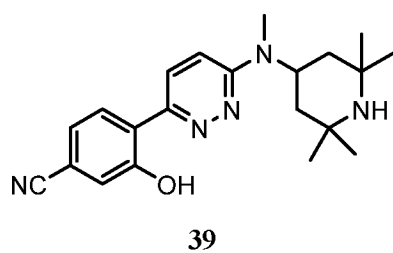
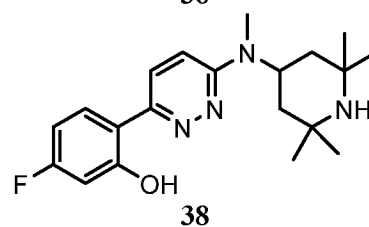
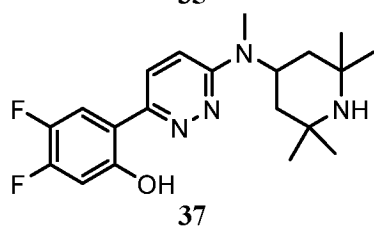
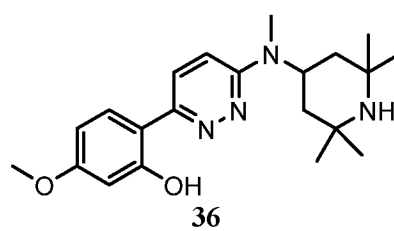
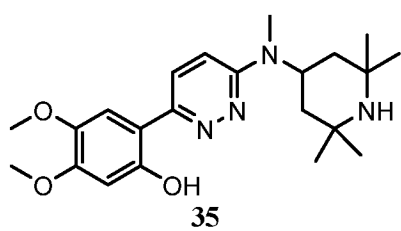
32

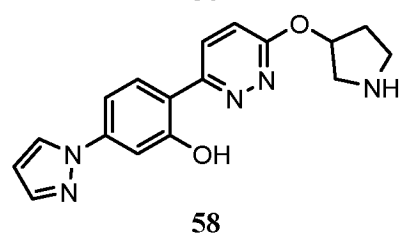
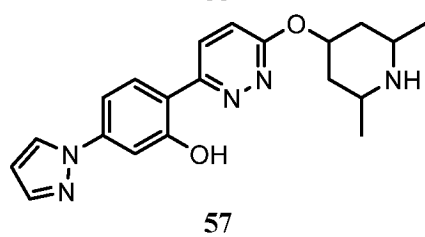
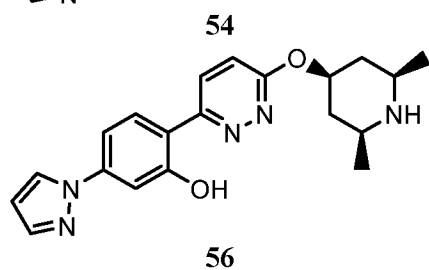
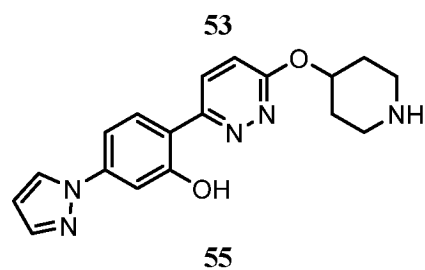
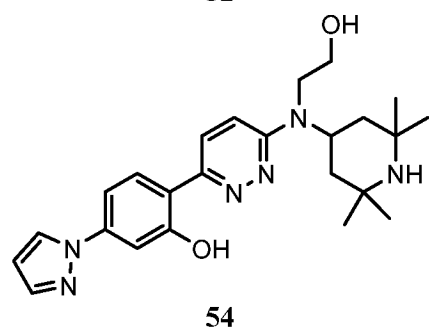
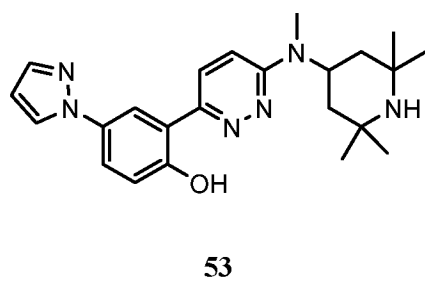
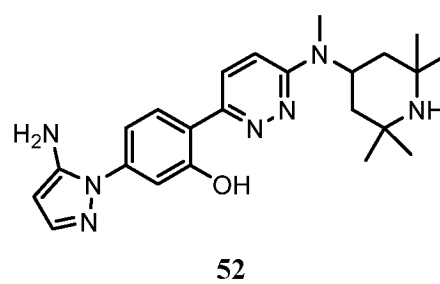
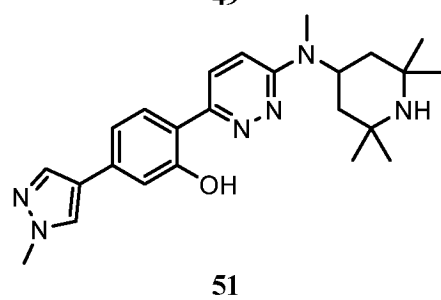
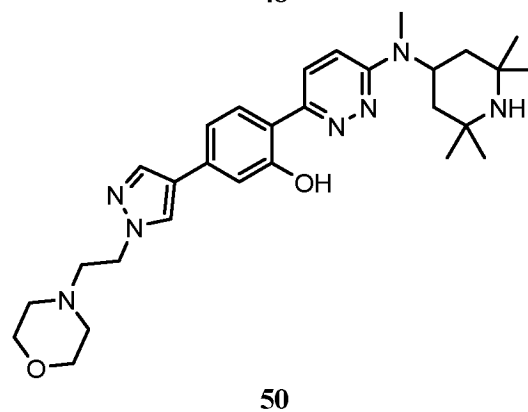
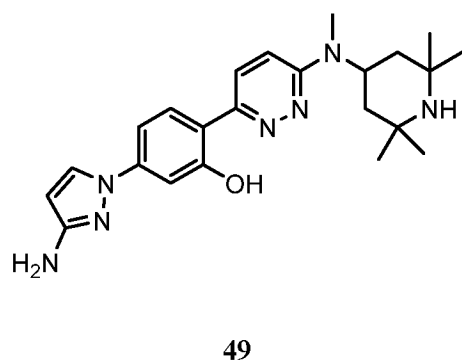
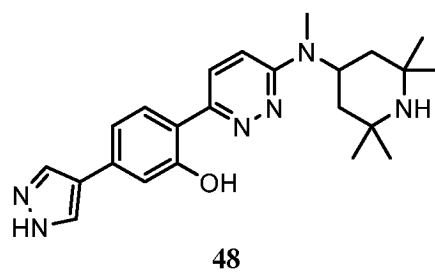
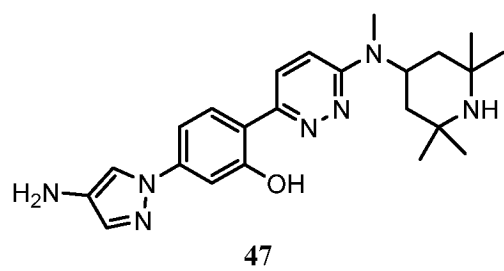


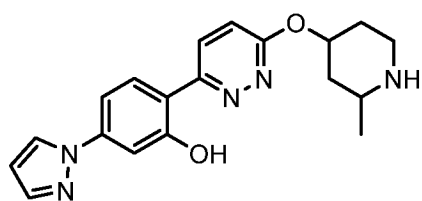
33



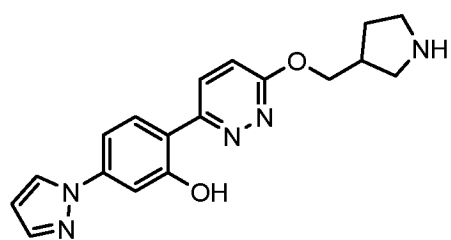
34



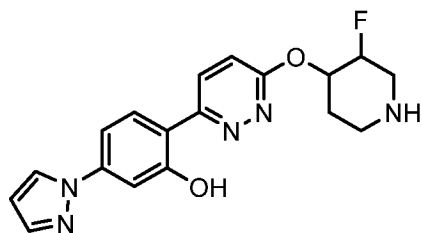




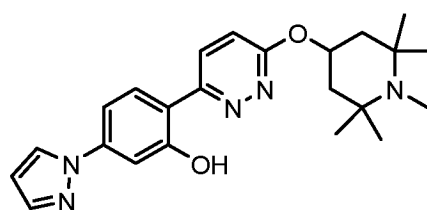
59



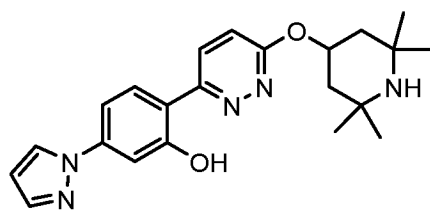
60



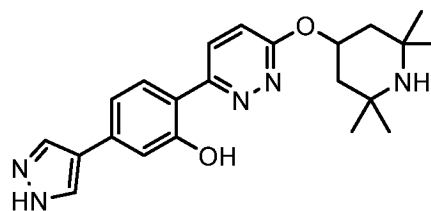
61



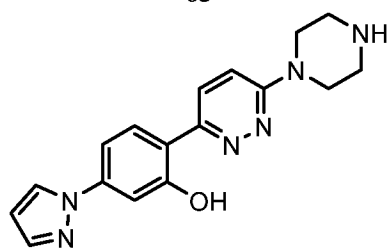
62



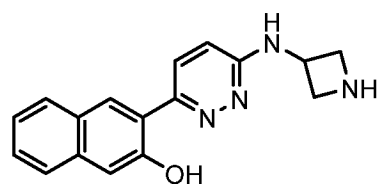
63



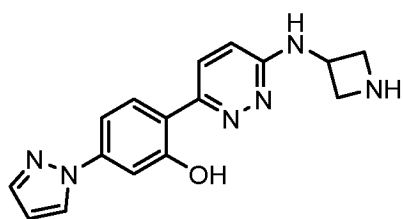
64



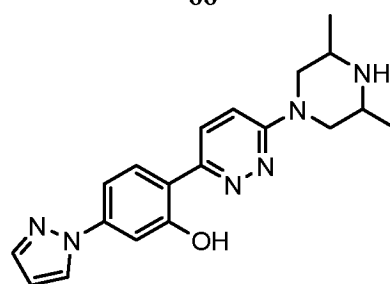
65



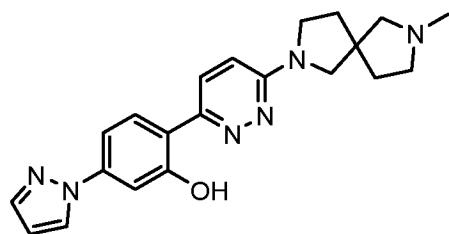
66



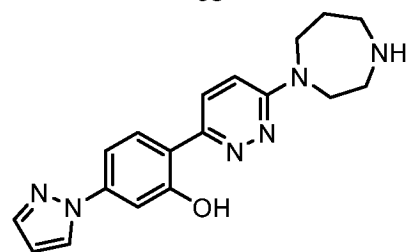
67



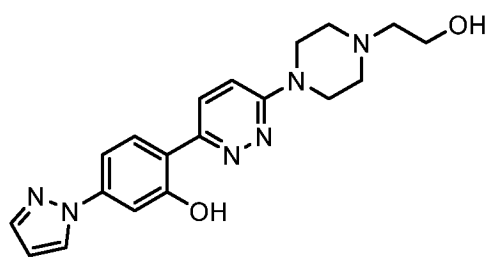
68



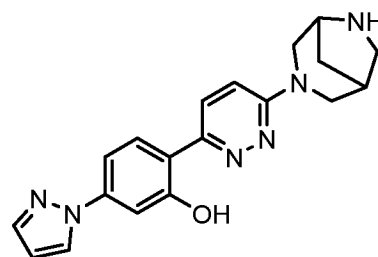
69



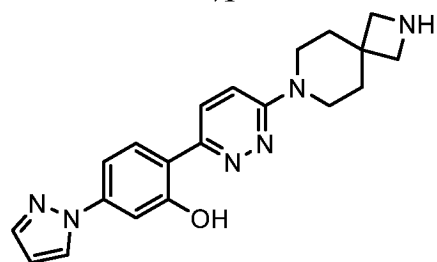
70



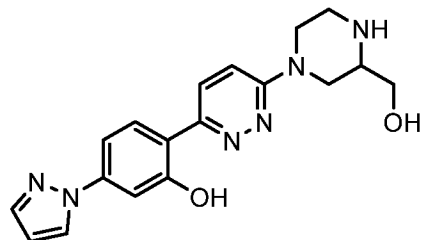
71



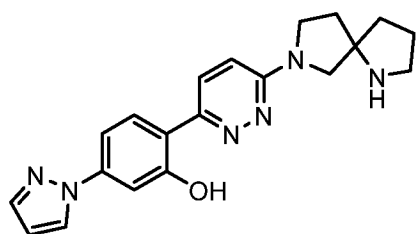
72



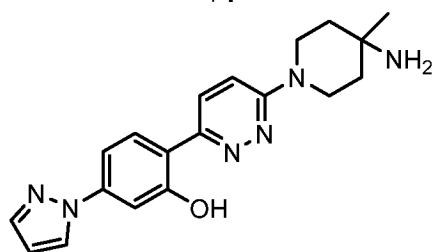
73



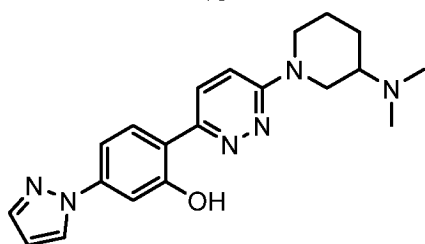
74



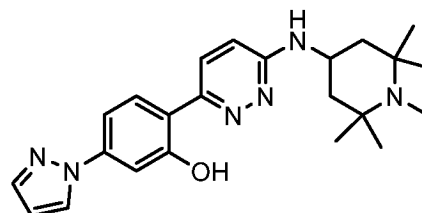
75



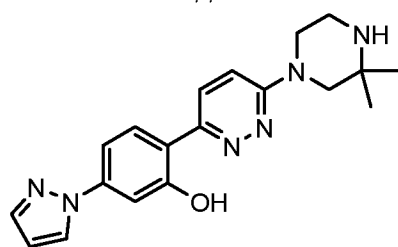
76



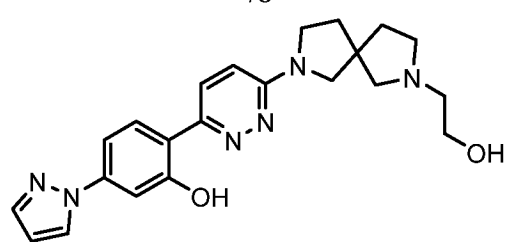
77



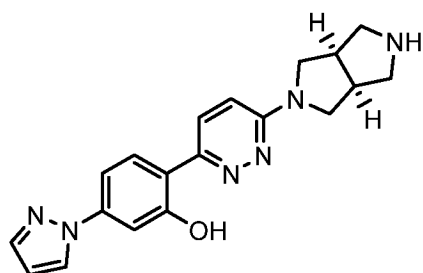
78



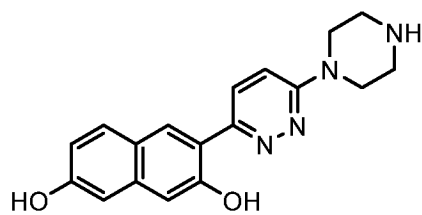
79



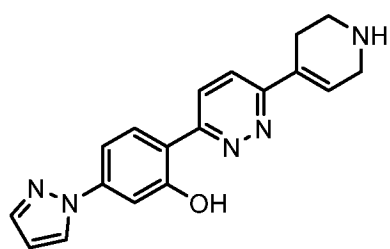
80



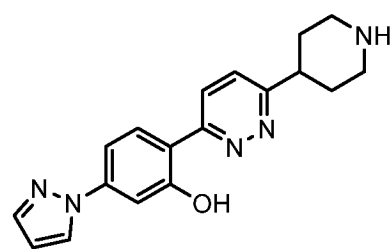
81



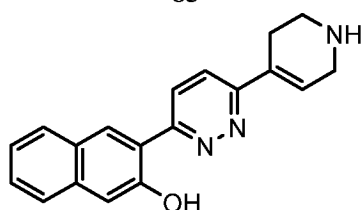
82



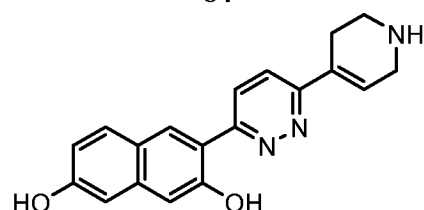
83



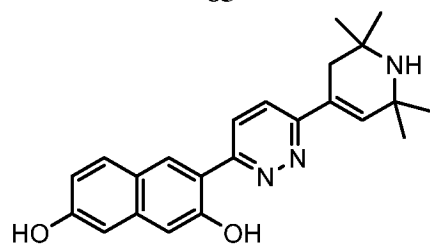
84



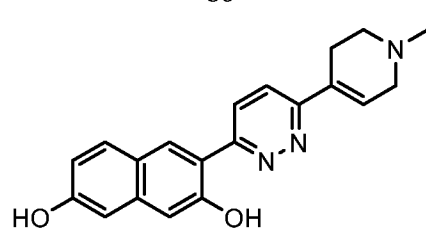
85



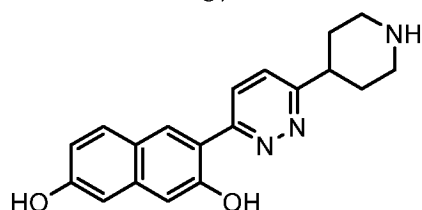
86



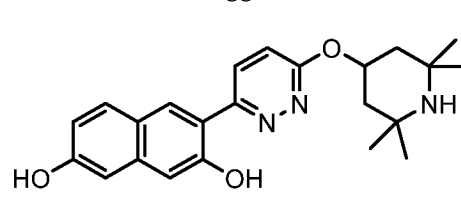
87



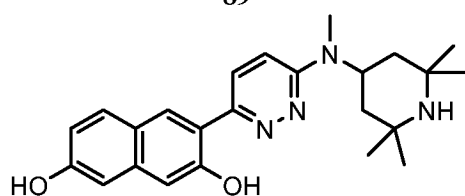
88



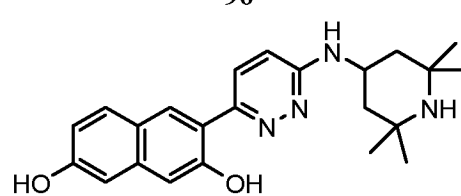
89



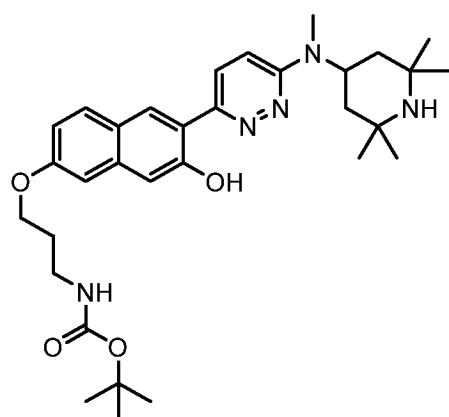
90



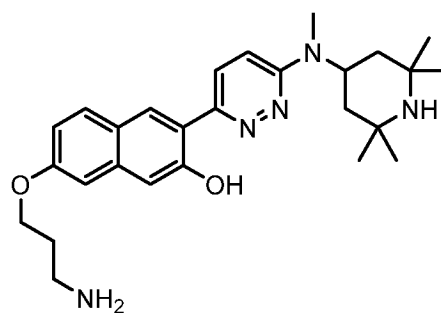
91



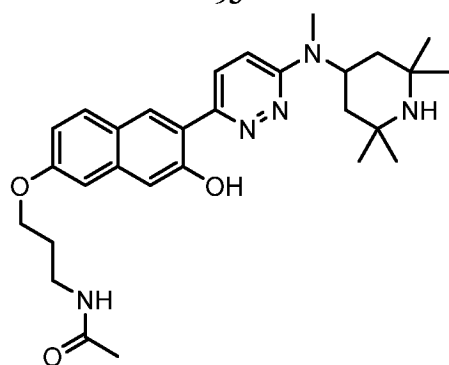
92



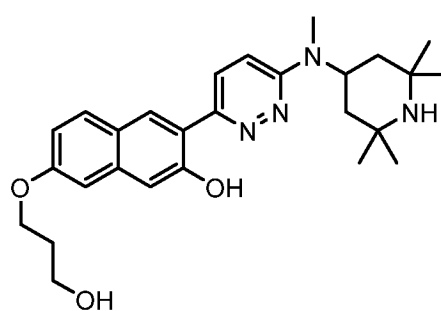
93



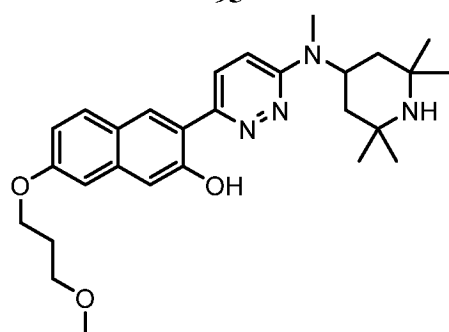
94



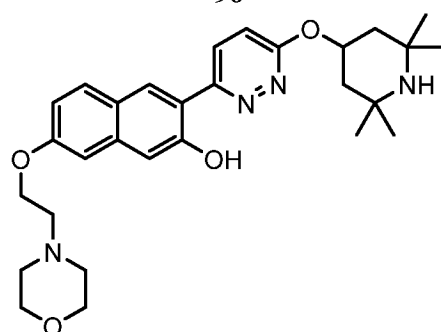
95



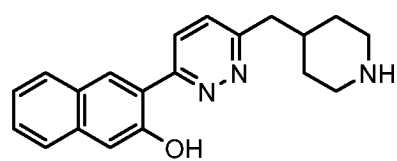
96



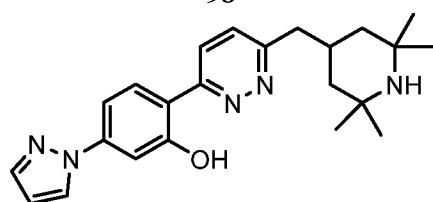
97



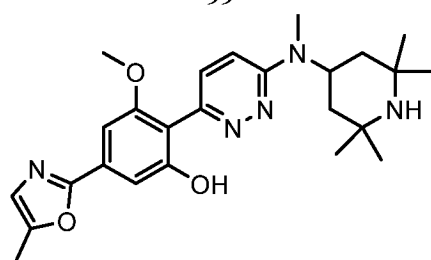
98



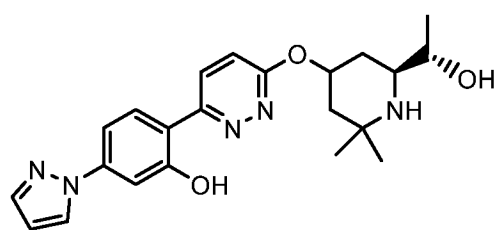
99



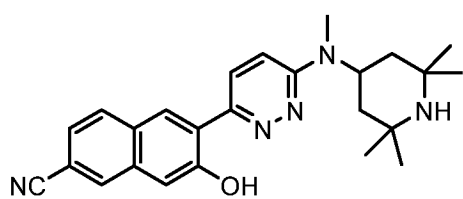
100



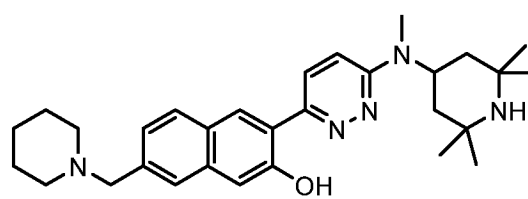
101



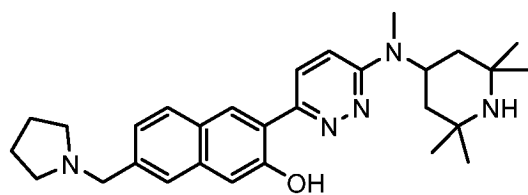
102



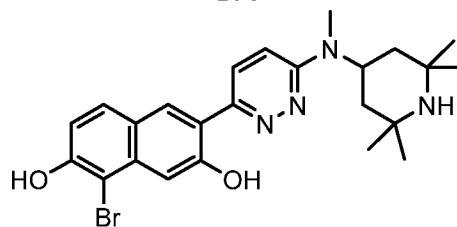
103



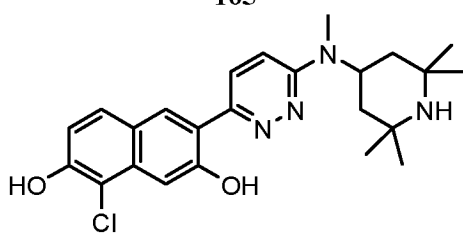
104



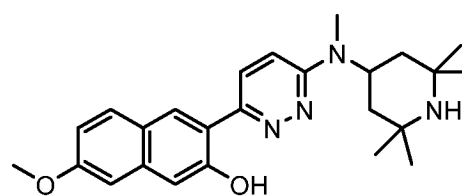
105



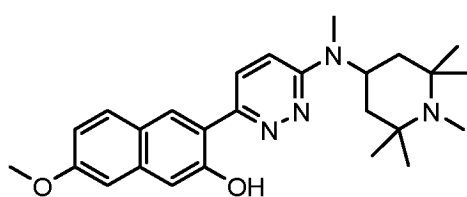
106



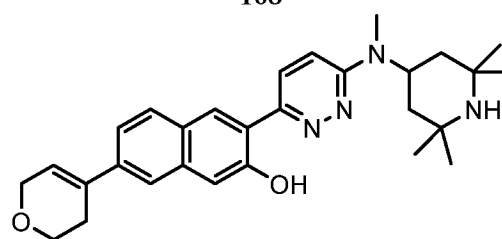
107



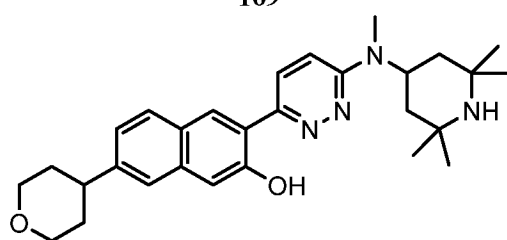
108



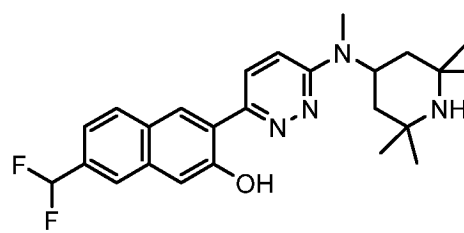
109



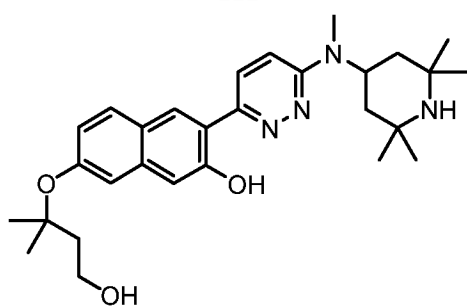
110



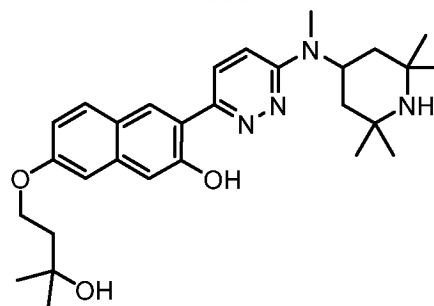
111



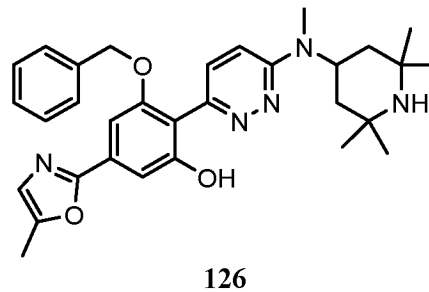
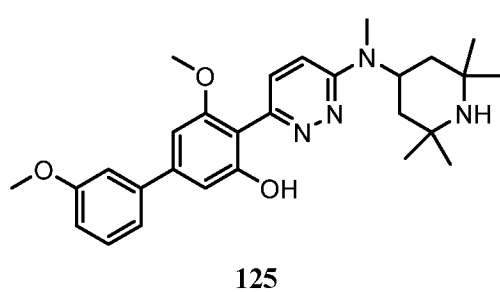
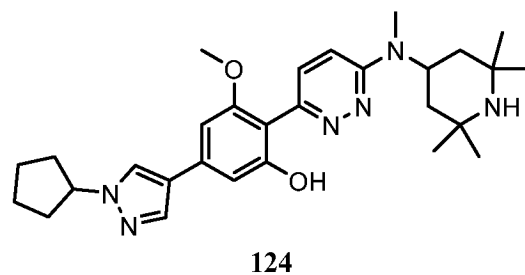
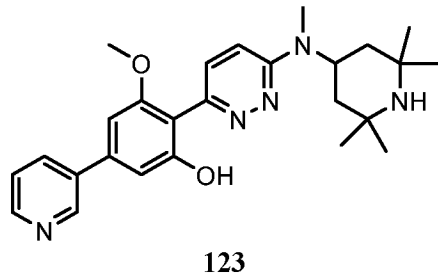
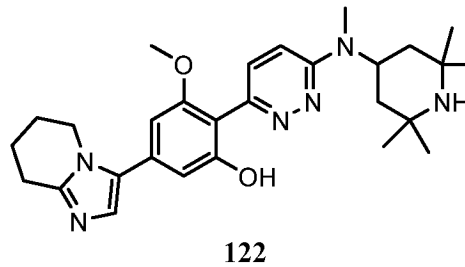
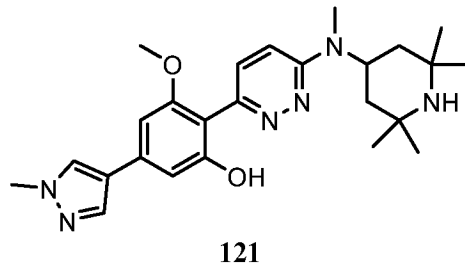
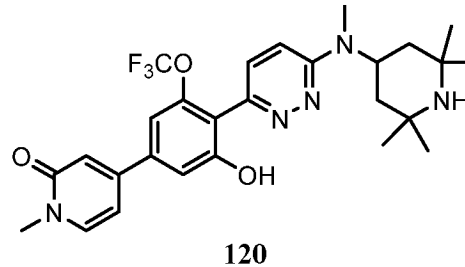
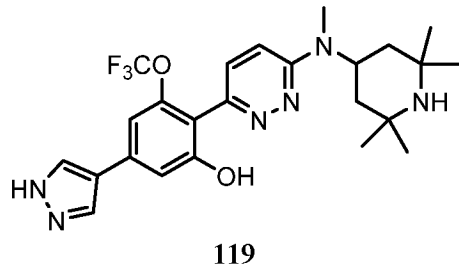
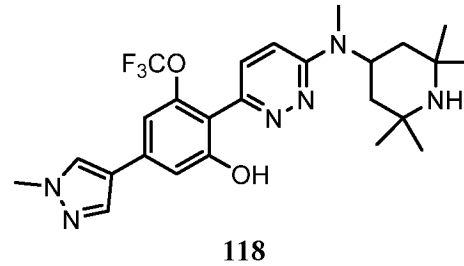
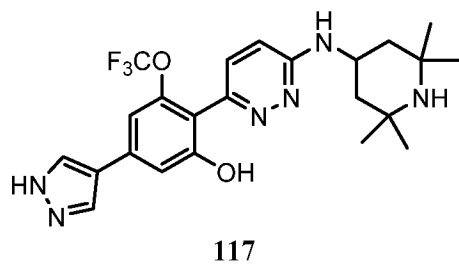
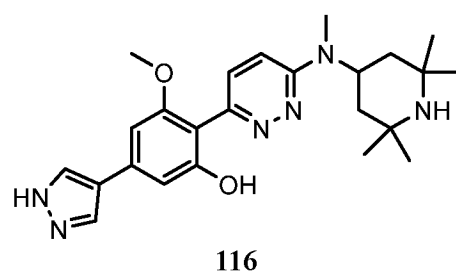
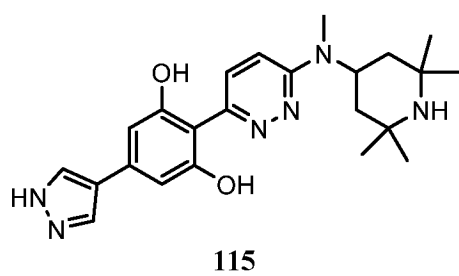
112

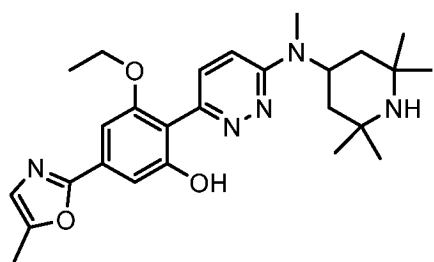


113

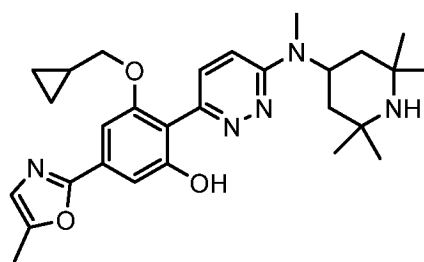


114

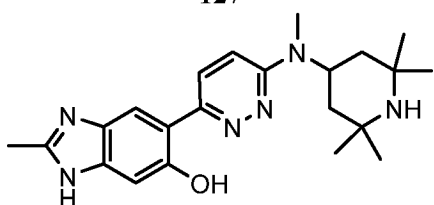




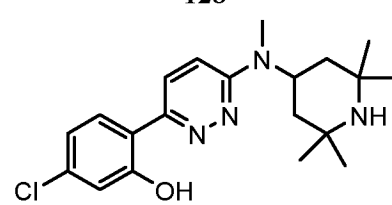
127



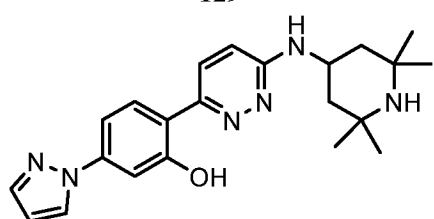
128



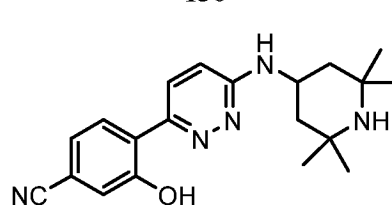
129



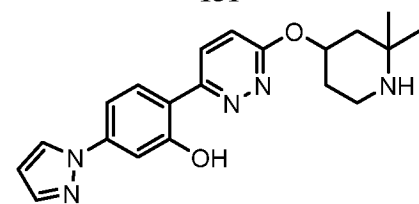
130



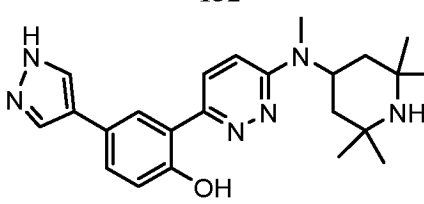
131



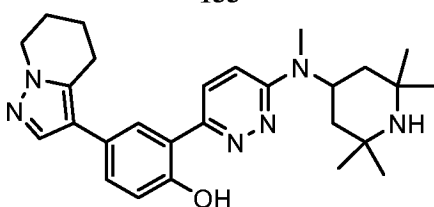
132



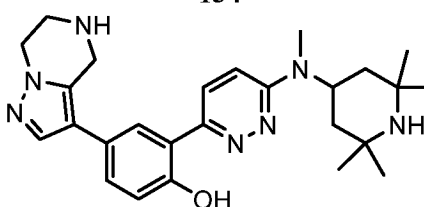
133



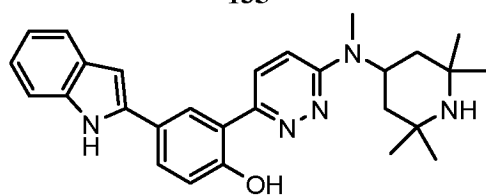
134



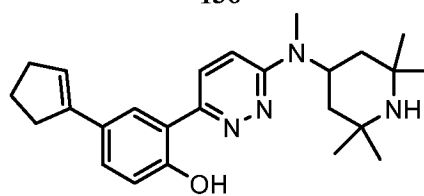
135



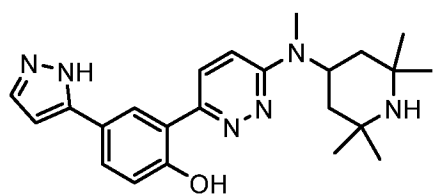
136



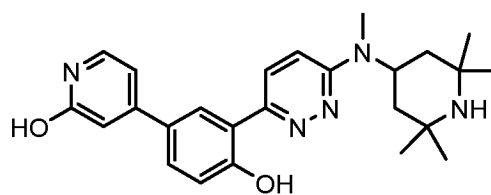
137



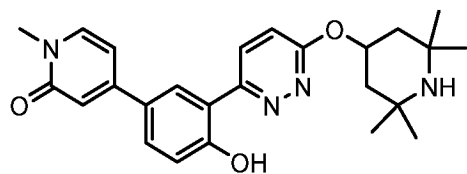
138



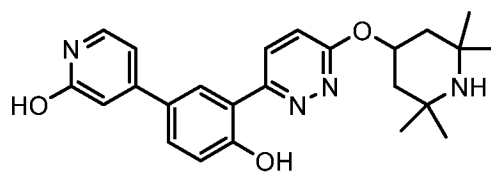
139



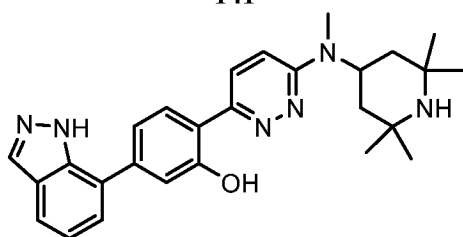
140



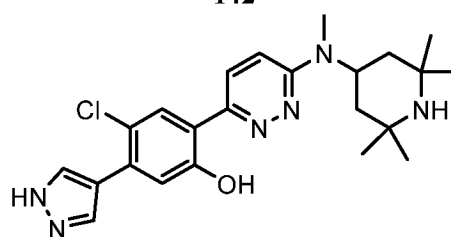
141



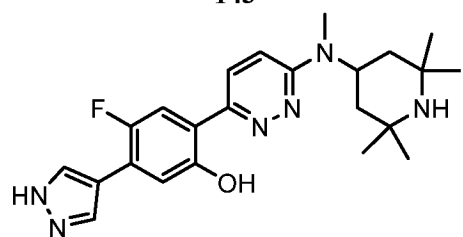
142



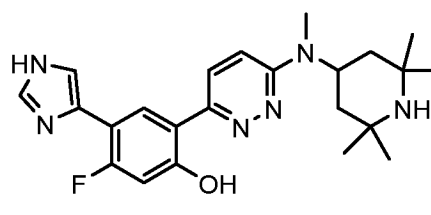
143



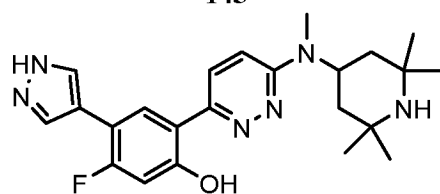
144



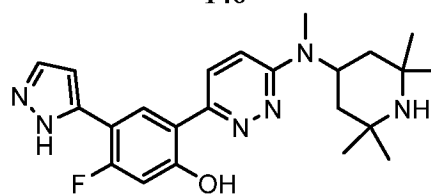
145



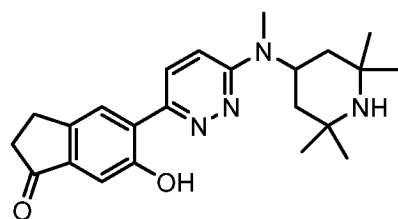
146



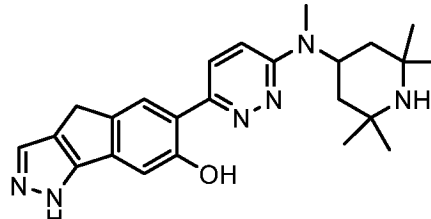
147



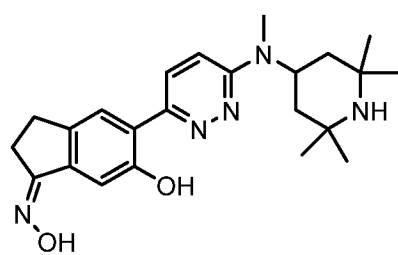
148



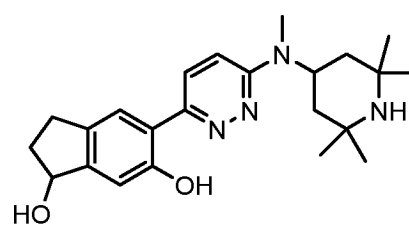
149



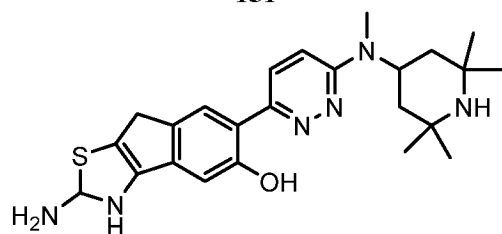
150



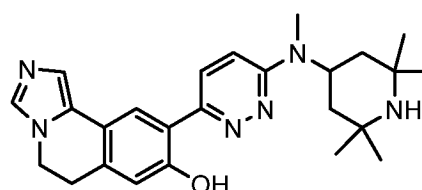
151



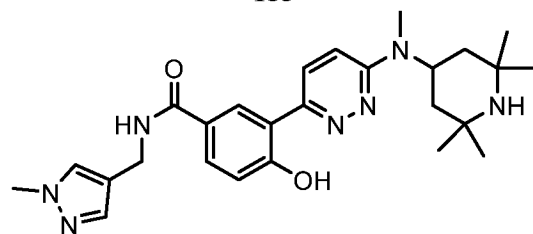
152



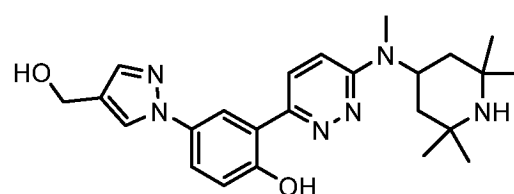
153



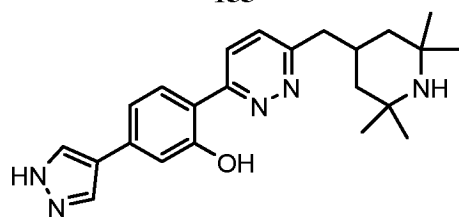
154



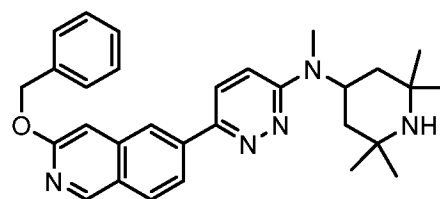
155



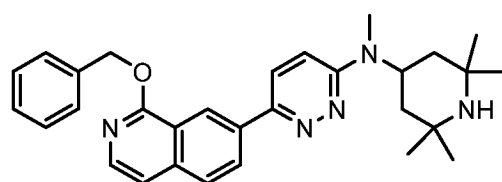
156



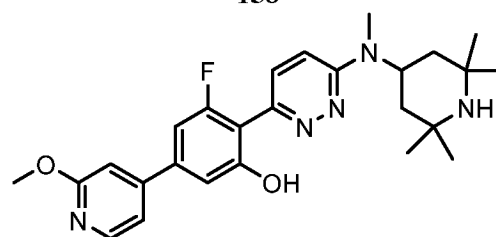
157



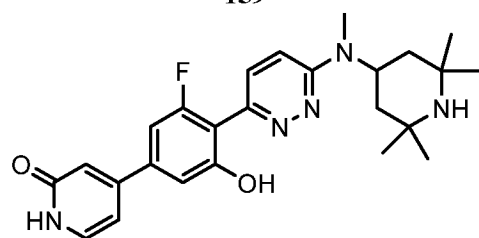
158



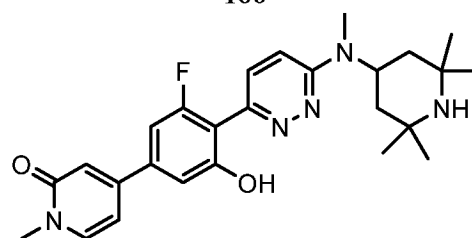
159



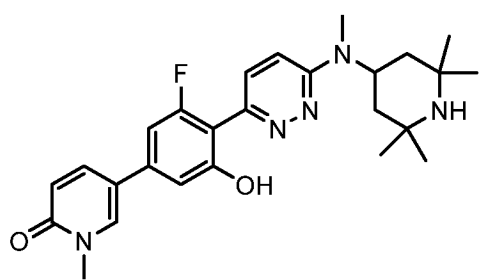
160



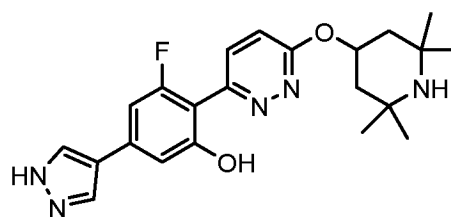
161



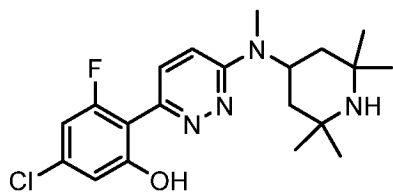
162



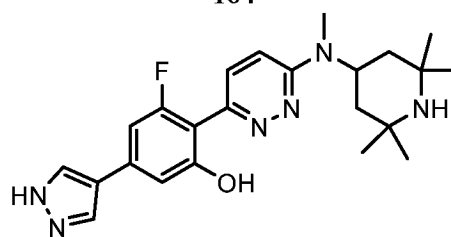
163



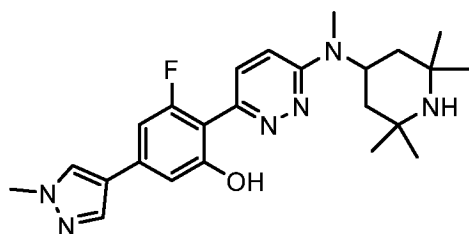
164



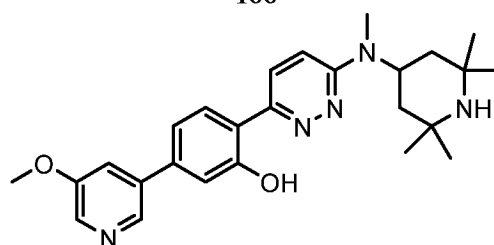
165



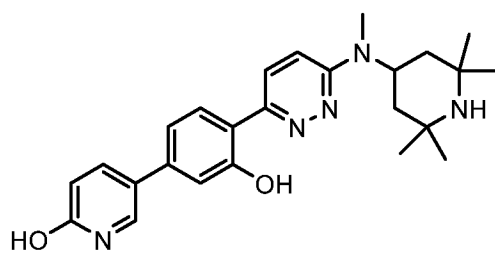
166



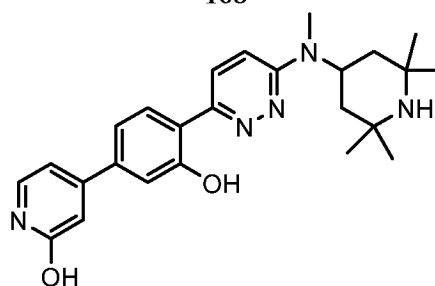
167



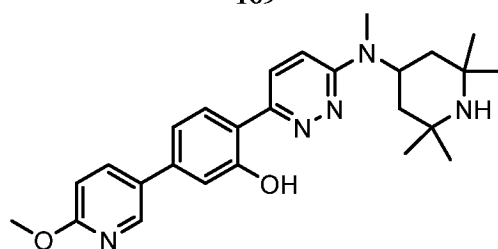
168



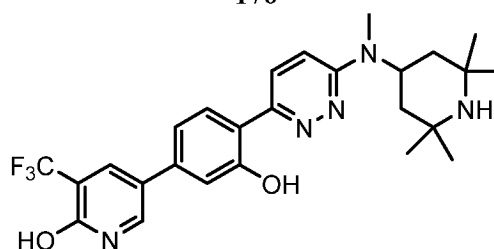
169



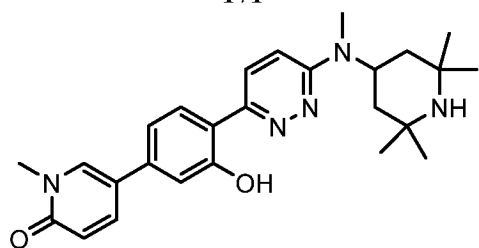
170



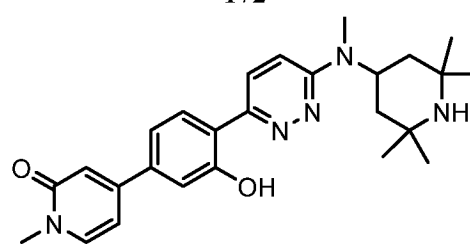
171



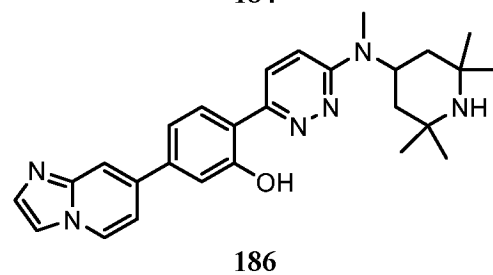
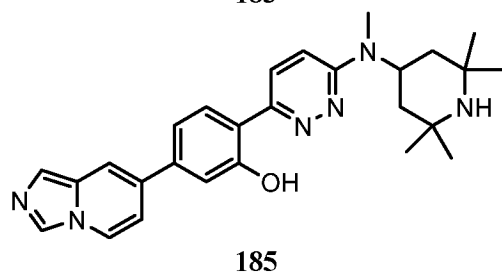
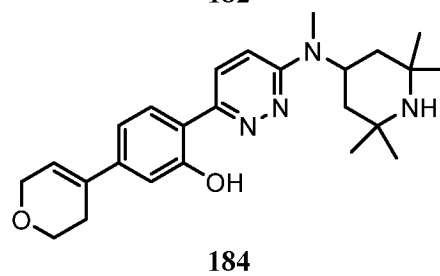
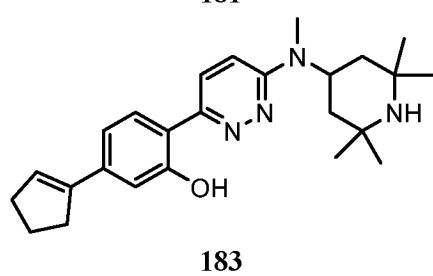
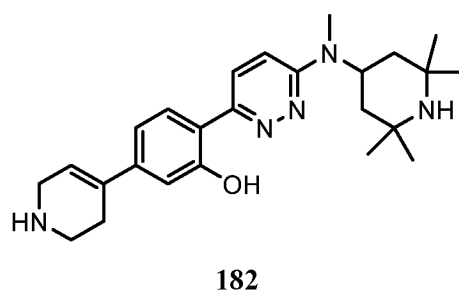
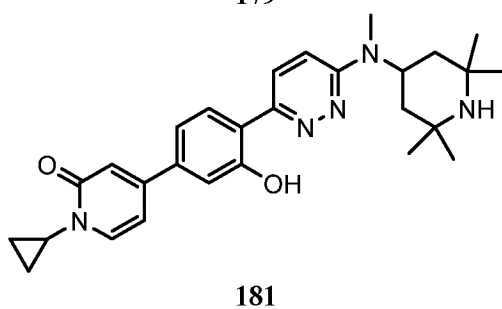
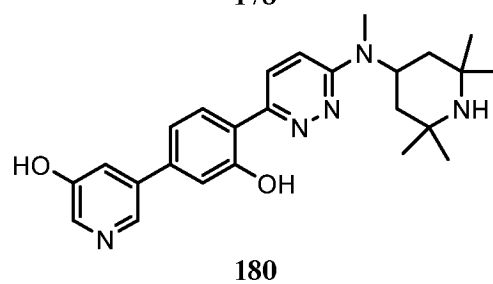
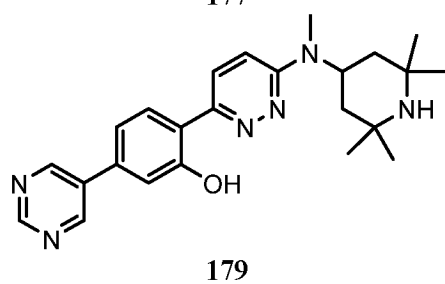
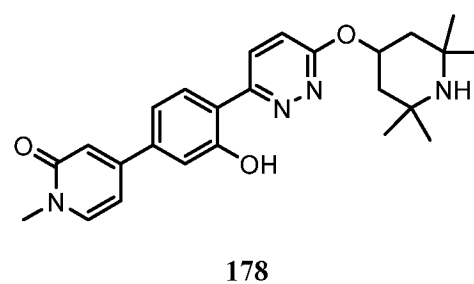
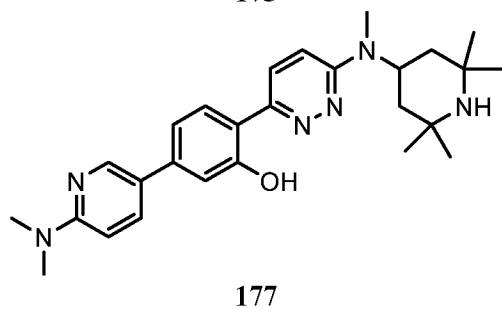
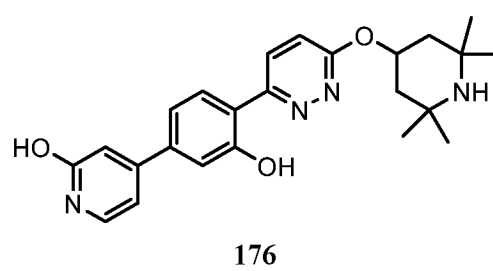
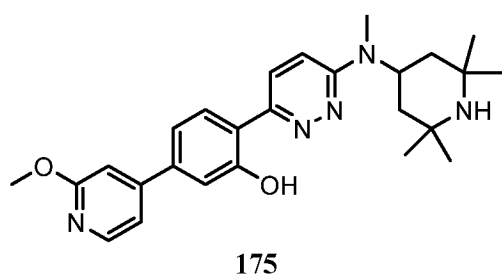
172

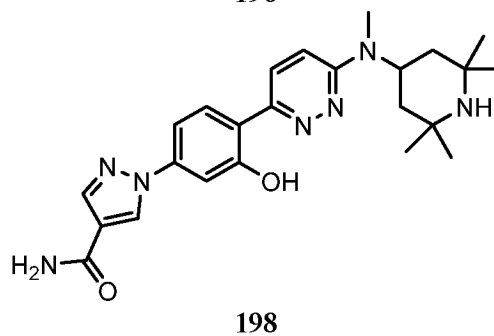
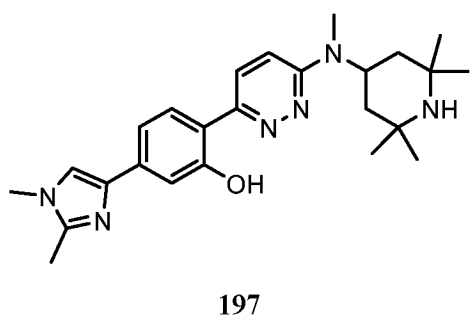
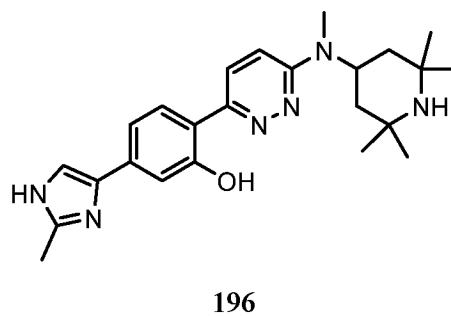
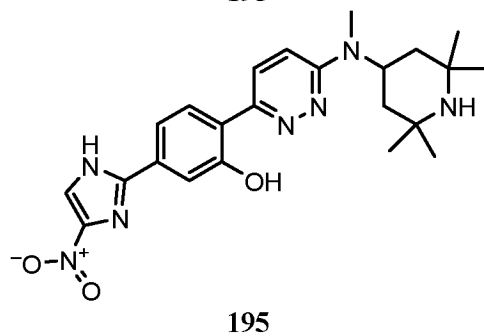
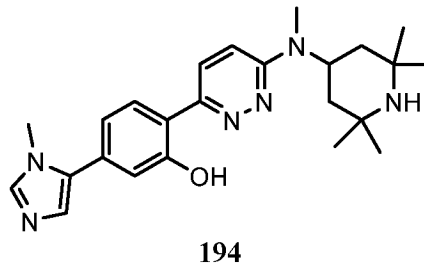
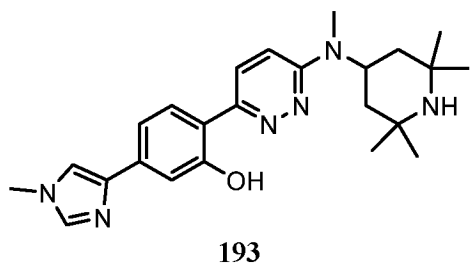
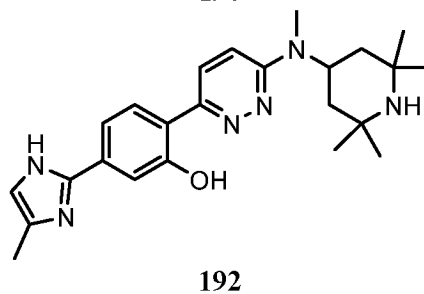
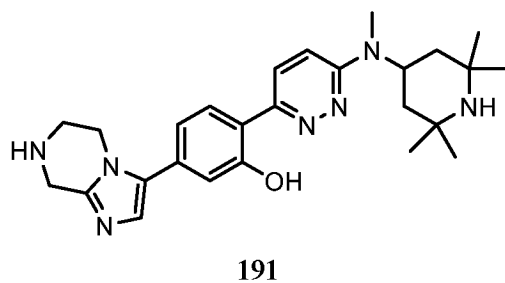
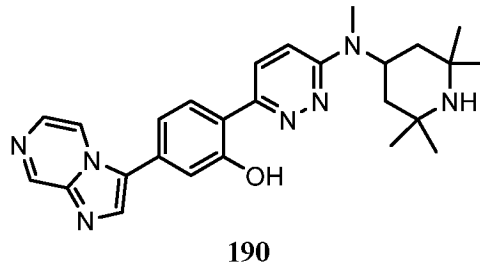
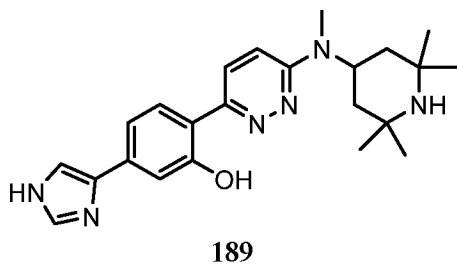
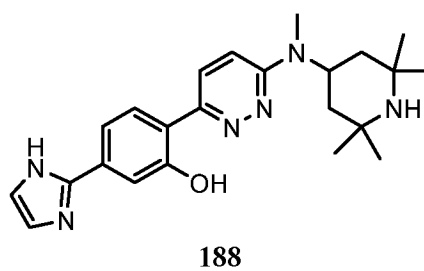
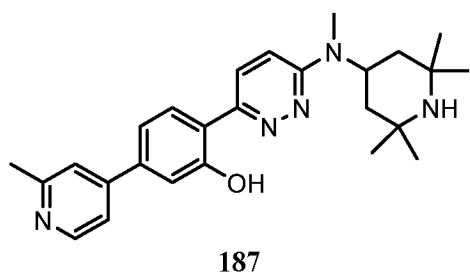


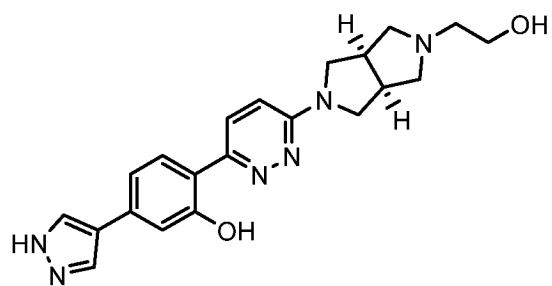
173



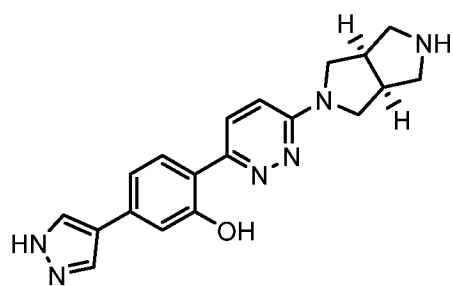
174



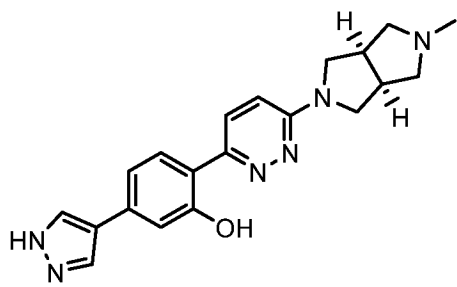




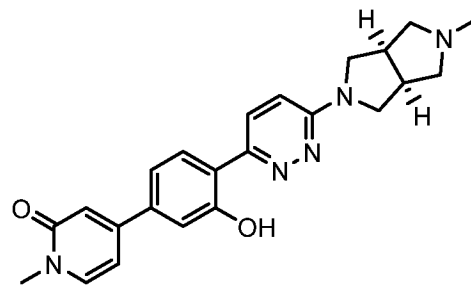
199



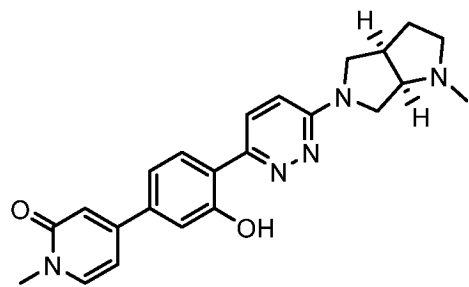
200



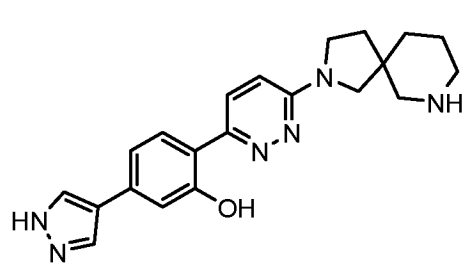
201



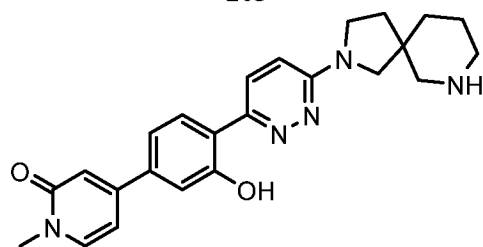
202



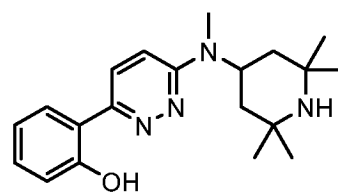
203



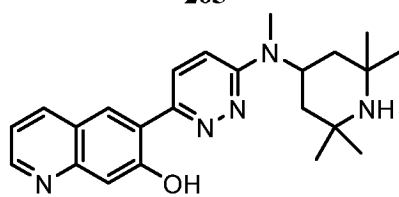
204



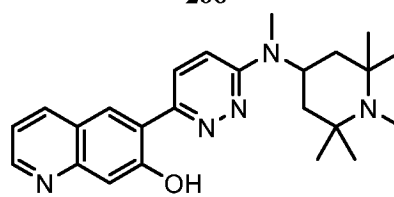
205



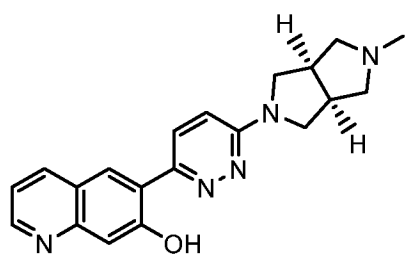
206



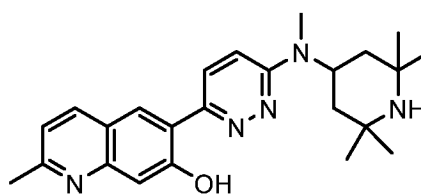
207



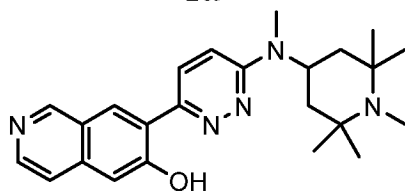
208



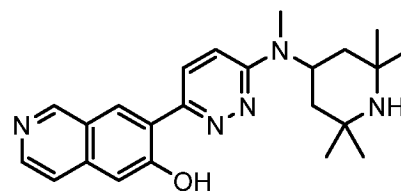
209



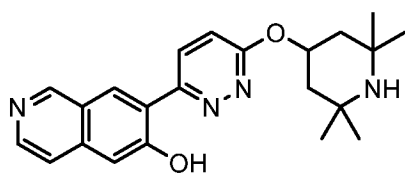
210



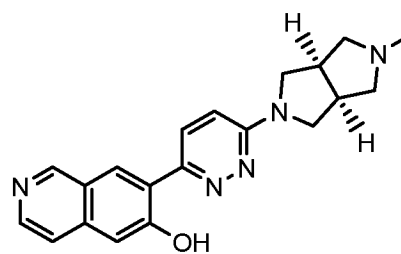
211



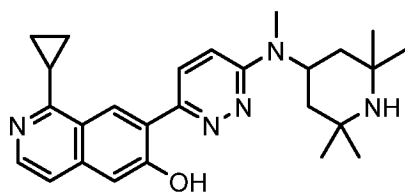
212



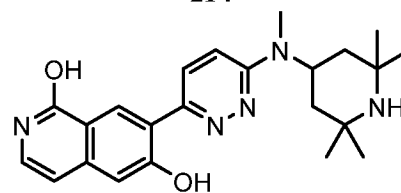
213



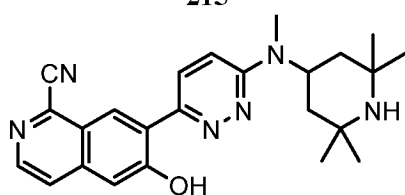
214



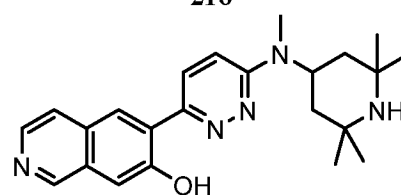
215



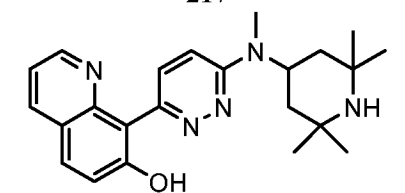
216



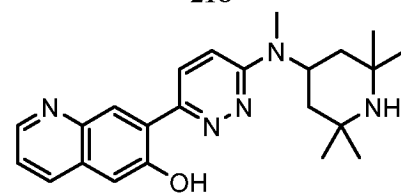
217



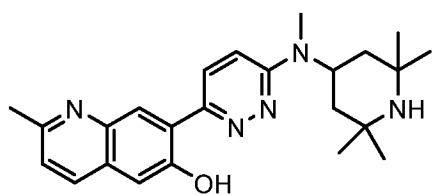
218



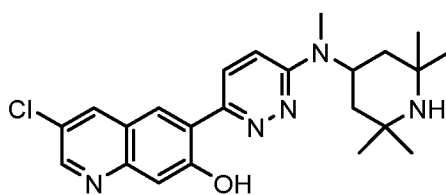
219



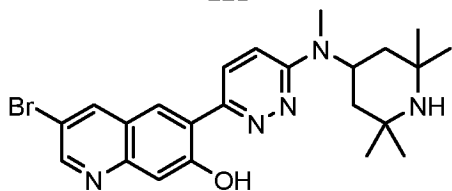
220



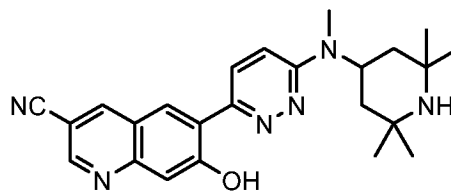
221



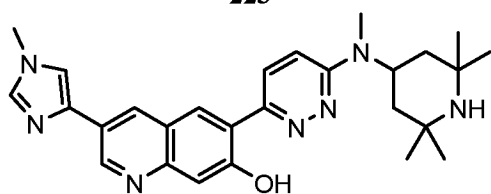
222



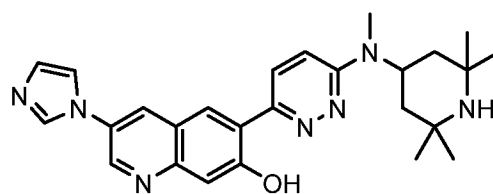
223



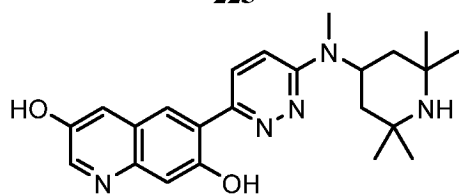
224



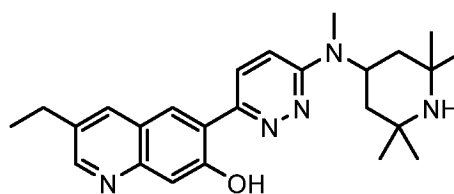
225



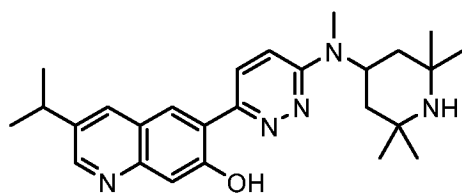
226



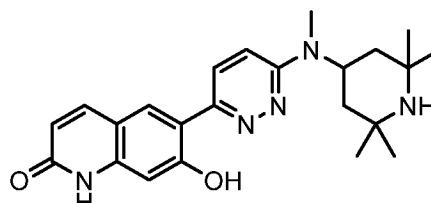
227



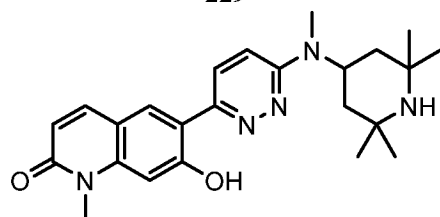
228



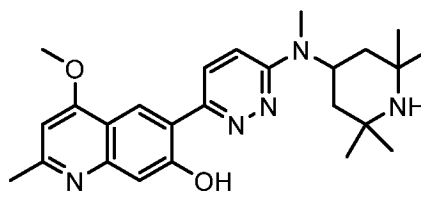
229



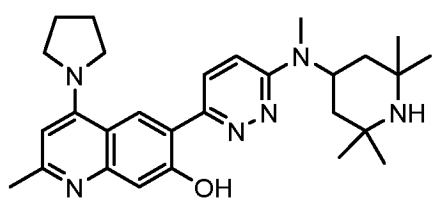
230



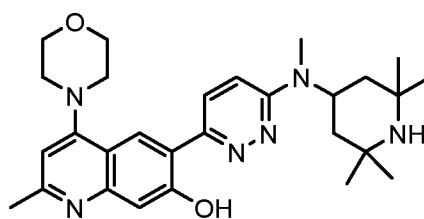
231



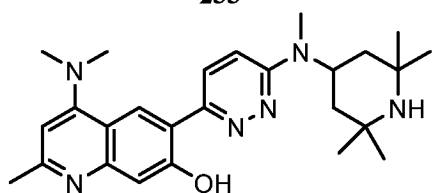
232



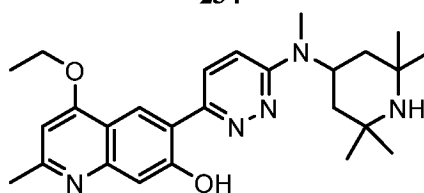
233



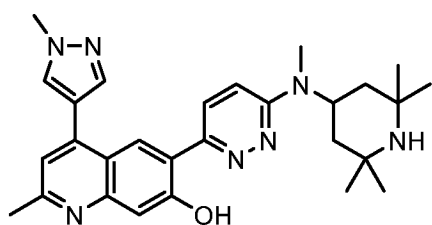
234



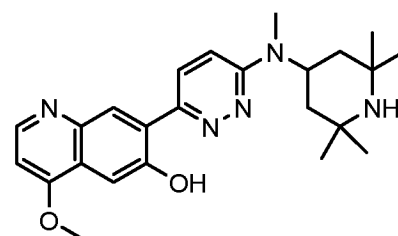
235



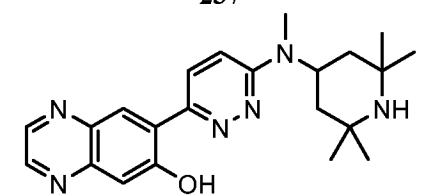
236



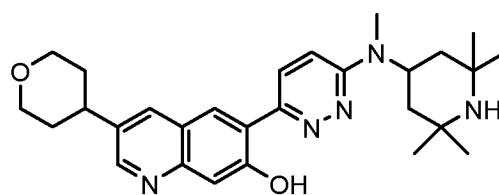
237



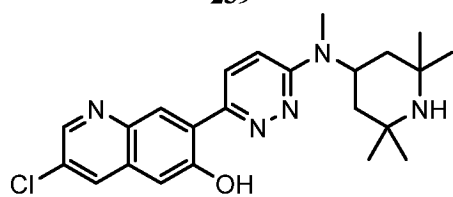
238



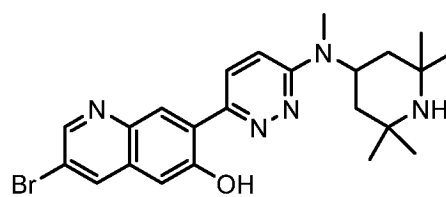
239



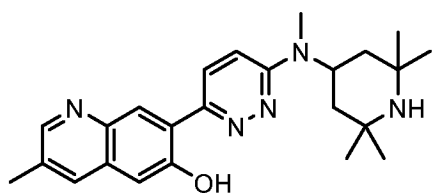
240



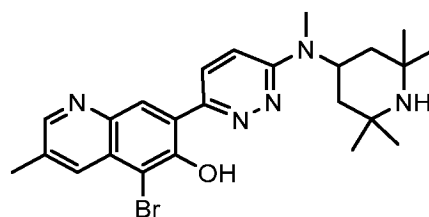
241



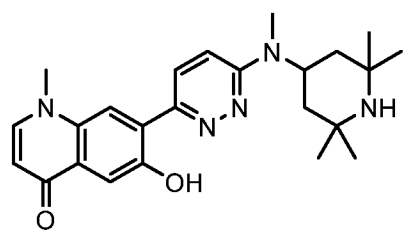
242



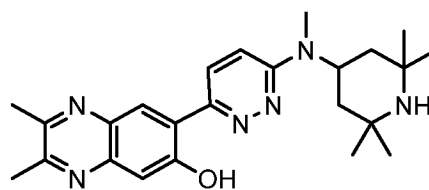
243



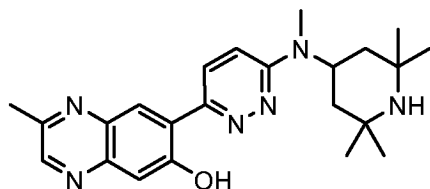
244



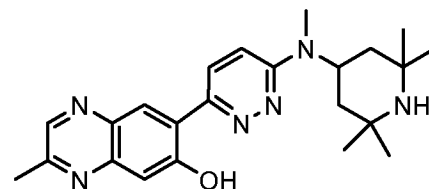
245



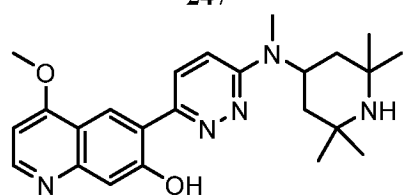
246



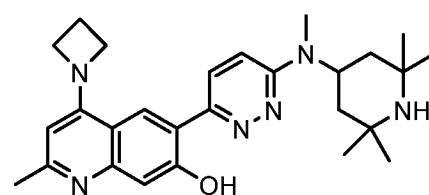
247



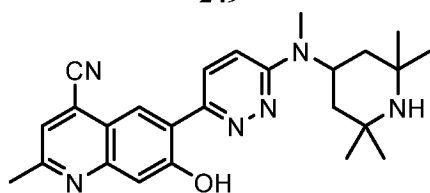
248



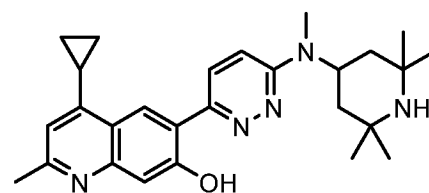
249



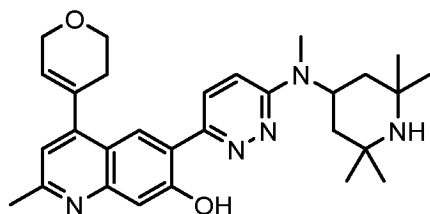
250



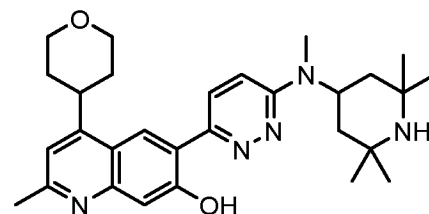
251



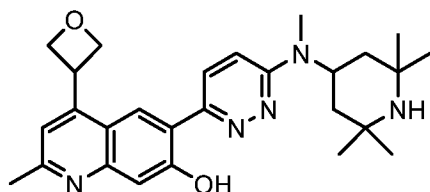
252



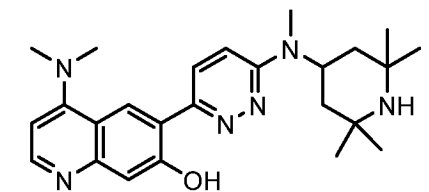
253



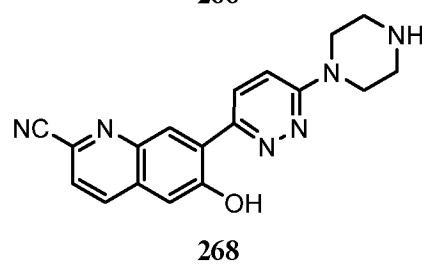
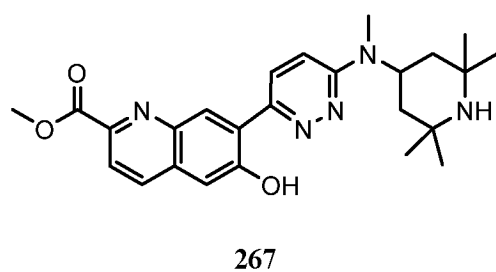
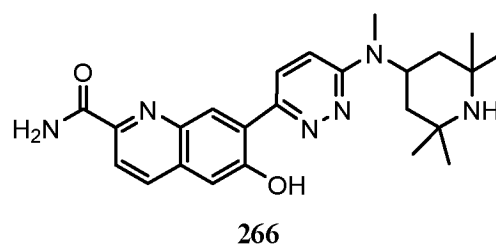
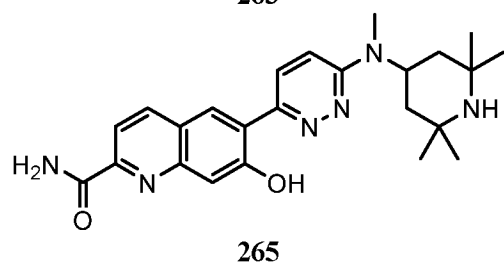
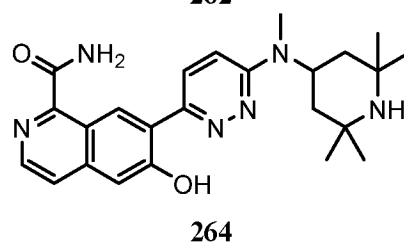
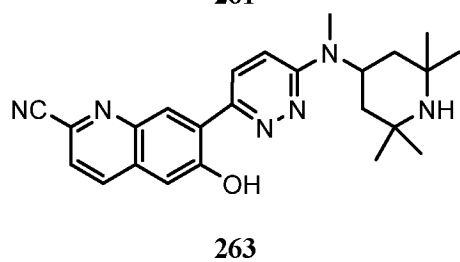
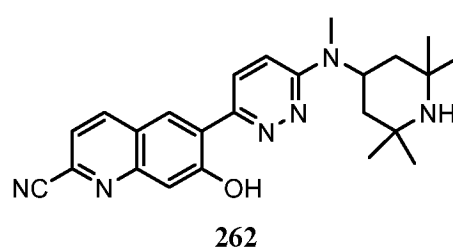
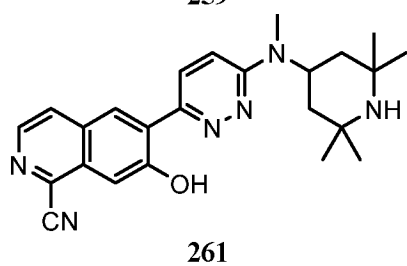
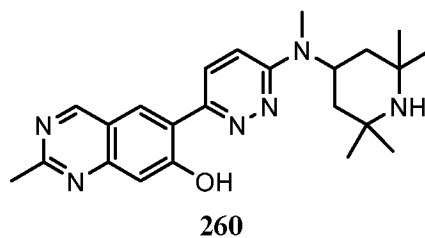
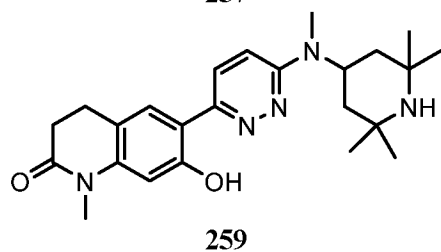
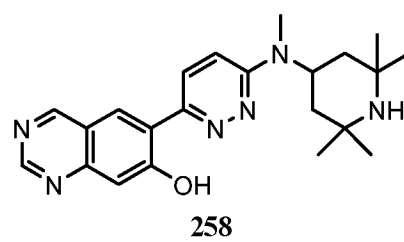
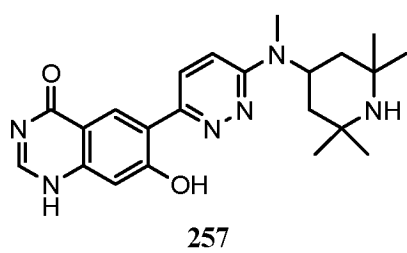
254

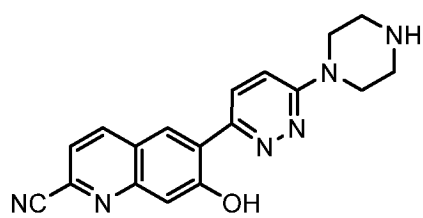


255

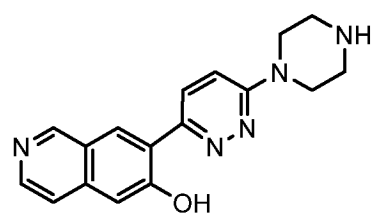


256

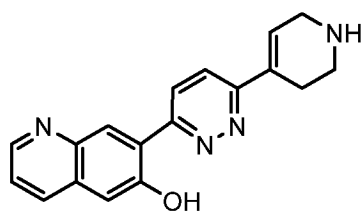




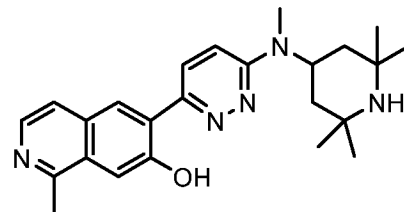
269



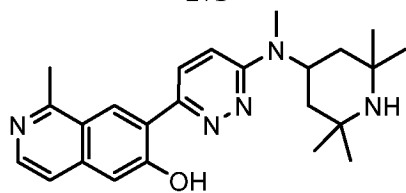
270



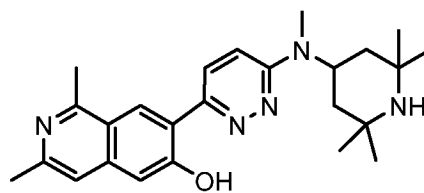
271



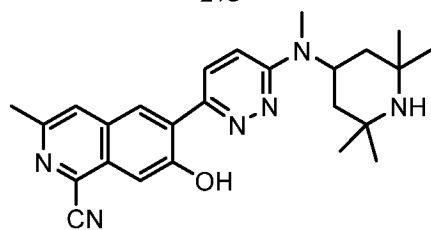
272



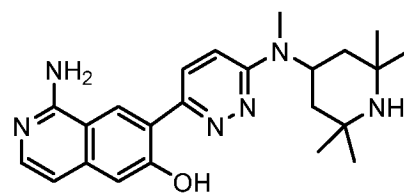
273



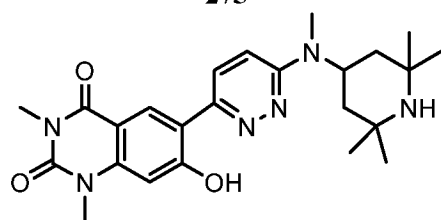
274



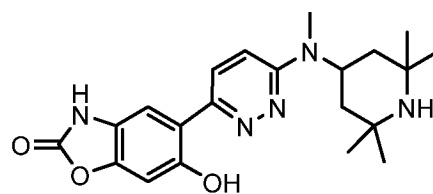
275



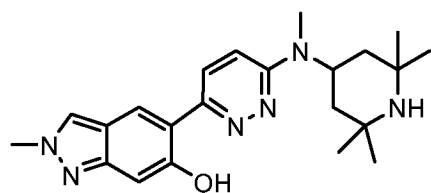
276



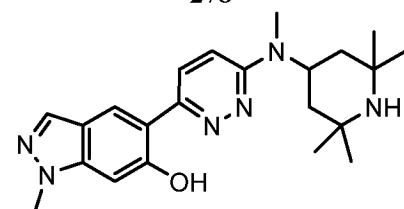
277



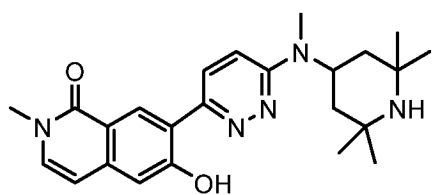
278



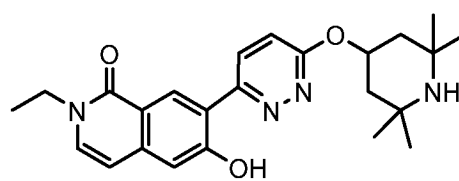
279



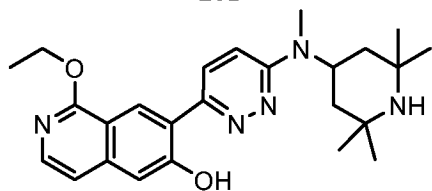
280



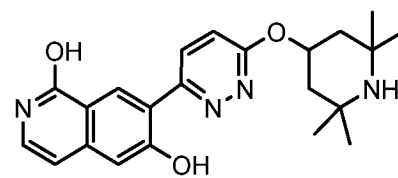
281



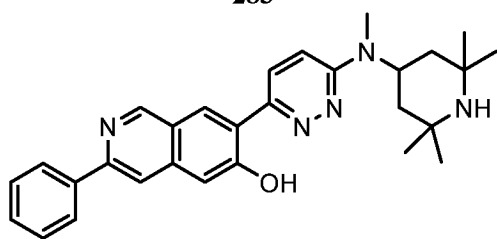
282



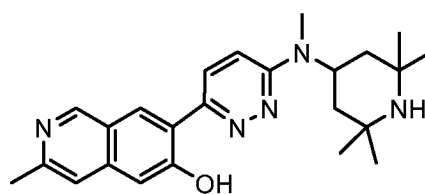
283



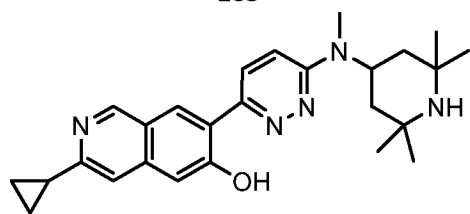
284



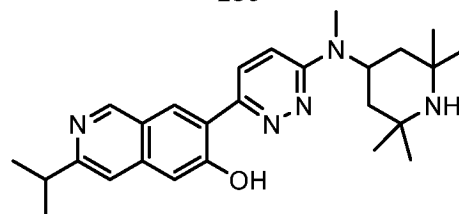
285



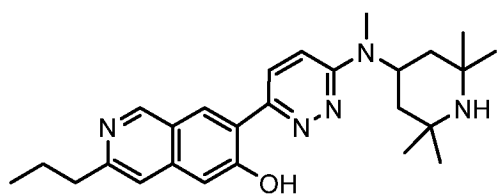
286



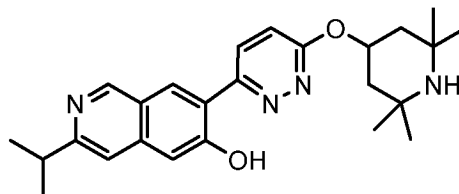
287



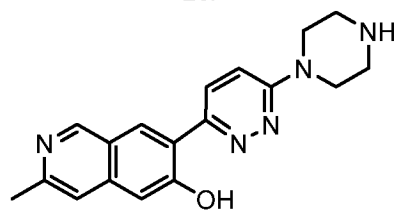
288



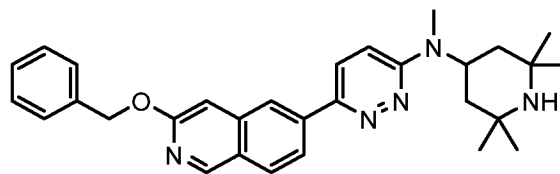
289



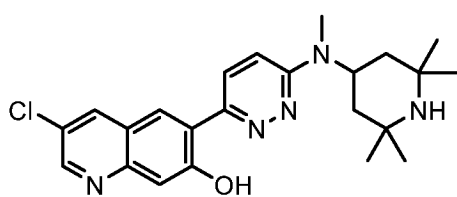
290



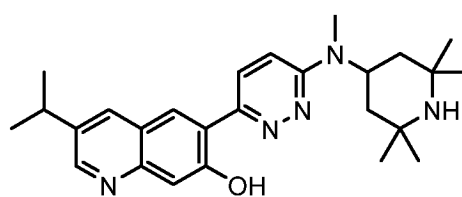
291



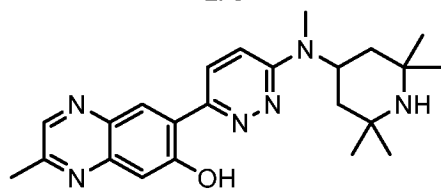
292



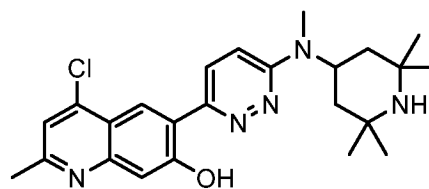
293



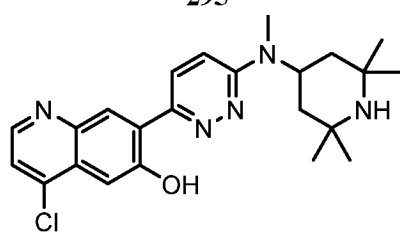
294



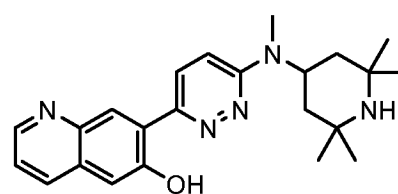
295



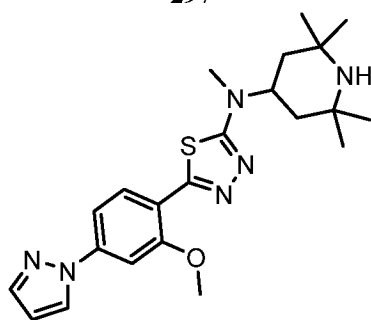
296



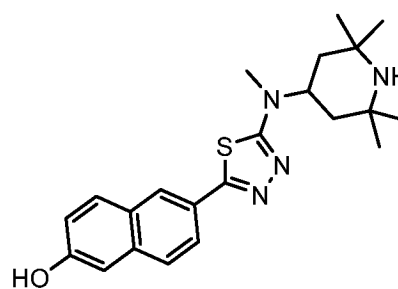
297



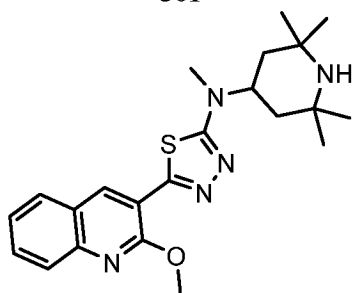
300



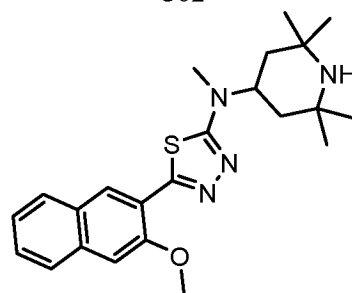
301



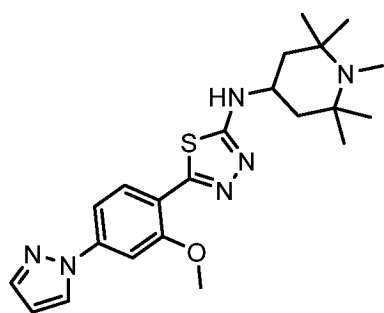
302



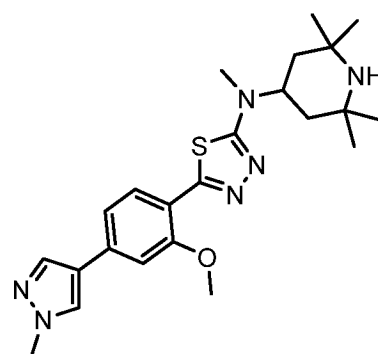
303



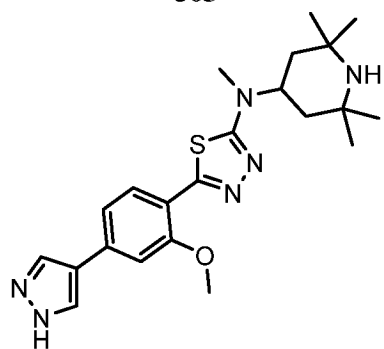
304



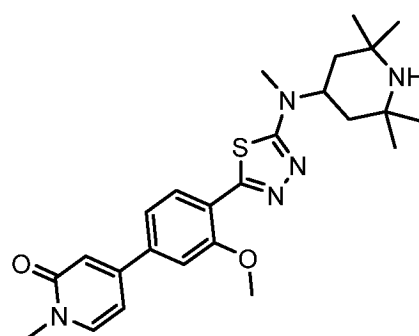
305



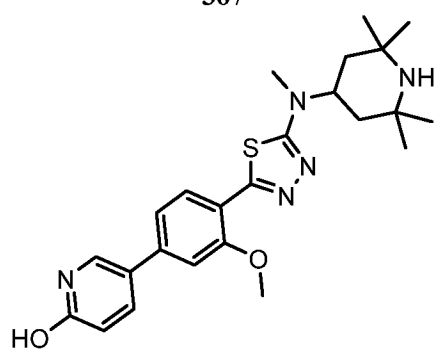
306



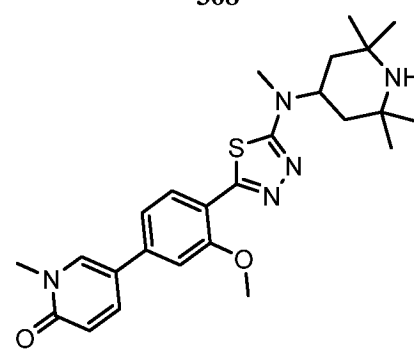
307



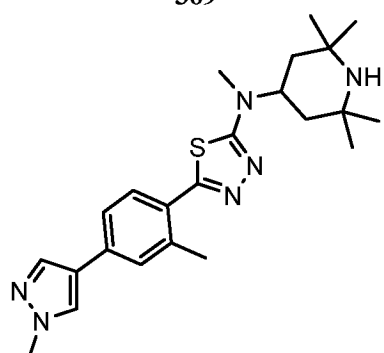
308



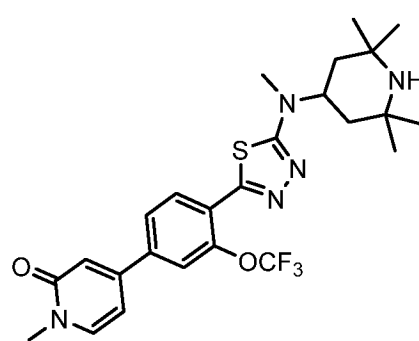
309



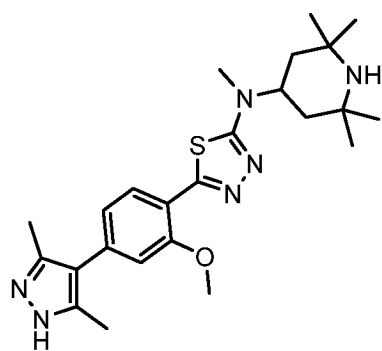
310



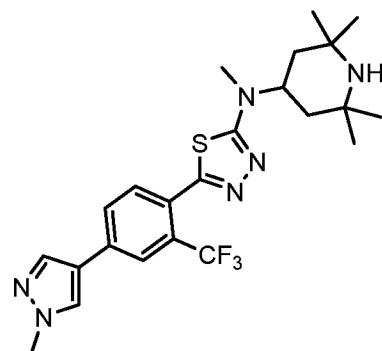
311



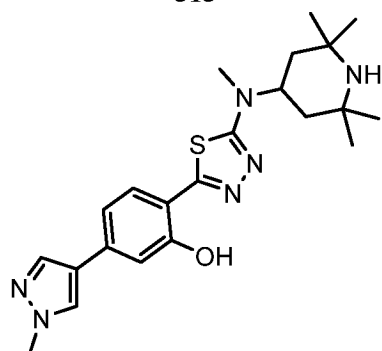
312



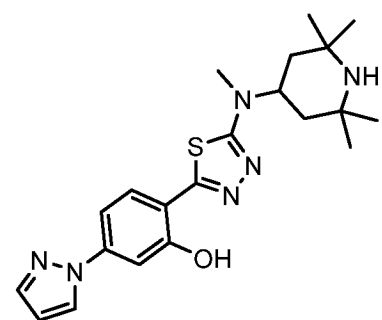
313



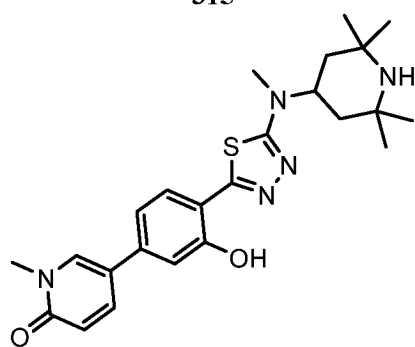
314



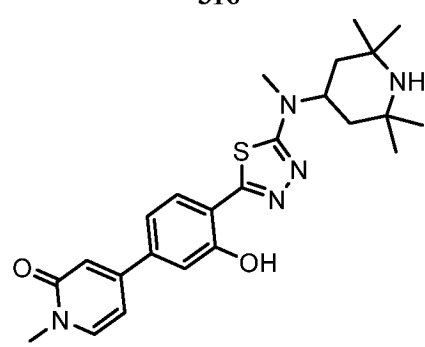
315



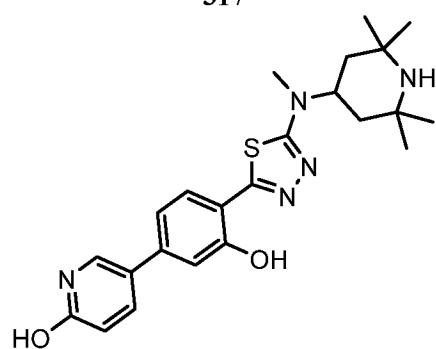
316



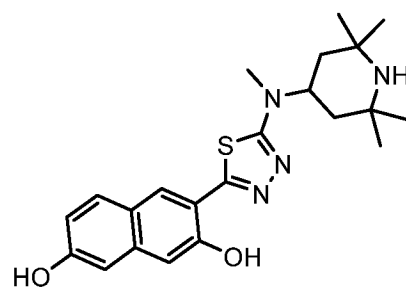
317



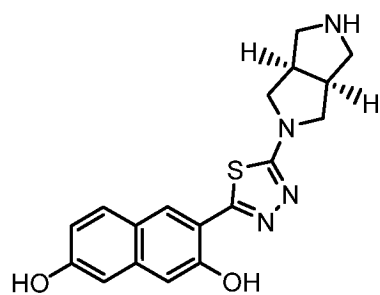
318



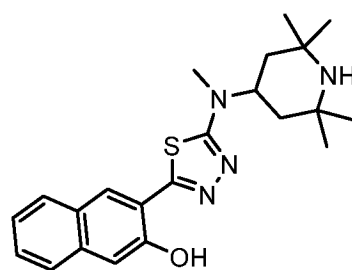
319



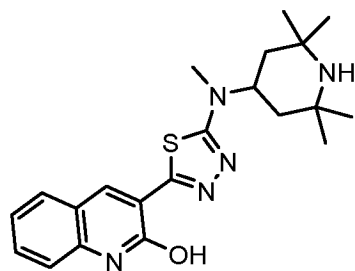
320



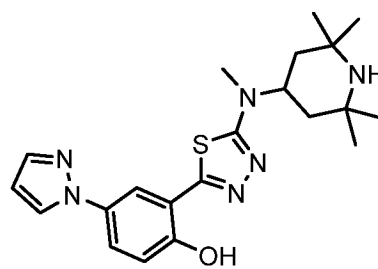
321



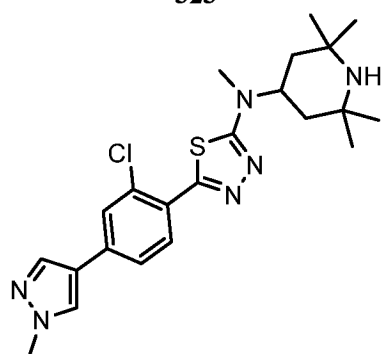
322



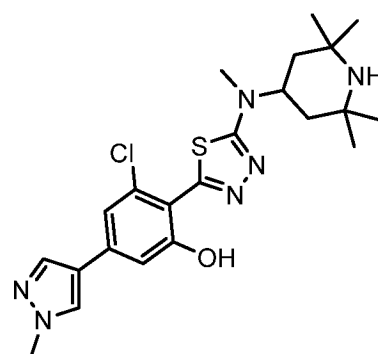
323



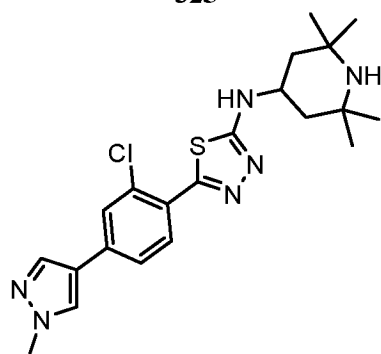
324



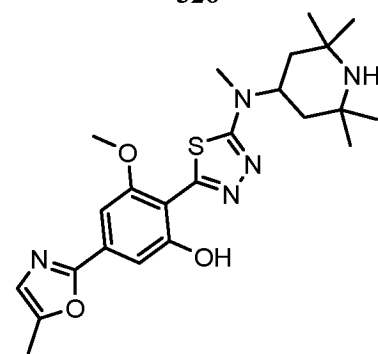
325



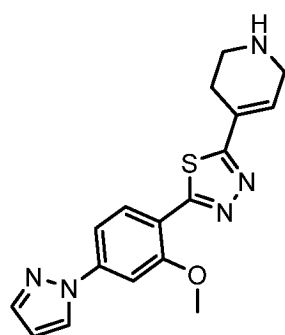
326



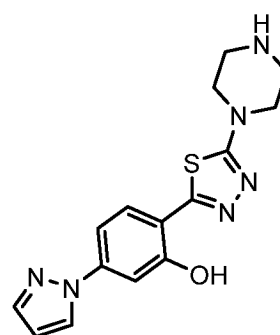
327



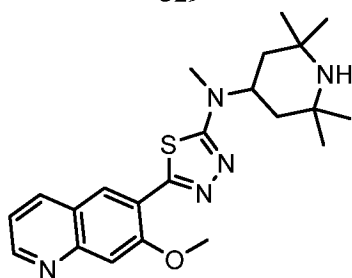
328



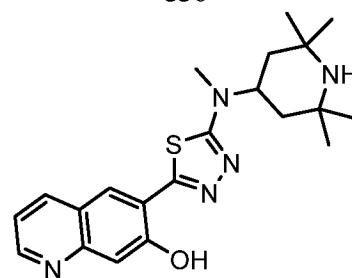
329



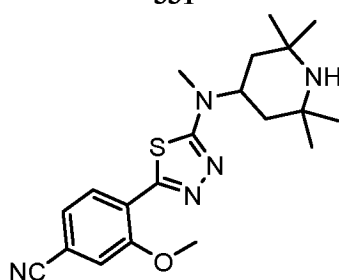
330



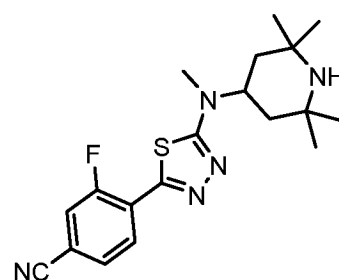
331



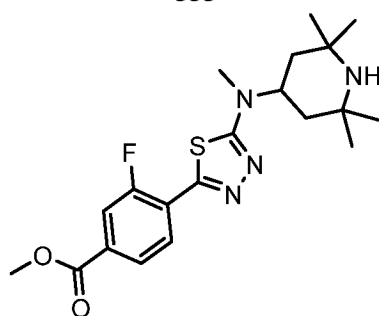
332



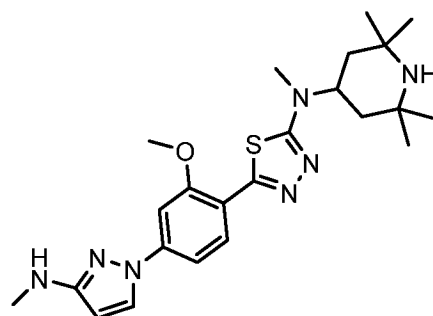
333



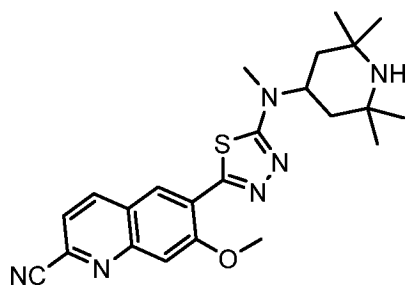
334



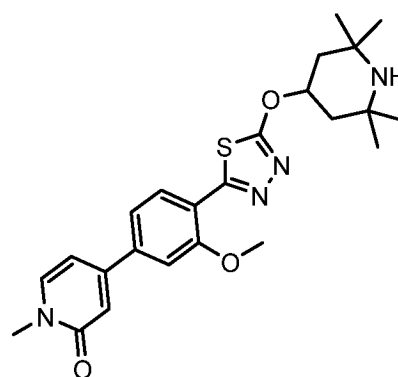
335



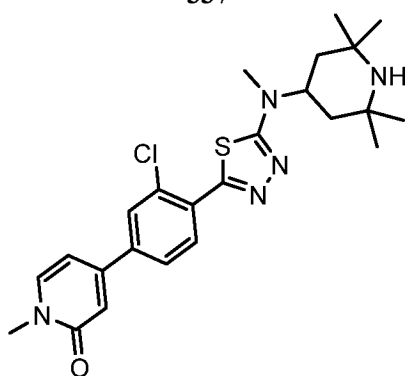
336



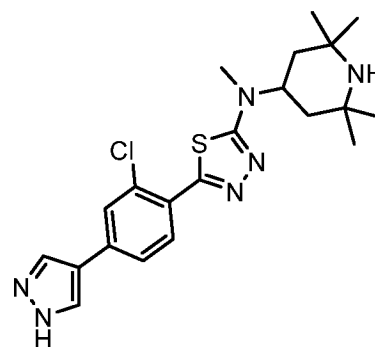
337



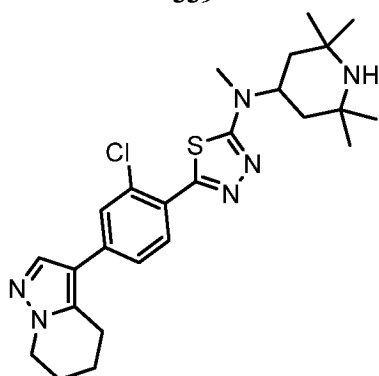
338



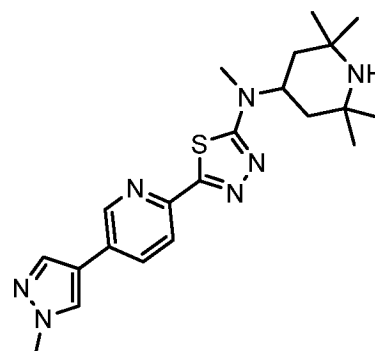
339



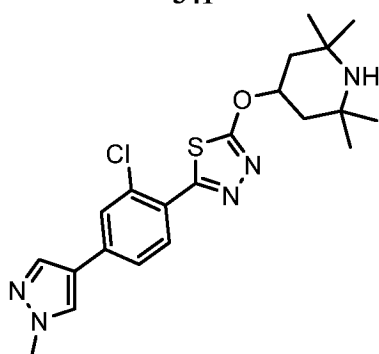
340



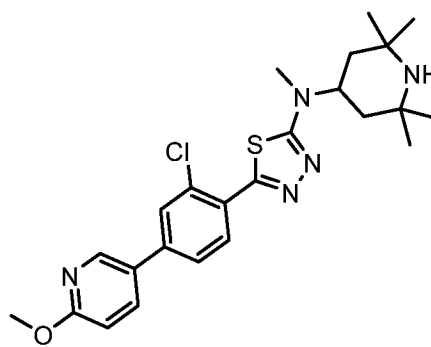
341



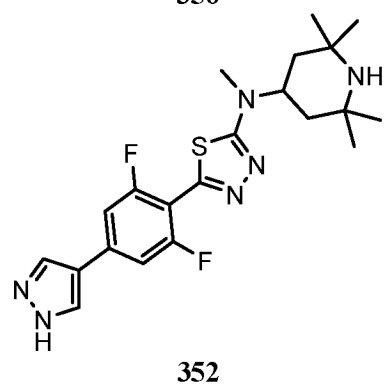
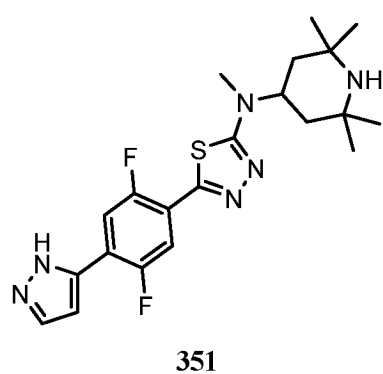
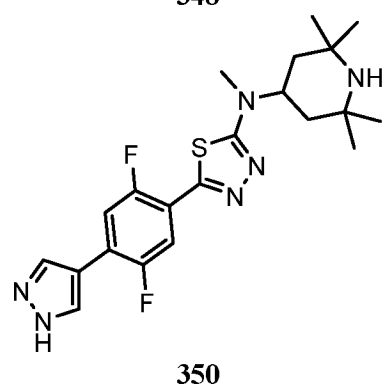
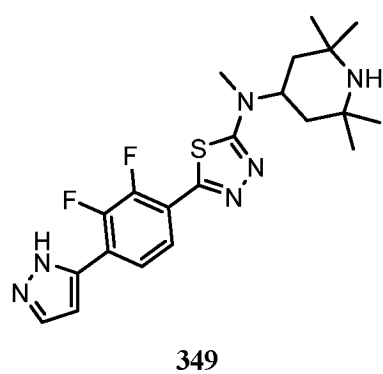
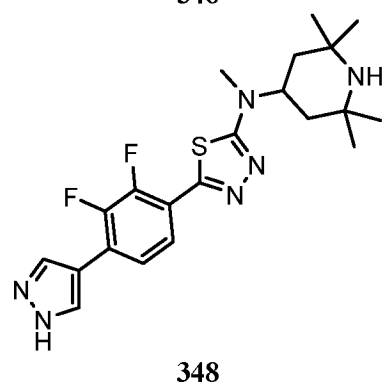
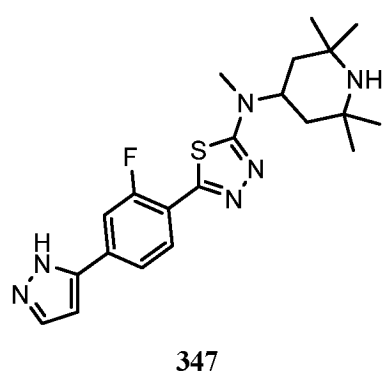
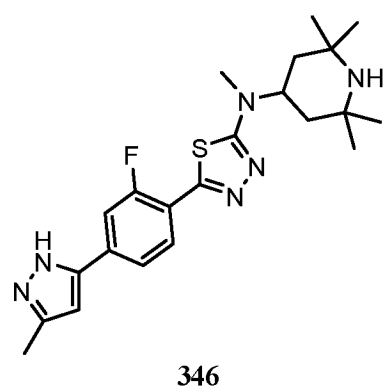
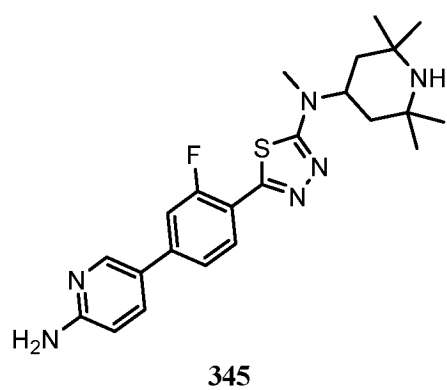
342

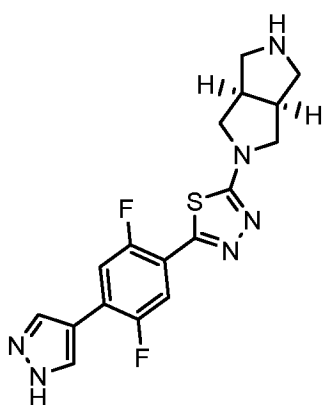


343

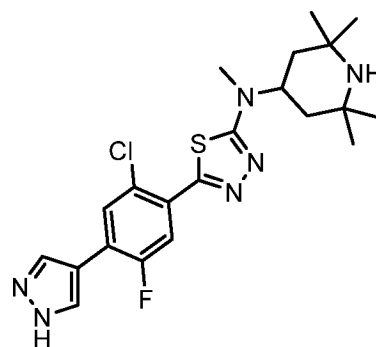


344

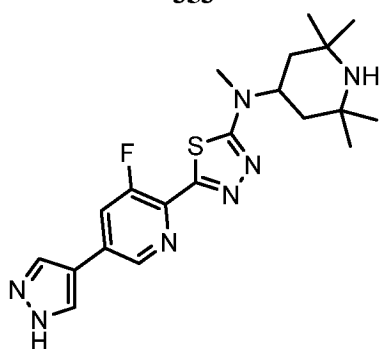




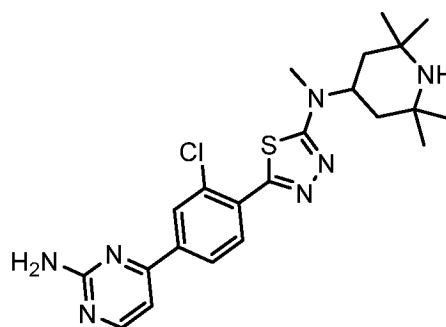
353



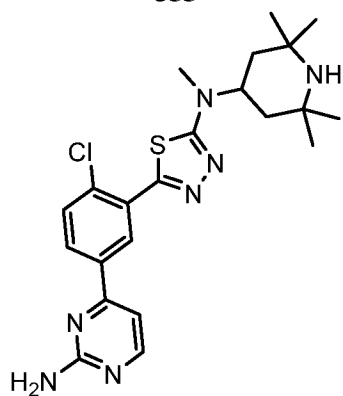
354



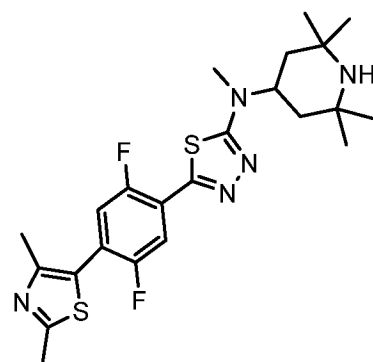
355



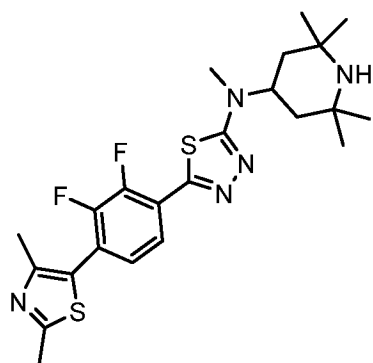
356



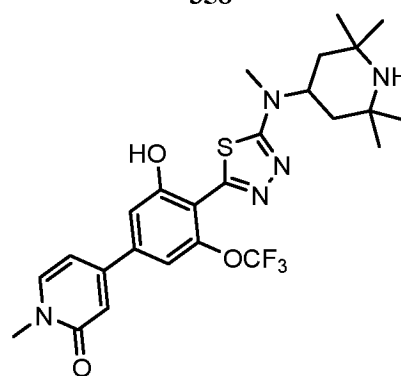
357



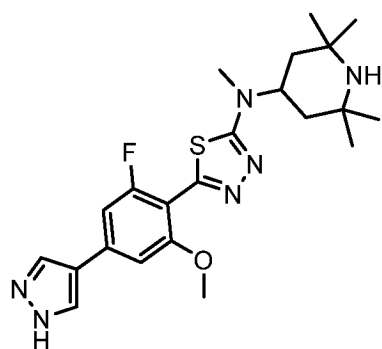
358



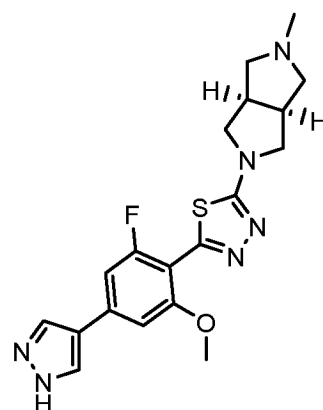
359



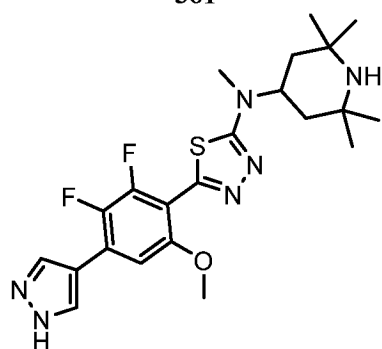
360



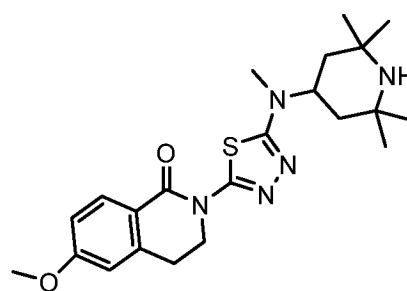
361



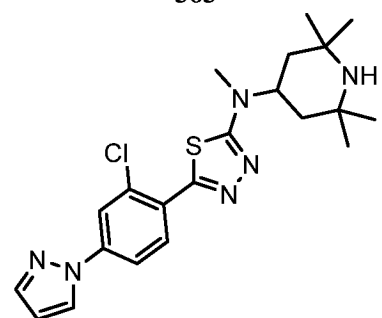
362



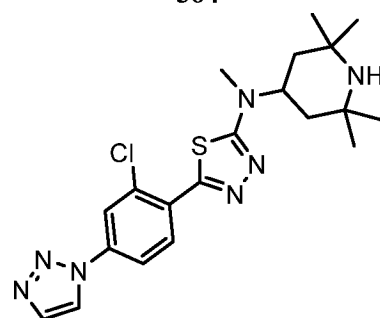
363



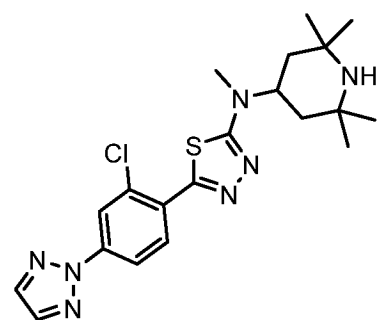
364



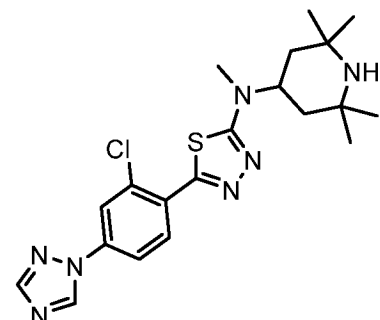
365



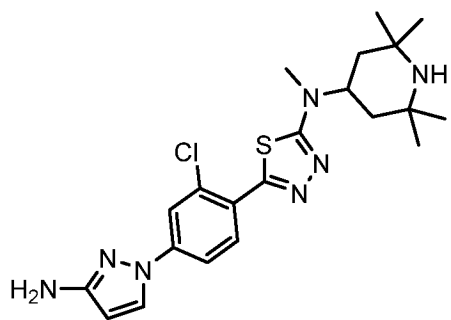
366



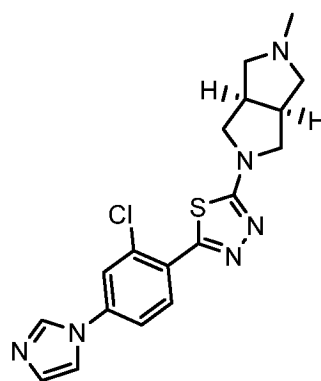
367



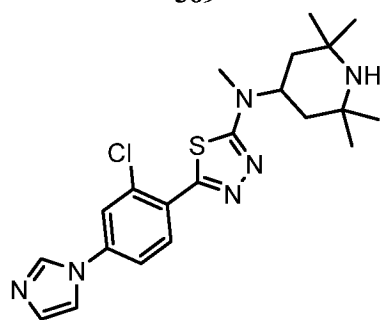
368



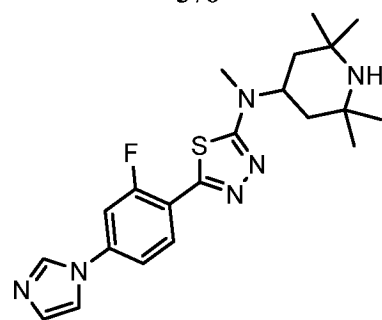
369



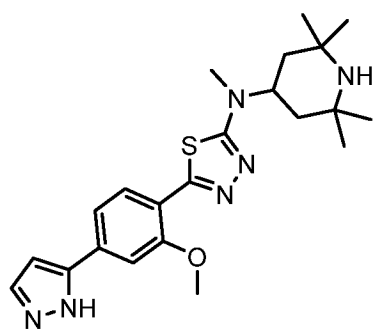
370



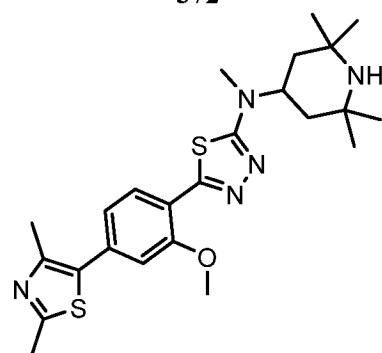
371



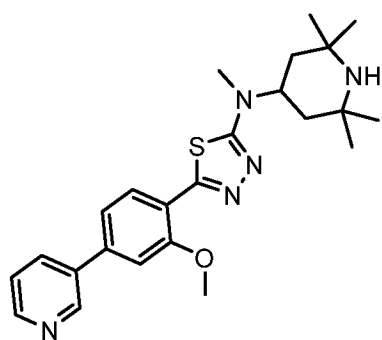
372



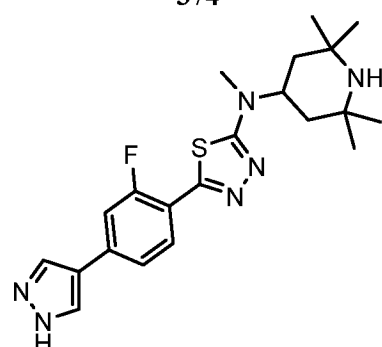
373



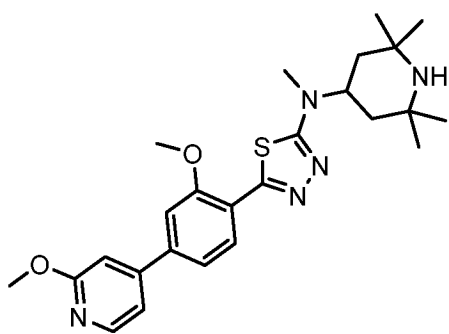
374



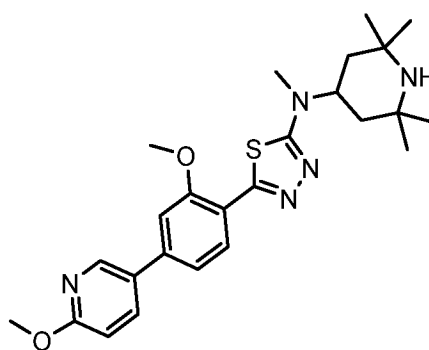
375



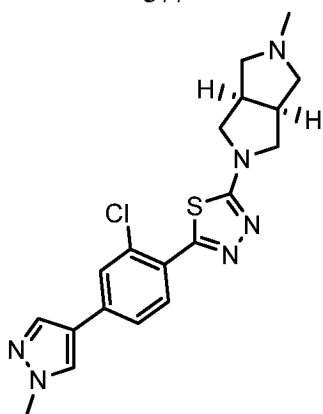
376



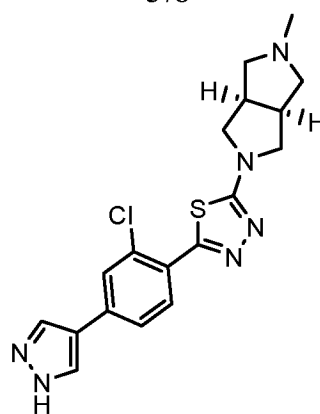
377



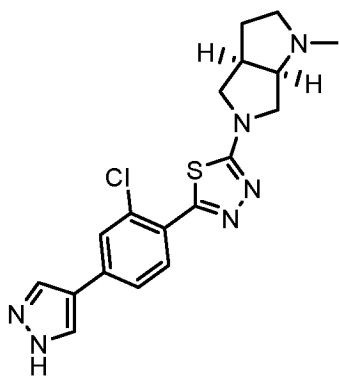
378



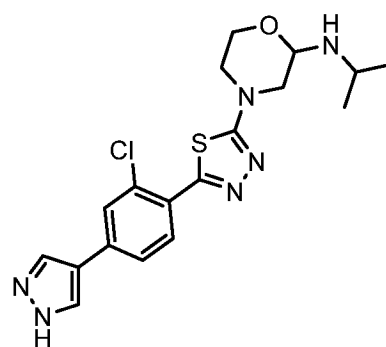
379



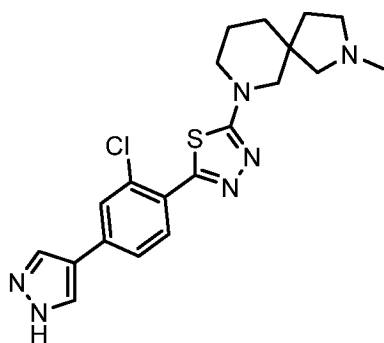
380



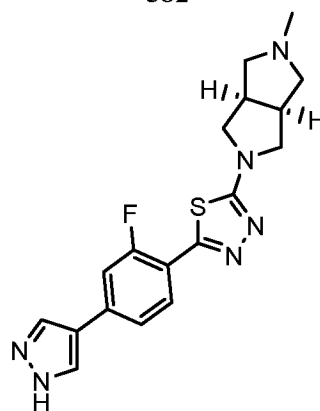
381



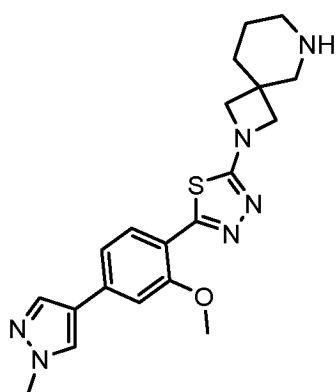
382



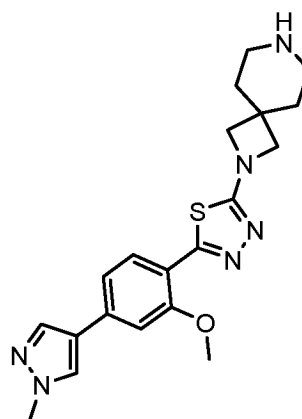
383



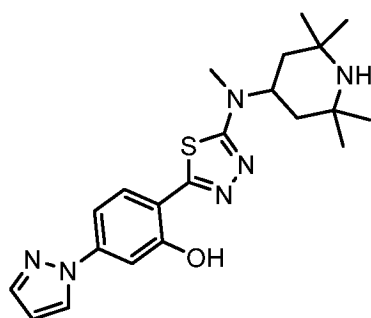
384



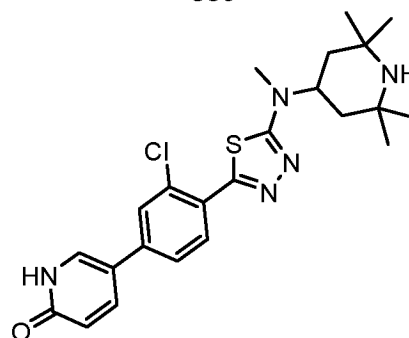
385



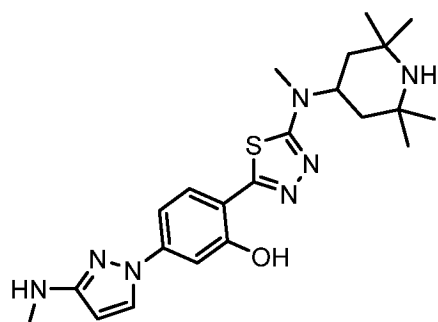
386



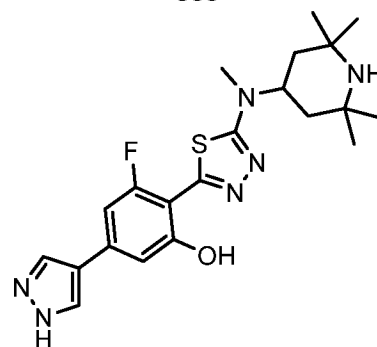
387



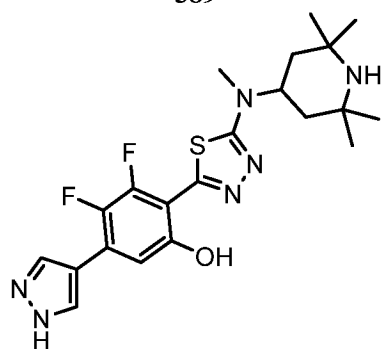
388



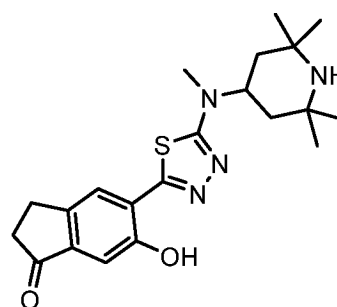
389



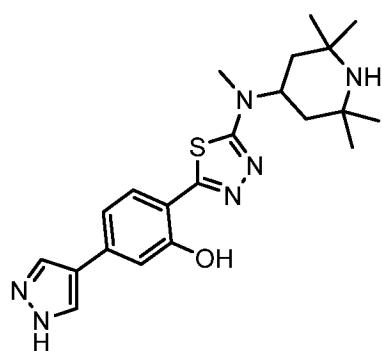
390



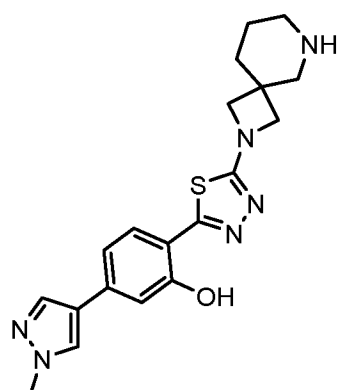
391



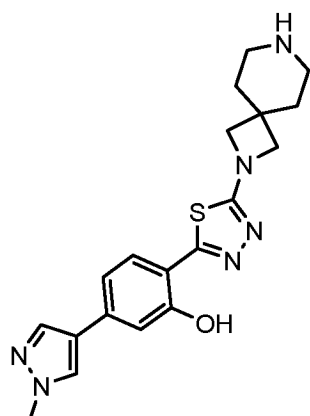
392



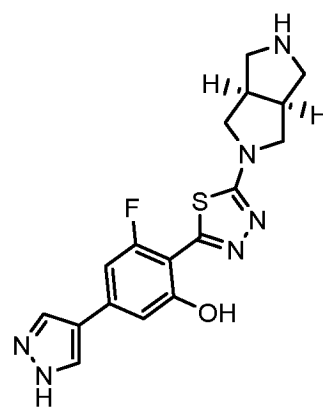
393



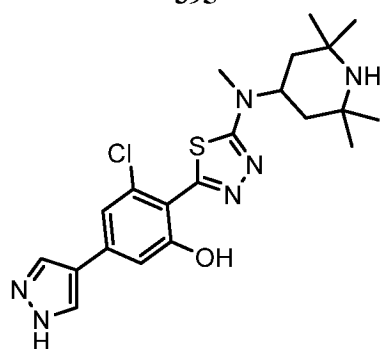
394



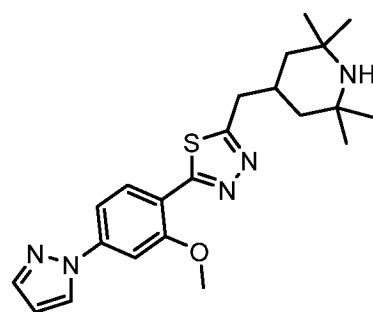
395



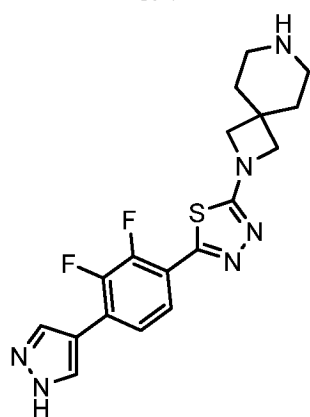
396



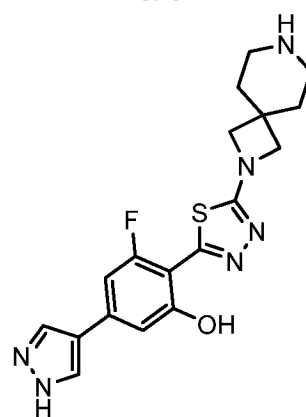
397



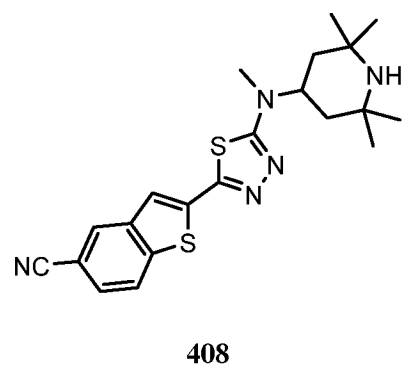
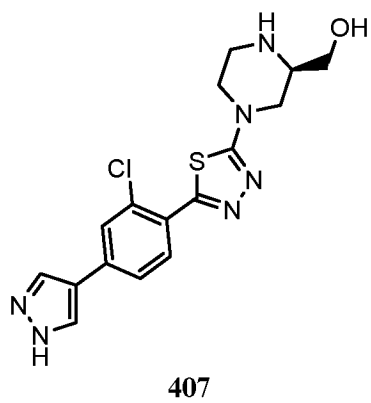
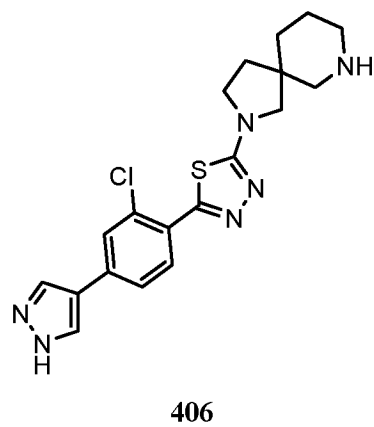
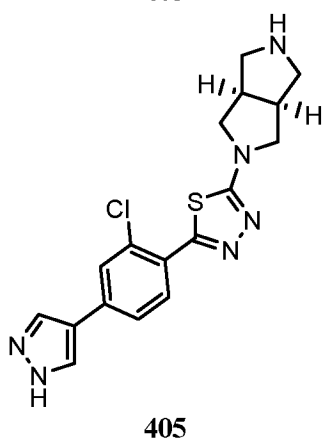
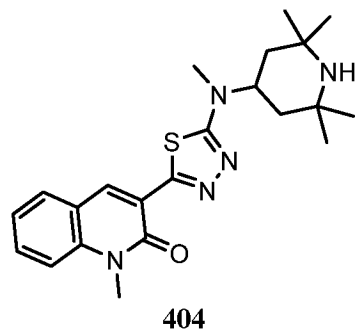
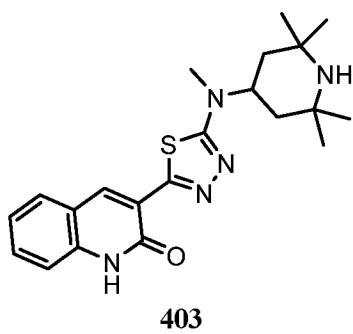
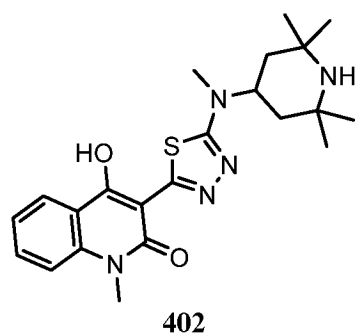
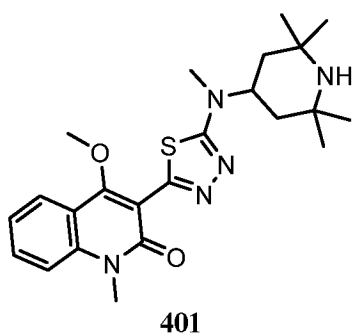
398

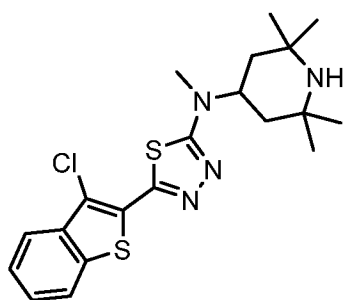


399

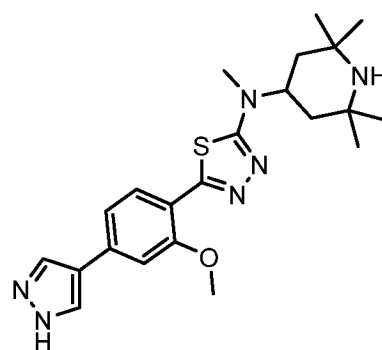


400

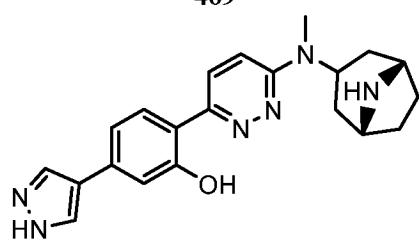




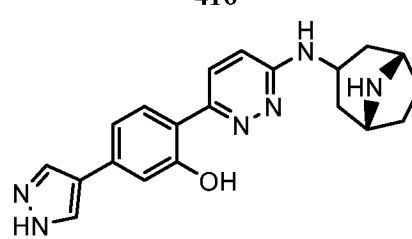
409



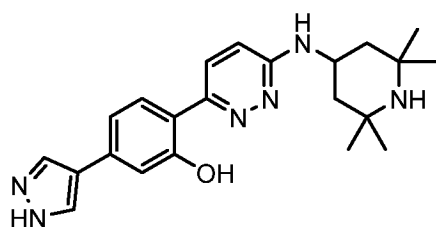
410



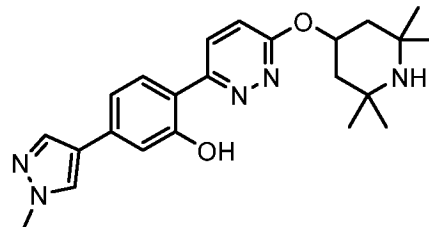
411



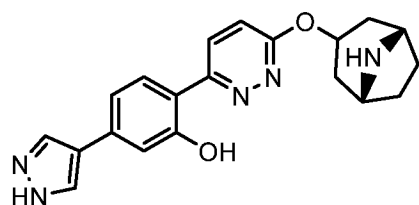
412



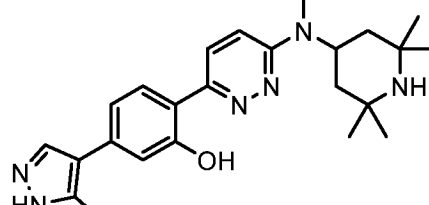
413



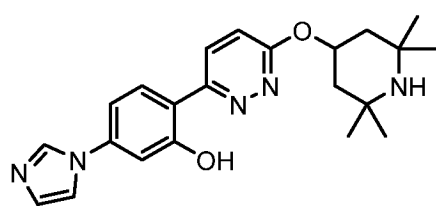
414



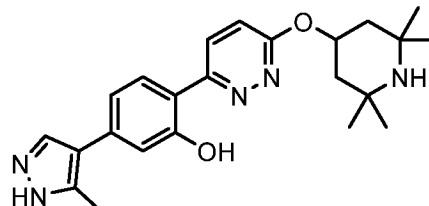
415



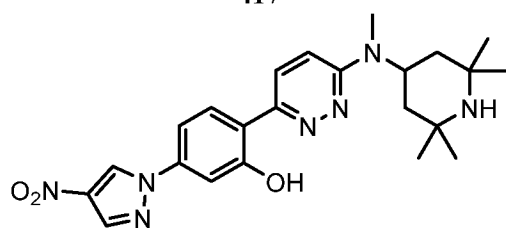
416



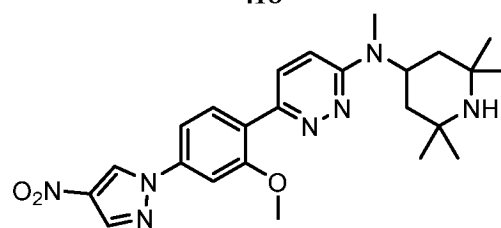
417



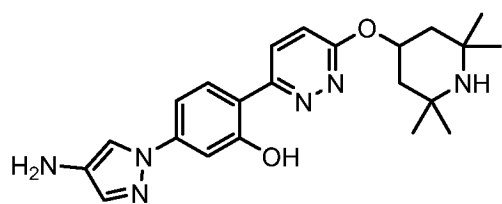
418



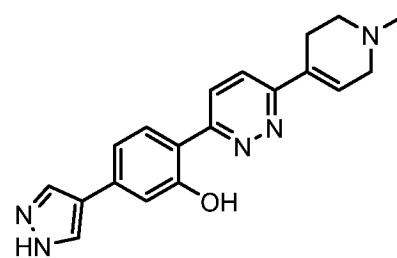
419



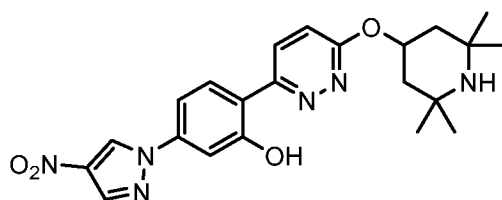
420



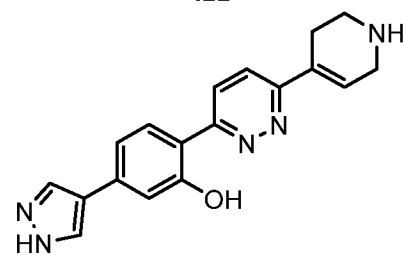
421



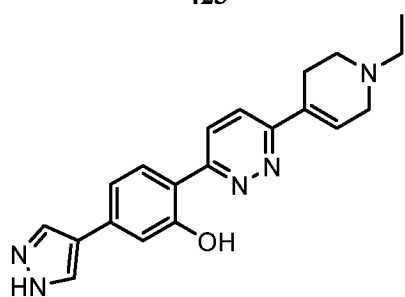
422



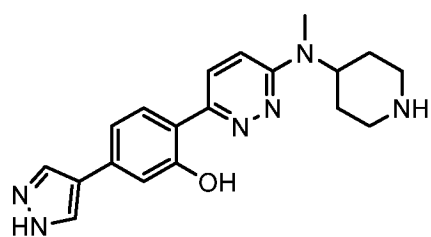
423



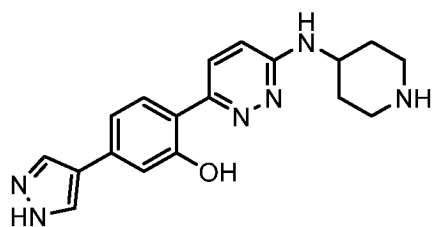
424



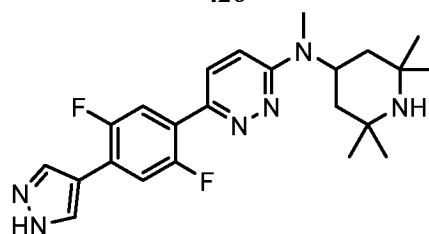
425



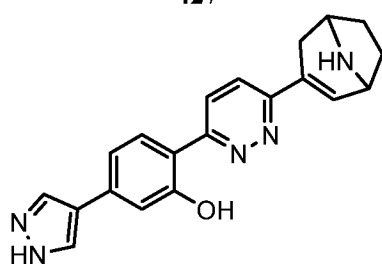
426



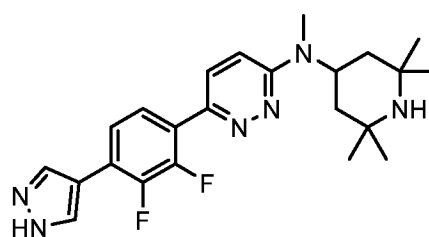
427



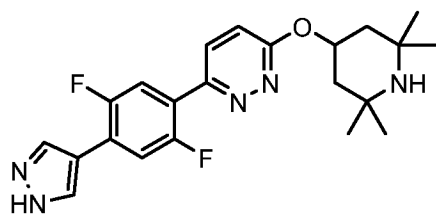
428



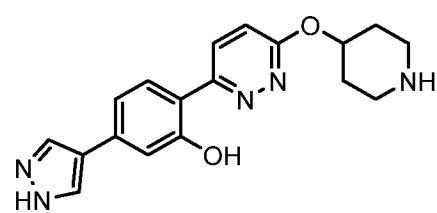
429



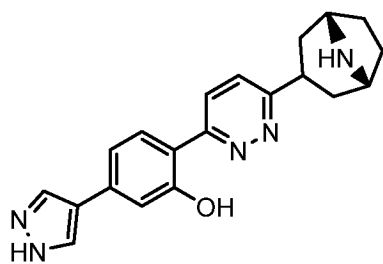
430



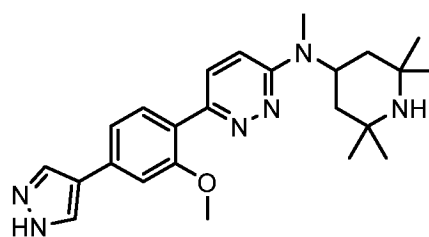
431



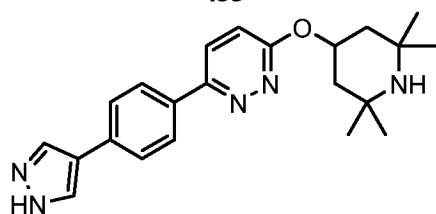
432



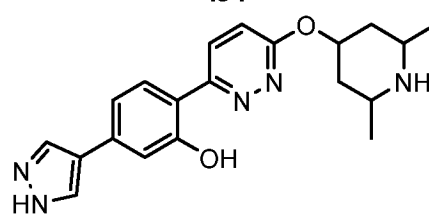
433



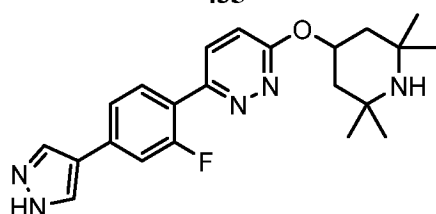
434



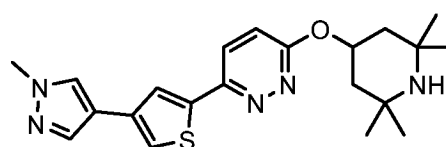
435



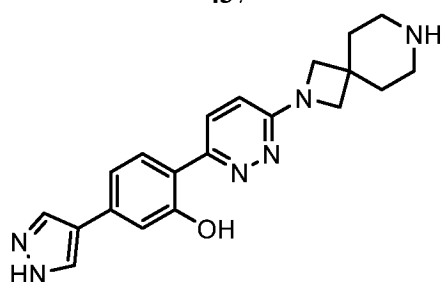
436



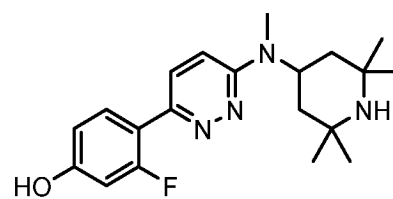
437



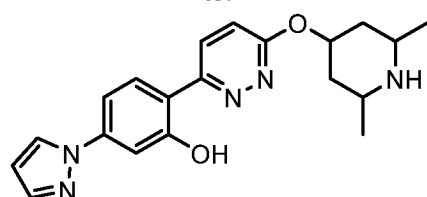
438



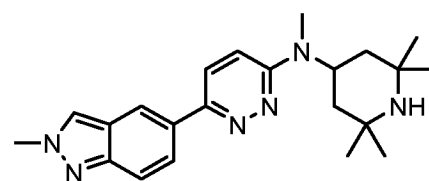
439



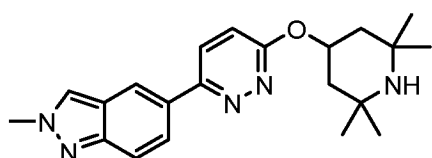
440



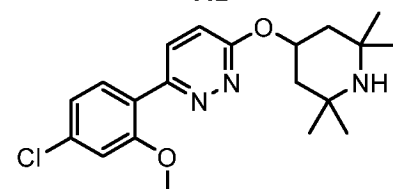
441



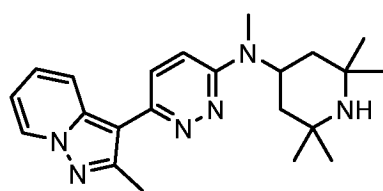
442



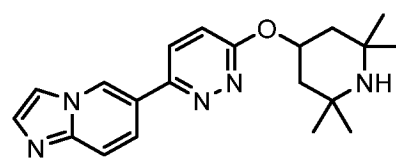
443



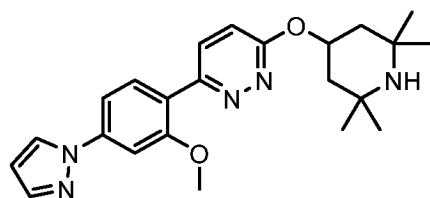
444



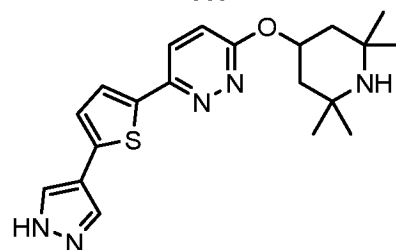
445



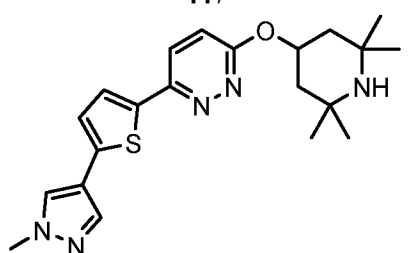
446



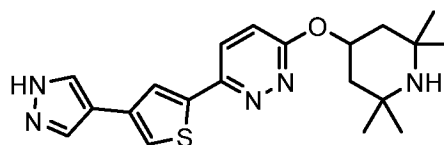
447



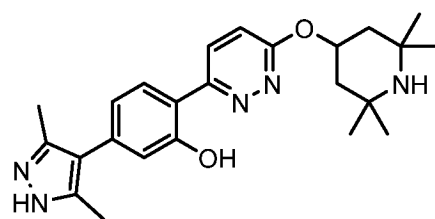
448



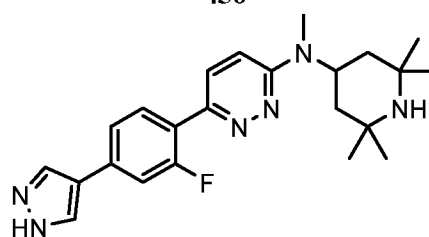
449



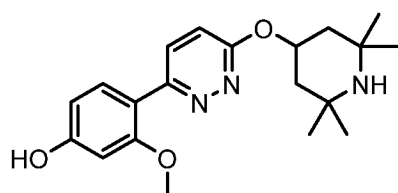
450



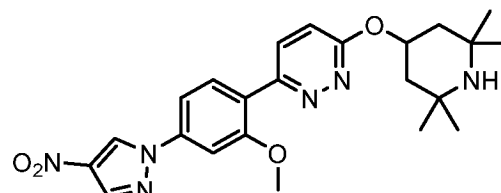
451



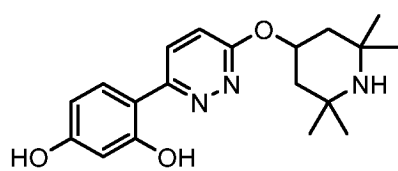
452



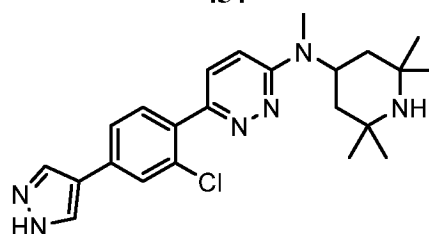
453



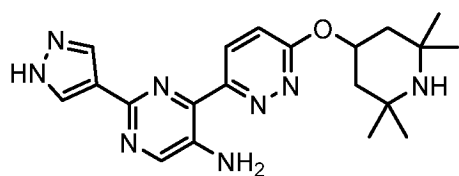
454



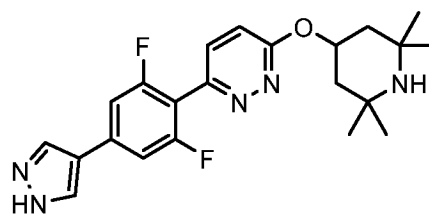
455



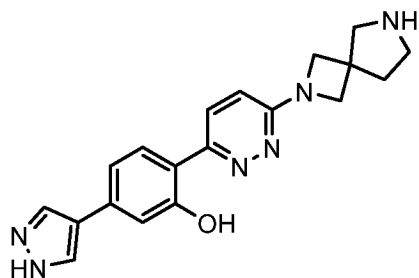
456



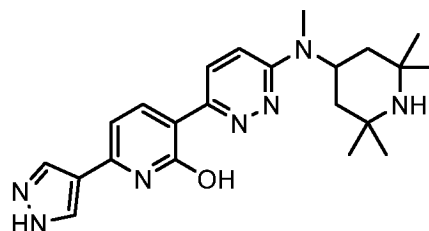
457



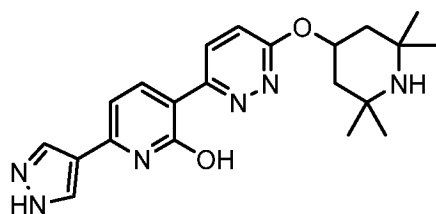
458



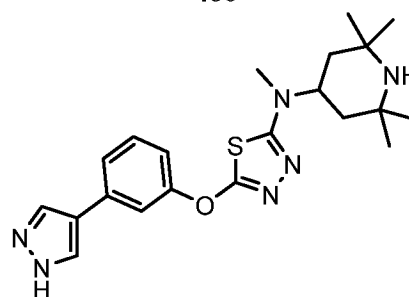
459



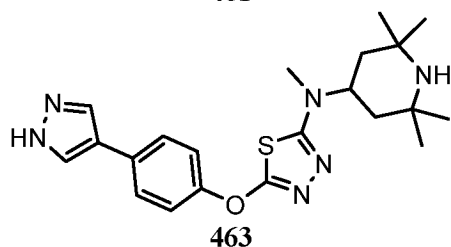
460



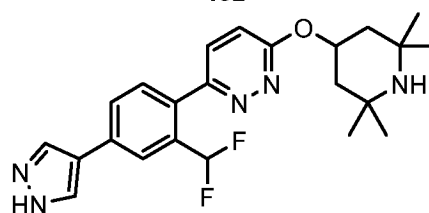
461



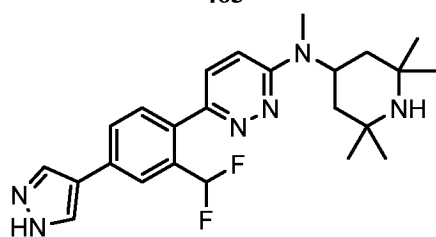
462



463



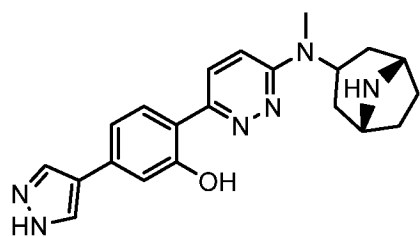
464



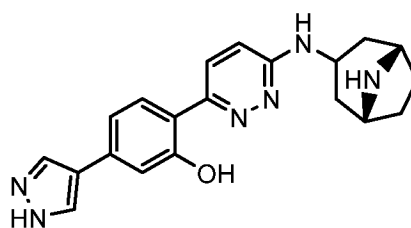
465

причём форма соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

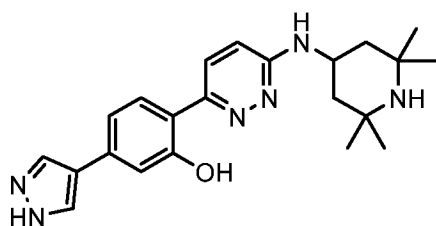
В другом аспекте соединение с формулой (I) или его форма включает в себя соединение, выбранное из группы, состоящей из:



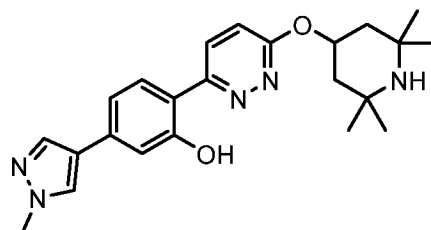
411



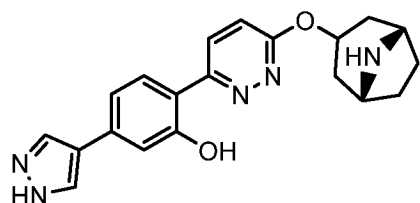
412



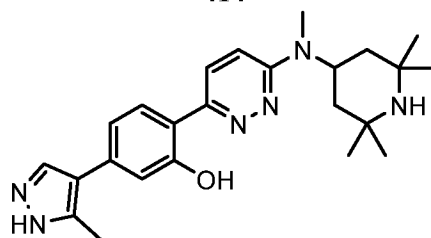
413



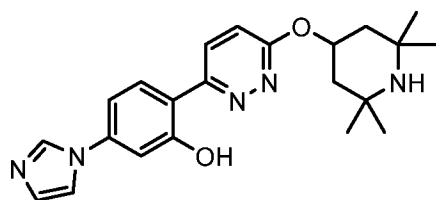
414



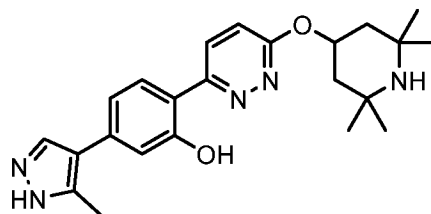
415



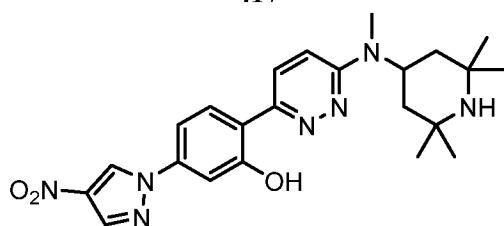
416



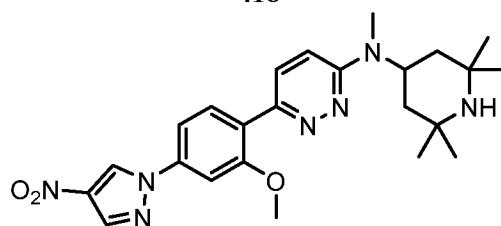
417



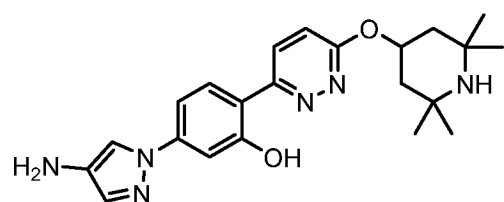
418



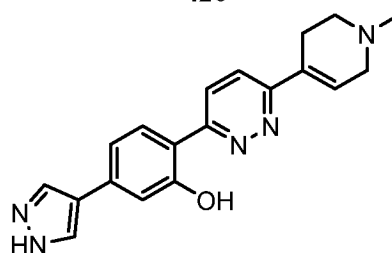
419



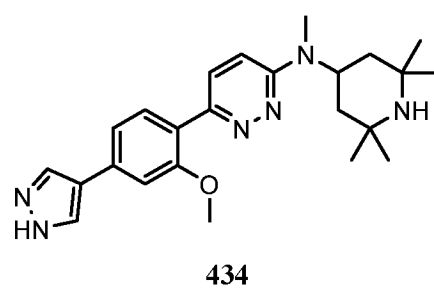
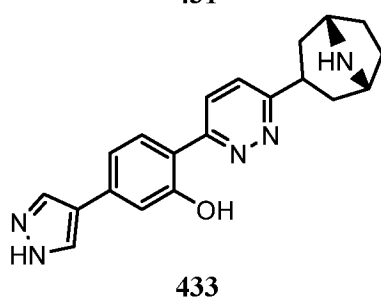
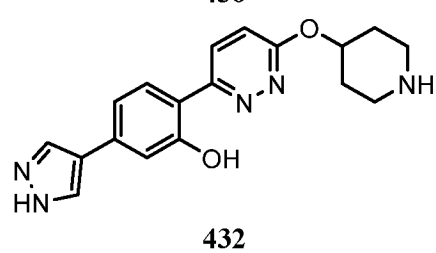
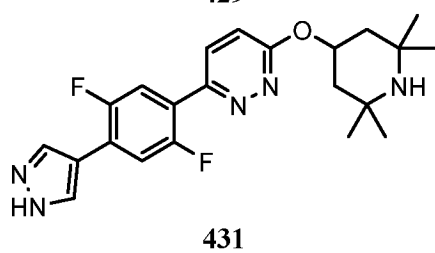
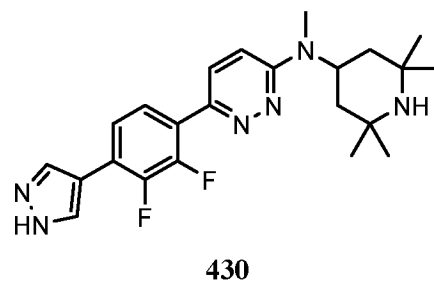
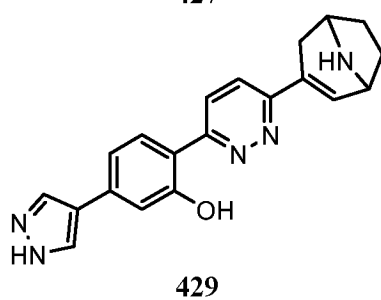
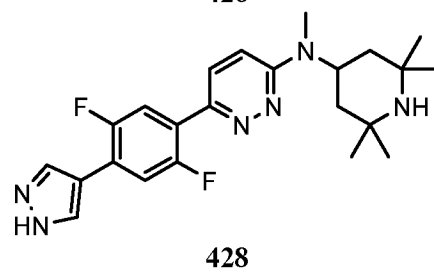
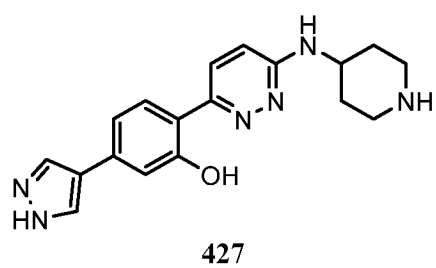
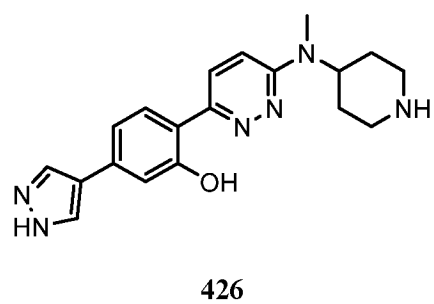
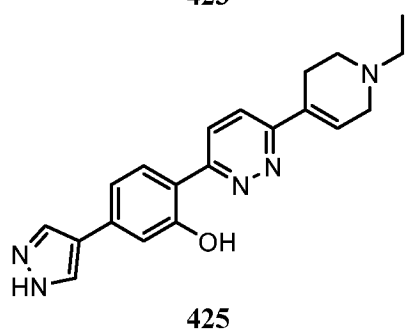
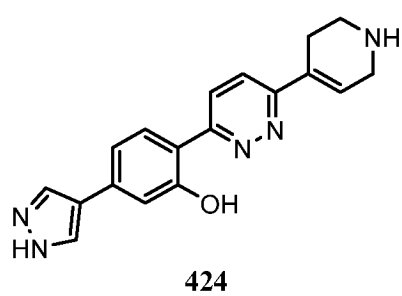
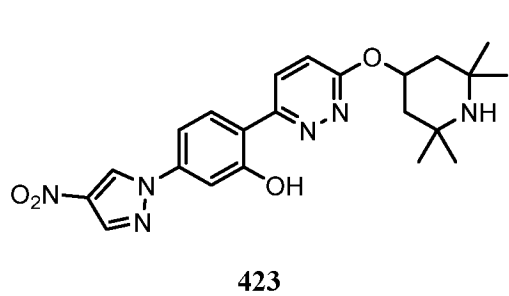
420

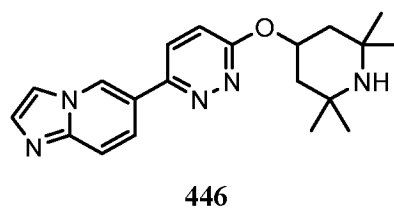
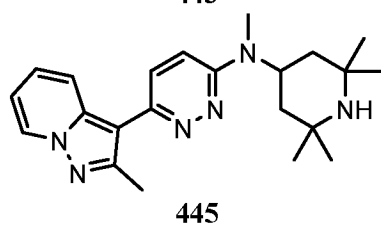
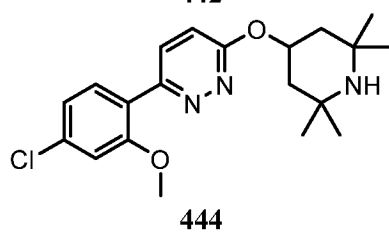
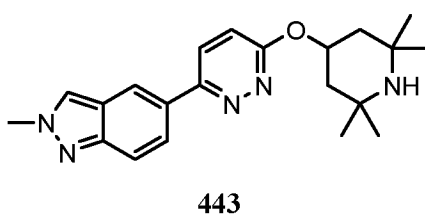
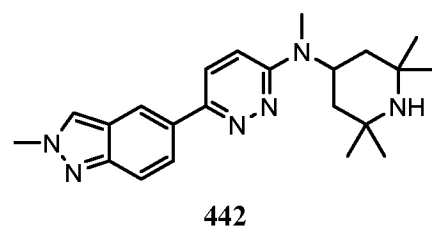
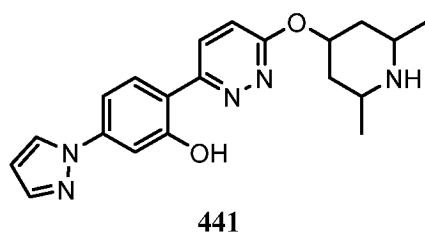
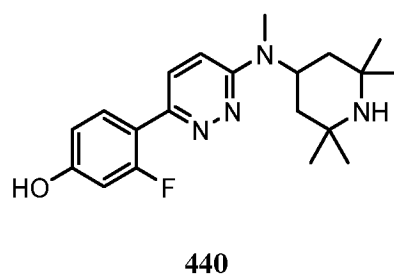
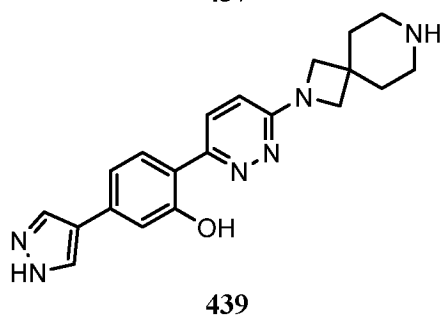
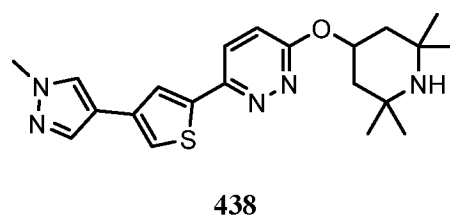
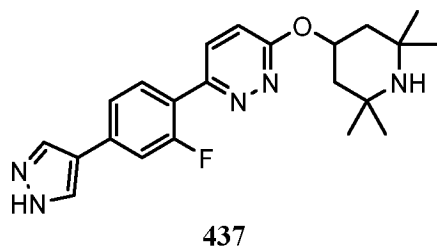
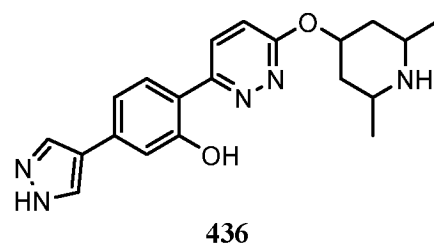
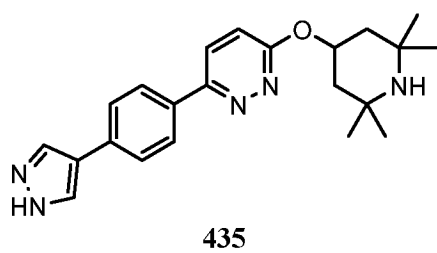


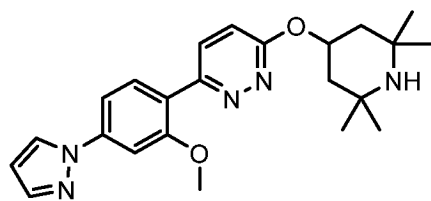
421



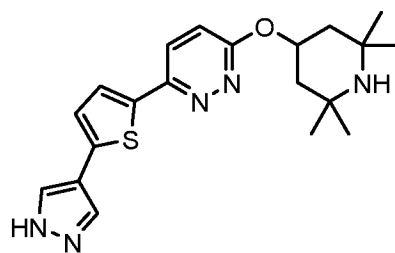
422



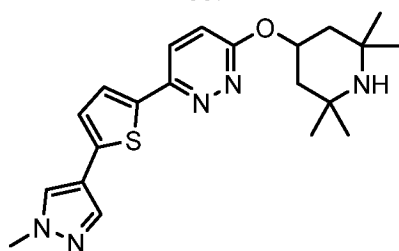




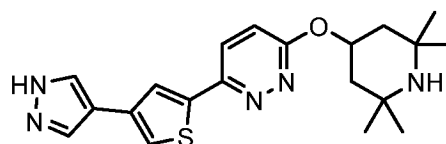
447



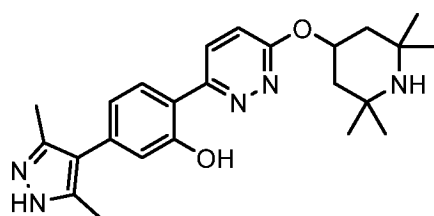
448



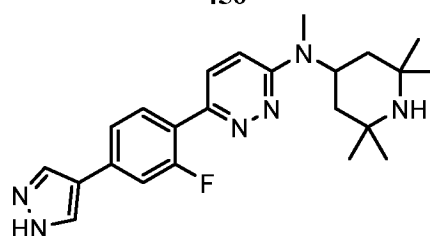
449



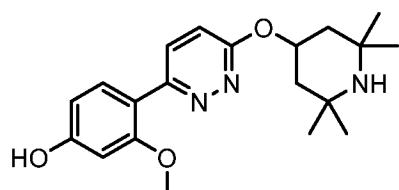
450



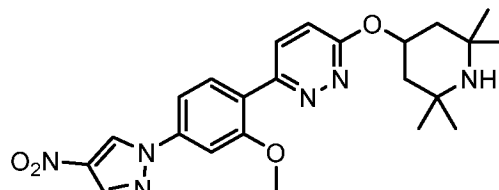
451



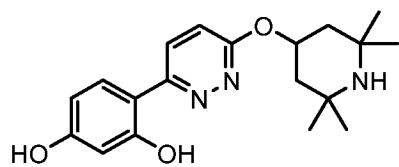
452



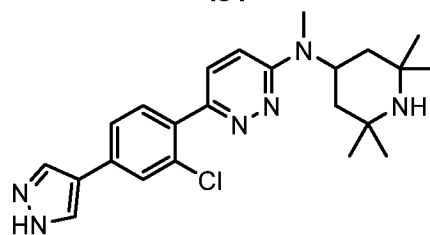
453



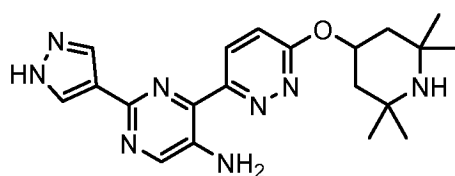
454



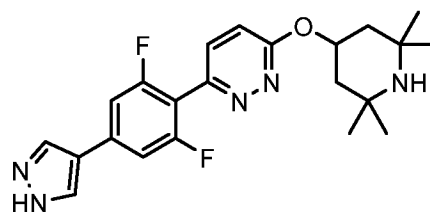
455



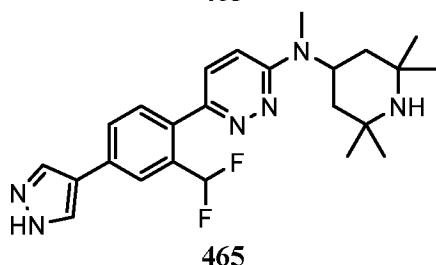
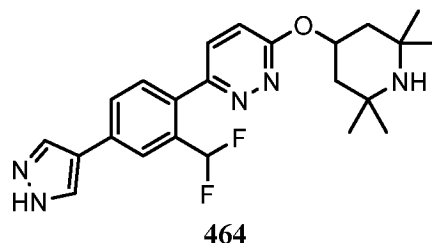
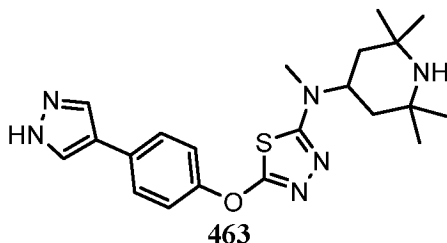
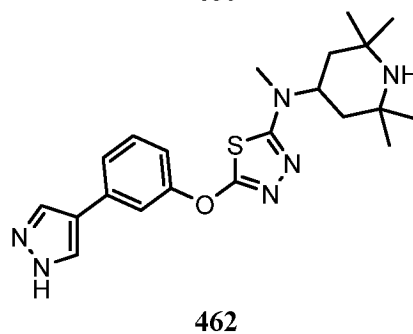
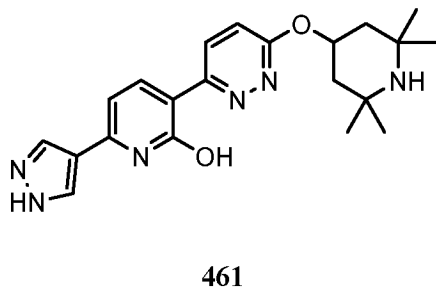
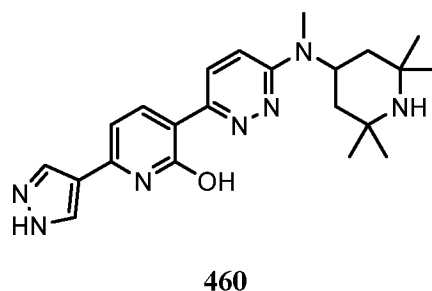
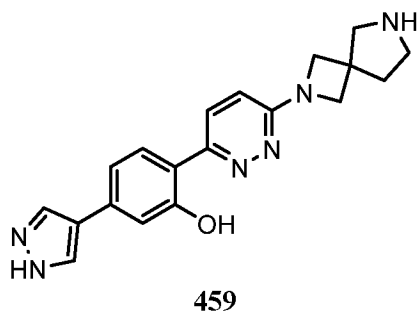
456



457



458



причём форма соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

Другой вариант выполнения применения соединения с формулой (I) или его формы включает в себя способ применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащий этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения с формулой (I) или его формы (причём номер соединения (#¹) указывает, что оно было выделено в форме соли), выбранного из группы, состоящей из:

Соед.

Наименование

Соед.	Наименование
1	6- (нафтален-2-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
2	6- (бензо [b] тиофен-2-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
3	2- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил-амино) -пиридазин-3-ил) фенол
4	2- (6- (метил- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) бензо [b] -тиофен-5-карбонитрил
5	6- (хинолин-3-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
6	3- (бензо [b] -тиофен-2-ил) -6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил-окси) пиридазин
7	2- (6- (метил- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) -пиридазин-3-ил) фенол
8	6- (6- (метил- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) -пиридазин-3-ил) нафтален-2-ол
9	6- (бензо [b] -тиофен-2-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
10	7- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) изохинолин
11	6- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) изохинолин
12	N-метил-6- (хинолин-7-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
13	N-метил-6- (хинолин-6-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
14	6- (изохинолин-7-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
15	6- (изохинолин-6-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
16	6- (имидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил-пиридазин-3-ил) -метил- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -амин
17	N-метил-6- (6-фенилпиридин-3-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
18	6- (6- (1Н-пиррол-1-ил) пиридин-3-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
19	6- (6- (1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
20	метил- (6-хиноксалин-2-ил-пиридазин-3-ил) - (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -амин
21	метил- (6-хинолин-3-ил-пиридазин-3-ил) - (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -амин
22	N-метил-6- (фалазин-6-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин

Соед.	Наименование
23	6-(бензо[с][1,2,5]окса-дiazол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
24	6-(бензо[d]тиазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
25	6-(2-метилбензо-[d]оксазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
26	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтаден-2-ол
27	5-хлор-2-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
28	3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-амино)пиридазин-3-ил)нафтаден-2-ол
29	5-хлор-2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил)фенол
30	4-гидрокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил
31	3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтаден-2-ол
32 ¹	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(трифторметил)фенол
33	2-фтор-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)фенол
34	3,5-диметокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
35	4,5-диметокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
36	5-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
37	4,5-дифтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
38	5-фтор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
39	3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил
40	1-аллил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтаден-2-ол
41	6-(бензо[b]тиофен-2-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
42	N-аллил-3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензамид
43	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
44	5-(5-метил-оксазол-2-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)фенол

Соед.	Наименование
45	5-(4-гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
46	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
47	5-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
48	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
49	5-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
50	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-(2-морфолино-этил)-1Н-пиразол-4-ил)фенол
51	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол
52	5-(5-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
53 ¹	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
54	2-(6-(2-гидрокси-этил)-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)-5-пиразол-1-ил)фенол
55	2-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
56	2-(6-((2S,4R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
57	2-(6-((-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
58	5-(1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(пирролидин-3-ил-окси)пиридазин-3-ил)фенол
59	2-(6-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
60	(5-(1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(пирролидин-3-илметокси)пиридазин-3-ил)фенол
61	2-(6-(3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
62	2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметил-пиперидин-4-ил-окси)-пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
63	5-1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил-окси)-пиридазин-3-ил)фенол
64	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)фенол
65 ¹	2-(6-пиперазин-1-ил-пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол
66	3-(6-(азетидин-3-иламино)-пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
67	2-(6-(азетидин-3-иламино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол

Соед.	Наименование
68	2-(6-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
69	2-(6-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
70	2-(6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
71	2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
72	2-(6-(3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
73	2-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
74	2-(6-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
75	2-(6-(1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-7-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
76	2-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
77	2-(6-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
78	2-(6-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-иламино)-пиридазин-3-ил)-5-1Н-пиразол-1-ил-фенол
79	2-(6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
80	2-(6-(7-(2-гидроксиэтил)-2,7-дiazаспиро[4.4]-нонан-2-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
81	2-(6-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
82 ¹	3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
83	5-(1Н-пиразол-1-ил)-2-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил) фенол
84	2-(6-пиперидин-4-ил-пиридазин-3-ил)-5-1Н-пиразол-1-ил-фенол
85	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
86 ¹	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
87	3-(6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
88 ¹	3-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
89 ¹	3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
90	3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
91	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол

Соед.	Наименование
92	3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
93	трет-бутил 3-(7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ил)окси)пропил)карбамат
94	7-(3-амино-пропокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
95	N-(3-(7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ил)окси)пропил)ацетамид
96	7-(3-гидроксипропокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
97	7-(3-метоксипропокси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
98	7-(2-морфолиноэтокси)-3-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
99	3-(6-(пиперидин-4-илметил)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
100	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)пиридазин-3-ил)фенол
101	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6-триметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
102	2-(6-(6S)-6-(S)-1-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
103	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2-нафтонитрил
104	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(пиперидинилметил)нафтален-2-ол
105	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(пирролидинилметил)нафтален-2-ол
106	1-бром-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
107	1-хлор-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2,7-диол
108	7-метокси-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
109	7-метокси-3-(6-(метил(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
110	7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
111	3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)нафтален-2-ол
112	7-(дифторметил)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
113	7-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)окси)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)naphthalen-2-ол

Соед.	Наименование
114	7-(3-hydroxy-3-метилbutoxy)-3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)нафтален-2-ол
115	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)бензол-1,3-диол
116	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
117	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(трифторметокси)фенол
118	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенол
119	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметокси)фенол
120	4-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(трифторметокси)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-он
121	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
122	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенол
123	3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(пиридин-3-ил)фенол
124	5-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-метокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
125	3',5-диметокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-(1,1'-бифенил)-3-ол
126	3-(бензилокси)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
127	3-этокси-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
128	3-(циклопропилметокси)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)фенол
129	2-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ол
130	5-хлор-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
131	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
132	3-гидрокси-4-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензонитрил
133	2-(6-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
134	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенол
135	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенол

Соед.	Наименование
136	2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -4- (4, 5, 6, 7-тетрагидропиразоло [1, 5-а] пиразин-3-ил) фенол
137	4- (1Н-индол-2-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенол
138	4- (циклопент-1-ен-1-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенол
139	2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -4- (1Н-пиразол-3-ил) фенол
140	4- (4-гидрокси-3- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2-ол
141	4- (4-гидрокси-3- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1Н) -он
142	4- (4-гидрокси-3- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2-ол
143	5- (1Н-индазол-7-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенол
144	4-хлор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
145	4-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
146	5-фтор-4- (1Н-имидазол-4-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенол
147	5-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -4- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
148	5-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -4- (1Н-пиразол-5-ил) фенол
149	6-гидрокси-5- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -2, 3-дигидро-1Н-инден-1-он
150	6- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -1, 4-дигидроиндено [1, 2-с] -1Н-пиразол-7-ол
151 ¹	6-гидрокси-5- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -2, 3-дигидро-1Н-инден-1-он оксим
152	5- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -2, 3-дигидро-1Н-инден-1, 6-диол
153 ¹	2-амино-6- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -8Н-индено [1, 2-d] тиазол-5-ол
154 ¹	9- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -5, 6-дигидроимидазо [5, 1-а] изохинолин-8-ол
155	4-гидрокси-3- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) -N- ((1-метил-1Н-пиразол-4-ил) метил) бензамид
156	4- (4- (гидроксиметил) -1Н-пиразол-1-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) фенол
157	5- (1Н-пиразол-4-ил) -2- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) метил) пиридазин-3-ил) фенол

Соед.	Наименование
158	6- (3- (бензилокси) изохинолин-6-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
159	6- (1- (бензилокси) изохинолин-7-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
160 ¹	3-фтор-5- (2-метоксипиридин-4-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
161 ¹	4- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2 (1H) -он
162 ¹	4- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1H) -он
163 ¹	5- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1H) -он
164 ¹	3-фтор-5- (1H-пиразол-4-ил) -2- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенол
165 ¹	5-хлор-3-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
166 ¹	3-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5- (1H-пиразол-4-ил) фенол
167 ¹	3-фтор-2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенол
168	5- (5-метоксипиридин-3-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
169	5- (3-гидрокси-4- (6-метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2-ол
170	4- (3-гидрокси-4- (6-метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2-ол
171	5- (6-метоксипиридин-3-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
172	5- (3-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -3- (трифторметил) пиридин-2-ол
173	5- (3-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1H) -он
174	4- (3-гидрокси-4- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1H) -он
175	5- (2-метоксипиридин-4-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
176	4- (3-гидрокси-4- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2-ол
177	5- (6- (диметиламино) пиридин-3-ил) -2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенол
178	4- (3-гидрокси-4- (6- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1H) -он
179	2- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5- (пиримидин-5-ил) фенол

Соед.	Наименование
180	5-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-3-ол
181	1-циклопропил-4-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)пиридин-2(1H)-он
182	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенол
183	5-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
184	5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
185	5-(имидазо[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
186	5-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
187	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фенол
188	5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
189	5-(1H-имидазол-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
190	5-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
191	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)фенол
192	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)фенол
193	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенол
194	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенол
195	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(4-нитро-1H-имидазол-2-ил)фенол
196	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)фенол
197	5-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенол
198	1-(3-гидрокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
199	2-(6-(3aR,6aS)-5-(2-гидроксиэтил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
200	2-(6-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
201	2-(6-(3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол

Соед.	Наименование
202	4-(3-гидрокси-4-(6-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-ил) пиридазин-3-ил) фенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
203	4-(3-гидрокси-4-(6-(3aR,6aR)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b] пиррол-5(1Н)-ил) пиридазин-3-ил) фенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
204	2-(6-(2,7-диазаспиро[4.5] декан-2-ил) пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол
205	4-(4-(6-(2,7-диазаспиро[4.5] декан-2-ил) пиридазин-3-ил)-3-гидроксифенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
206	2-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино)-пиридазин-3-ил) фенол
207	6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
208	6-(6-(метил-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
209	6-(6-(3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-ил) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
210	2-метил-6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
211	7-(6-(метил-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-6-ол
212	7-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-6-ол
213	7-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) изохинолин-6-ол
214	7-(6-(3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-ил) пиридазин-3-ил) изохинолин-6-ол
215	1-циклопропил-7-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-6-ол
216	7-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-1,6-диол
217	6-гидрокси-7-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-1-карбонитрил
218	6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-7-ол
219	8-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
220	6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-6-ол
221	2-метил-7-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-6-ол
222	3-хлор-6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
223	3-бром-6-(6-(метил-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол

Соед.	Наименование
224	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-3-карбонитрил
225	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)хинолин-7-ол
226 ¹	3-(1Н-имидазол-1-ил)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
227	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-3,7-диол
228	3-этил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
229	3-изопропил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
230	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2(1Н)-он
231 ¹	7-гидрокси-1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2(1Н)-он
232	4-метокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
233	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ол
234	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-морфолинохинолин-7-ол
235	4-(диметиламино)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
236	4-этокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
237	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-7-ол
238 ¹	4-метокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
239 ¹	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
240	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-7-ол
241	3-хлор-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
242	3-бром-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
243	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
244	5-бром-3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
245	6-гидрокси-1-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-4(1Н)-он

Соед.	Наименование
246	2,3-диметил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
247	2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
248	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиноксалин-6-ол
249	4-метокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
250	4-(азетидин-1-ил)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
251	7-гидрокси-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолон-4-карбонитрил
252	4-циклопропил-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-хинолин-7-ол
253	4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-7-ол
254 ¹	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-7-ол
255	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-4-(оксетан-3-ил)хинолин-7-ол
256 ¹	4-(диметиламино)-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-хинолин-7-ол
257	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-4(1Н)-он
258	6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-7-ол
259	7-гидрокси-1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он
260	2-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-7-ол
261	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбонитрил
262	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
263	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
264	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбоксамид
265	7-гидрокси-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид
266	6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксамид
267	метил 6-гидрокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбоксилат

Соед.	Наименование
268	6-гидрокси-7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
269	7-гидрокси-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-2-карбонитрил
270	7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
271	7-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)хинолин-6-ол
272	1-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-7-ол
273	1-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
274	1,3-диметил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
275	7-гидрокси-3-метил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1-карбонитрил
276	1-амино-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
277	7-гидрокси-1,3-диметил-6-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион
278	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он
279	2-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-2H-индазол-6-ол
280	1-метил-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-1H-индазол-6-ол
281 ¹	6-гидрокси-2-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-он
282	2-этил-6-гидрокси-7-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-он
283	1-этокси-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
284	7-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиридазин-3-ил)изохинолин-1,6-диол
285	7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-пиридазин-3-ил)-3-фенилизохинолин-6-ол
286	3-метил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
287	3-циклопропил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
288	3-изопропил-7-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
289	3-пропил-7-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
290	3-изопропил-7-(6-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол
291	3-метил-7-(6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)изохинолин-6-ол

Соед.	Наименование
292	6- (3- (бензилокси) изохинолин-6-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
293	3-хлор-6- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
294	3-изопропил-6- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
295	3-метил-7- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хиноксалин-6-ол
296	4-хлор-2-метил-6- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ол
297	4-хлор-7- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хинолин-6-ол
300	7- (6- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) пиридазин-3-ил) хинолин-6-ол
301	5- (2-метокси-4- (1H-пиразол-1-ил) фенил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
302	6- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) нафтаден-2-ол
303	5- (2-метоксихинолин-3-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
304	5- (3-метокси-нафтаден-2-ил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
305	5- (2-метокси-4- (1H-пиразол-1-ил) фенил) -N- (1, 2, 2, 6, 6-пентаметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
306	5- (2-метокси-4- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
307	5- (2-метокси-4- (1H-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
308	4- (3-метокси-4- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) фенил) -1-метилпиперидин-2 (1H) -он
309	5- (3-метокси-4- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) фенил) пиридин-2-ол
310	5- (3-метокси-4- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) фенил) -1-метилпиперидин-2 (1H) -он
311	N-метил-5- (2-метил-4- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
312	1-метил-4- (4- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (трифторметокси) фенил) пиридин-2 (1H) -он
313	5- (4- (3, 5-диметил-1H-пиразол-4-ил) -2-метоксифенил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
314	5- (2-метокси-4- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенил) -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин
315	2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил-5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенол

Соед.	Наименование
316	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
317	5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
318	4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
319	5-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)пиридин-2-ол
320	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтаген-2,7-диол
321	3-(5-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтаген-2,7-диол
322 ¹	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)нафтаген-2-ол
323	3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-ол
324	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(1H-пиразол-1-ил)фенол
325	5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
326	3-хлор-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенол
327	5-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
328	3-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метилоксазол-2-ил)фенол
329	2-(2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол
330	2-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
331	5-(7-метоксихинолин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
332	6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-7-ол
333	3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил
334	3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензонитрил
335	метил-3-фтор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоат
336	5-(2-метокси-4-(3-(метиламино)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
337	7-метокси-6-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2-карбонитрил

Соед.	Наименование
338	4-(3-метокси-4-(5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
339	4-(3-хлор-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
340	5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
341	5-(2-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
342 ¹	N-метил-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
343	2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси-1,3,4-тиадиазол
344	5-(2-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
345	5-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-фторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
346	5-(2-фтор-4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
347	5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
348	5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
349	5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
350	5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
351	5-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
352	5-(2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
353	2-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
354	5-(2-хлор-5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
355	5-(3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
356	5-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
357	5-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
358	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,5-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
359	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2,3-дифторфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

Соед.	Наименование
360	4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(трифторметокси)фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
361	5-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
362	2-(2-фтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
363	5-(2,3-дифтор-6-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
364	6-метокси-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-он
365	5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
366	5-(2-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
367	5-(2-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
368	5-(2-хлор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
369	5-(4-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорфенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
370	2-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
371	5-(2-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
372	5-(2-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
373	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
374	5-(4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
375	5-(2-метокси-4-(пиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
376	5-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
377	5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
378	5-(2-метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
379	2-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
380	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
381	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aR)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол

Соед.	Наименование
382	1- (4- (5- (2-хлор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) морфолин-2-ил) -N,N-диметилметанамин
383	2- (2-хлор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5- (2-метил-2, 7-диазаспиро [4.5] декан-7-ил) -1, 3, 4-тиадиазол
384	2- (2-фтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5- ((3aR, 6aS) -5-метилгексагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -1, 3, 4-тиадиазол
385	2- (2-метокси-4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5- (2, 6-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол
386	2- (2-метокси-4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5- (2, 7-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол
387	2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-1-ил) фенол
388	5- (3-хлор-4- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) фенил) пиридин-2 (1Н) -он
389	2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (3- (метиламино) -1Н-пиразол-1-ил) фенол
390	3-фтор-2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
391	3, 4-дифтор-2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
392	6-гидрокси-5- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -2, 3-дигидро-1Н-инден-1-он
393	2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
394	2- (5- (2, 6-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол
395	2- (5- (2, 7-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенол
396 ¹	3-фтор-2- (5- ((3aR, 6aS) -гексагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
397	3-хлор-2- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
398	2- (2-метокси-4- (1Н-пиразол-1-ил) фенил) -5- ((2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) метил) -1, 3, 4-тиадиазол
399	2- (2, 3-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил) -5- (2, 7-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол
400	2- (5- (2, 7-диазаспиро [3.5] нонан-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3-фтор-5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
401	4-метокси-1-метил-3- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) хиолин-2 (1Н) -он
402	4-гидрокси-1-метил-3- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) хиолин-2 (1Н) -он
403	3- (5- (метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) хиолин-2 (1Н) -он

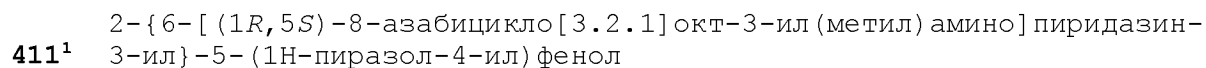
Соед.	Наименование
404	1-метил-3-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хинолин-2(1H)-он
405 ¹	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол
406 ¹	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол
407 ¹	(R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол
408	2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензо[b]тиофен-5-карбонитрил
409	5-(3-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
410	5-(2-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
411 ¹	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
412 ¹	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
413 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
414	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
415 ¹	2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
416	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол
417	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
418	5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
419 ¹	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенол
420	6-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
421	5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
422 ¹	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
423	5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенол
424 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенол
425 ¹	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол

Соед.	Наименование
426 ¹	2- { 6- [метил (пиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
427 ¹	2- [6- (пиперидин-4-иламино) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
428 ¹	6- [2, 5-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
429 ¹	2- [6- (8-азабицикло [3.2.1] окт-2-ен-3-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
430 ¹	6- [2, 3-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
431 ¹	3- [2, 5-дифтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
432	2- [6- (пиперидин-4-илокси) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
433 ¹	2- { 6- [(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-иламино] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
434 ¹	6- [2-метокси-6- (1Н-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил] -N-метил-N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
435	3- [4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
436 ¹	2- { 6- [(2, 6-диметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
437 ¹	3- [2-фтор-4- (1Н-пиразол-4-ил) фенил] -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
438	3- [4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил] -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
439 ¹	2- [6- (2, 7-диазаспиро [3.5] нон-2-ил) пиридазин-3-ил] -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенол
440	3-фтор-4- { 6- [метил (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил } фенол
441	2- { 6- [(2, 6-диметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } -5- (1Н-пиразол-1-ил) фенол
442	N-метил-6- (2-метил-2Н-индазол-5-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
443	2-метил-5- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } -2Н-индазол
444	3- (4-хлор-2-метоксифенил) -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
445	N-метил-6- (2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N- (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
446	6- { 6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил } имидазо [1, 2-а] пиридин
447	3- [2-метокси-4- (1Н-пиразол-1-ил) фенил] -6- [(2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин

Соед.	Наименование
448 ¹	3-[5-(1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
449	3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
450 ¹	3-[4-(1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
451	5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} фенол
452	6-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
453	3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} фенол
454	3-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
455	4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} бензол-1,3-диол
456 ¹	6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
457	2-(1H-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} пиримидин-5-амин
458 ¹	3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
459	2-[6-(2,6-диазаспиро[3.4]окт-2-ил) пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенол
460 ¹	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) amino] пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил) пиридин-2-ол
461	6-(1H-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} пиридин-2-ол
462 ¹	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил) фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин
463 ¹	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил) фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин
464 ¹	3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин и
465 ¹	6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

В одном аспекте соединение с формулой (I) или его форма включает в себя соединение, выбранное из группы, состоящей из:



- 2-[6-(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
412¹
- 5-(1*H*-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенол
413¹
- 5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
414
- 2-[6-(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
415¹
- 5-(5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенол
416
- 5-(1*H*-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
417
- 5-(5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
418
- 2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил) фенол
419¹
- 6-[2-метокси-4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
420
- 5-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
421
- 2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
422¹
- 5-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
423
- 5-(1*H*-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил] фенол
424¹
- 2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
425¹
- 2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
426¹
- 2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
427¹
- 6-[2,5-дифтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил]-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
428¹
- 2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
429¹
- 6-[2,3-дифтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил]-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
430¹
- 3-[2,5-дифтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
431¹
- 2-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
432
- 2-{6-[(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1*H*-пиразол-4-ил) фенол
433¹
- 6-[2-метокси-6-(1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил]-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
434¹

- 435 3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 436¹ 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол
- 437¹ 3-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 438 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 439¹ 2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол
- 440 3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенол
- 441 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенол
- 442 N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
- 443 2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-2Н-индазол
- 444 3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 445 N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
- 446 6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-а]пиридин
- 447 3-[2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 448¹ 3-[5-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 449 3-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 450¹ 3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 451 5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
- 452 6-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
- 453 3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенол
- 454 3-[2-метокси-4-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин
- 455 4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} бензол-1,3-диол
- 456¹ 6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин
- 457 2-(1Н-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиримидин-5-амин

- 3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин
458¹
- 2-[6-(2,6-диазаспиро[3.4]окт-2-ил) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол
459
- 3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино] пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2-ол
460¹
- 6-(1Н-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} пиридин-2-ол
461
- N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин
462¹
- N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил) феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиперидин-4-амин
463¹
- 3-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси] пиридазин и
464¹
- 6-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин
465¹

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

Другой вариант выполнения применения соли соединения с формулой (I) или его формы включает в себя способ применения соли соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащий этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соли соединения с формулой (I) или его формы, выбранной из группы, состоящей из:

Соед.	Наименование
32	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил)-4-(трифторметил) фенола гидрохлорид
53	2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил)-4-(1Н-пиразол-1-ил) фенола гидрохлорид
65	2-(6-пиперазин-1-ил-пиридазин-3-ил)-5-1Н-пиразол-1-ил-фенола гидрохлорид
82	3-(6-(пиперазин-1-ил) пиридазин-3-ил) нафтаден-2,7-диола трифторацетат
86	3-(6-(1,2,3,6-тетрагидропирдин-4-ил) пиридазин-3-ил) нафтаден-2,7-диола трифторацетат
88	3-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропирдин-4-ил) пиридазин-3-ил) нафтаден-2,7-диола трифторацетат
89	3-(6-(пиперидин-4-ил) пиридазин-3-ил) нафтаден-2,7-диола трифторацетат
151	6-гидрокси-5-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-он оксима гидрохлорид

Соед.	Наименование
153	2-амино-6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -8Н-индено [1,2-d] тиазол-5-ола гидрохлорид
154	9- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5,6-дигидроимидазо [5,1-a] изохинолин-8-ола гидрохлорид
160	3-фтор-5- (2-метоксипиридин-4-ил) -2- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенола гидрохлорид
161	4- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) пиридин-2 (1Н) -она гидрохлорид
162	4- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1Н) -она гидрохлорид
163	5- (3-фтор-5-гидрокси-4- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенил) -1-метилпиридин-2 (1Н) -она гидрохлорид
164	3-фтор-5- (1Н-пиразол-4-ил) -2- (6- (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) окси) пиридазин-3-ил) фенола гидрохлорид
165	5-хлор-3-фтор-2- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) фенола гидрохлорид
166	3-фтор-2- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5- (1Н-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
167	3-фтор-2- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
226	3- (1Н-имидазол-1-ил) -6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) хинолин-7-ола гидрохлорид
227	6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) хинолин-3,7-диола формиат
231	7-гидрокси-1-метил-6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) хинолин-2 (1Н) -она гидрохлорид
238	4-метокси-7- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) хинолин-6-ола формиат
239	7- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) хиноксалин-6-ола гидрохлорид
254	2-метил-6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) хинолин-7-ола формиат
256	4- (диметиламино) -6- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) -хинолин-7-ола формиат
281	6-гидрокси-2-метил-7- (6- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) пиридазин-3-ил) изохинолин-1 (2Н) -она гидрохлорид
322	3- (5- (метил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) амино) -1,3,4-тиадиазол-2-ил) нафтаден-2-ола гидробромид
342	N-метил-5- (5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин гидрохлорид

Соед.	Наименование
396	3-фтор-2-(5-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола дигидрохлорид
405	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1,3,4-тиадиазола гидрохлорид
406	2-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-1,3,4-тиадиазола гидрохлорид
407	(R)-(4-(5-(2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола гидрохлорид
411	2-{6-[8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
412	2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
413	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенола гидрохлорид
415	2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
419	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил) фенола дигидрохлорид
422	2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тригидрохлорид
424	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил] фенола тригидрохлорид
425	2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тригидрохлорид
426	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тетрагидрохлорид
427	2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тетрагидрохлорид
428	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорид
429	2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
430	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
431	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорид
433	2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
434	6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
436	2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тригидрохлорид
437	3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид

Соед.	Наименование
439	2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорид
448	3-[5-(1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид
450	3-[4-(1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид
456	6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорид
458	3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорид
460	3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола гидрохлорид
462	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
463	N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
464	3-[2-(диформетил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид и
465	6-[2-(диформетил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид

причём форма соли соединения выполнена из группы, состоящей из пролекарства, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

В одном аспекте соль соединения с формулой (I) или её форма включает в себя соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

- 411 2-{6-[8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
- 412 2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
- 413 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенола гидрохлорид
- 415 2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
- 419 2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)фенола дигидрохлорид
- 422 2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорид
- 424 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенола тригидрохлорид
- 425 2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорид

- 2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тетрагидрохлорид
426
- 2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тетрагидрохлорид
427
- 6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорид
428
- 2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
429
- 6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
430
- 3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорид
431
- 2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола гидрохлорид
433
- 6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
434
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тригидрохлорид
436
- 3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид
437
- 2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола тетрагидрохлорид
439
- 3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид
448
- 3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид
450
- 6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорид
456
- 3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорид
458
- 3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ол гидрохлорид
460
- N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
462
- N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорид
463
- 3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорид и
464
- 6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид
465

причём форма соли соединения выбрана из группы, состоящей из пролекарства, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

Другой вариант выполнения настоящего изобретения включает в себя способ применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения с формулой (I) или его формы.

Другой вариант выполнения настоящего изобретения включает в себя способ применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащий этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соли соединения с формулой (I) или его формы.

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащее введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Другой вариант выполнения настоящего описания включает в себя применение соли соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащее введение субъекта эффективного количества соли соединения с формулой (I) или его формы.

Химические определения

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил» в общем относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырёх атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, включающим в себя, не ограничиваясь, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения C₁₋₄алкил включает в себя C₁₋₃алкил, C₁₋₂алкил и тому подобное. Радикал C₁₋₄алкила при необходимости может быть замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «C₂₋₆алкенил» в общем относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до пяти атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, и одну или более двойных связей углерод-углерод в ней, включая, не ограничиваясь, этенил, аллил, пропенил и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения C₂₋₆алкенил включает в себя C₂₋₄алкенил, C₂₋₃алкенил, и

тому подобное. Радикал C_{2-6} алкенила может быть при необходимости замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин « C_{1-4} алкокси» в общем относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырёх атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки с формулой: $-O-C_{1-4}$ алкил, включая, но не ограничиваясь, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения C_{1-4} алкокси включает в себя C_{1-3} алкокси, C_{1-2} алкокси и тому подобное. Радикал C_{1-4} алкокси может быть при необходимости замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин « C_{3-14} циклоалкил» в общем относится к насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, не ограничиваясь, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1*H*-инданил, инденил, тетрагидро-нафталенил и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения C_{3-14} циклоалкил включает в себя C_{3-10} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{5-8} циклоалкил, C_{9-10} циклоалкил и тому подобное. Радикал C_{3-14} циклоалкил может быть при необходимости замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин « C_{3-14} циклоалкенил» в общем относится к частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, имеющему одну или более химически устойчивую двойную связь углерод-углерод, включая, не ограничиваясь, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения C_{3-14} циклоалкенил включает в себя C_{3-7} циклоалкенил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{5-8} циклоалкенил, C_{3-10} циклоалкенил и тому подобное. Радикал C_{3-14} циклоалкенил может быть при необходимости замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «арил» в общем относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой ароматического кольца атомов углерода, включая, не ограничиваясь, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и тому подобное. Ариловый радикал может быть при необходимости замещён, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил» в общем относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой ароматического кольца атомов углерода, в которой один или более элементов кольца атомов углерода заменены, если позволяет стабильность структуры, одним или более гетероатомами, такими как атом O, S или N, включая, не ограничиваясь, фуранил, тиенил (также называемый тиофенилом), пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиранил, тиопиранил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, 9Н-пуринил, хиноксалинил, изоиндолил, хиолинил, изохиолинил, хиназолинил, акридинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[1,5-а]пиридинил, имидазо[5,1-а]изохиолинил, 1,4-дигидроиндено[1,2-с]-1Н-пиразолил, 2,3-дигидро-1Н-инден-1-он, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 3,4-дигидрохиолин-2(1Н)-он, 5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохиолинил, 8Н-индено[1,2-d]тиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-он, хиолин-2(1Н)-он, хиназолин-4(1Н)-он, хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион, бензо-[d]оксазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и тому подобное. Гетероариловый радикал может быть при необходимости замещён на углеродном или азотном элементе атомного кольца, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» в общем относится к насыщенному или частично ненасыщенному радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой кольца атомов углерода, в котором один или более элементов кольца атомов заменены, если позволяет стабильность структуры, гетероатомом, таким как атом O, S или N, включая, не ограничиваясь, оксиранил, оксетанил, азетидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротиенил, тетрагидротиенил, пирролинил, пирролидинил, дигидропиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, дигидроимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, дигидро-2Н-пиранил, дигидро-пиридинил, тетрагидро-пиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, гексагидро-пиридинил, дигидро-пиримидинил,

тетрагидро-пиримидинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинил, дигидро-пиразинил, тетрагидро-пиразинил, дигидро-пиридазинил, тетрагидро-пиридазинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидро-триазинил, тетрагидро-триазинил, гексагидро-триазинил, 1,4-дiazепанил, дигидро-индолил, индолинил, тетрагидро-индолил, дигидро-индазолил, тетрагидро-индазолил, дигидро-изоиндолил, дигидро-бензофуранил, тетрагидро-бензофуранил, дигидро-бензотиенил, тетрагидро-бензотиенил, дигидро-бензимидазолил, тетрагидро-бензимидазолил, дигидро-бензооксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, тетрагидро-бензооксазолил, дигидро-бензооксазинил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазинил, тетрагидро-бензооксазинил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксанил, дигидро-пуринил, тетрагидро-пуринил, дигидро-хинолинил, тетрагидро-хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидро-изохинолинил, 3,4-дигидроизохинолин-(1Н)-ил, тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, дигидро-хиназолинил, тетрагидро-хиназолинил, дигидро-хиноксалинил, тетрагидро-хиноксалинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, 1,3-диоксоланил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, 4,5-дигидро-1Н-имидазолил, тетрагидро-2Н-пиранил, гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(2Н)-ил, (4aR,7aS)-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(4aH)-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил, (цис)-октагидроциклопента[с]пирролил, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1Н)-ил, 5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-(7Н)-ил, 5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридинил, тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-(2Н,7Н,7aH)-ил, гексагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-(2Н)-ил, (4aR,7aR)-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-(2Н)-ил, октагидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридинил, 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазолил, 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-a]индолил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-a]индолил, (3aR,6aR)-гексагидроциклопента[с]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,4R,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,4S,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,5r,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-(1Н)-ил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндолил, октагидро-2Н-изоиндолил, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-гексагидро-2Н-изоиндолил, (3aR,4R,7aS)-1Н-изоиндол-(3Н,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил, (3aR,7aS)-октагидро-2Н-изоиндолил, (3aR,4R,7aS)-октагидро-2Н-изоиндолил, (3aR,4S,7aS)-октагидро-2Н-изоиндолил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-

азабицикло [2.2.1] гептенил, 3-азабицикло [3.1.0] гексанил, 3,6-
 диазабицикло [3.1.0] гексанил, (1R,5S)-3-азабицикло [3.1.0] гексанил,
 (1S,5R)-3-азабицикло [3.2.0] гептанил, 5-азаспиро [2.4] гептанил, 2,6-
 диазаспиро [3.3] гептанил, 2,5-диазаспиро [3.4] октанил, 2,6-
 диазаспиро [3.4] октанил, 2,7-диазаспиро [3.5] нонанил, 2,7-
 диазаспиро [4.4] нонанил, 2-азаспиро [4.5] деканил, 2,8-
 диазаспиро [4.5] деканил, 3,6-диазабицикло [3.2.1] октил, 1,4-
 дигидроиндено [1,2-с] пиразолил, дигидропиранил, дигидропиридинил,
 дигидрохинолинил, 8Н-индено [1,2-d] тиазолил, тетрагидроимидазо [1,2-
 а] пиридинил, пиридин-2 (1Н) -он, (1R,5S)-8-азабицикло [3.2.1] октил, 8-
 азабицикло [3.2.1] окт-2-енил и тому подобное. Гетероциклический радикал
 может быть при необходимости замещён на углеродном или азотном элементе
 атомного кольца, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «C₂₋₄алкенил-амино-карбонил»
 относится к радикалу с формулой: -C(=O)-NH-C₂₋₄алкенил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкокси»
 относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-O-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкокси-карбонил»
 относится к радикалу с формулой: -C(=O)-O-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкокси-карбонил-амино»
 относится к радикалу с формулой: -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкокси-карбонил-амино-
 C₁₋₄алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-NH-C(=O)-O-C₁₋₄
 алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-C₁₋₄алкокси»
 относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-амино» относится к
 радикалу с формулой: -NH-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «(C₁₋₄алкил)₂-амино»
 относится к радикалу с формулой: -N(C₁₋₄алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-амино-C₁₋₄алкокси»
 относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-NH-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «(C₁₋₄алкил)₂-амино-C₁₋₄
 алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-N(C₁₋₄алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-амино-C₁₋₄алкил»
 относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-NH-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «(C₁₋₄алкил)₂-амино-C₁₋₄алкил» относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-N(C₁₋₄алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-амино-карбонил» относится к радикалу с формулой: -C(=O)-NH-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «(C₁₋₄алкил)₂-амино-карбонил» относится к радикалу с формулой: -C(=O)-N(C₁₋₄алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-амино-карбонил-C₁₋₄алкил» относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-C(=O)-NH-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «(C₁₋₄алкил)₂-амино-карбонил-C₁₋₄алкил» относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-C(=O)-N(C₁₋₄алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-карбонил» относится к радикалу с формулой: -C(=O)-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-карбонил-амино» относится к радикалу с формулой: -NH-C(=O)-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-карбонил-амино-C₁₋₄алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-NH-C(=O)-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «C₁₋₄алкил-карбонил-амино-C₁₋₄алкил» относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-NH-C(=O)-C₁₋₄алкил.

В контексте настоящего документа термин «амино» относится к радикалу с формулой: -NH₂.

В контексте настоящего документа термин «амино-C₁₋₄алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-NH₂.

В контексте настоящего документа термин «амино-C₁₋₄алкил» относится к радикалу с формулой: -C₁₋₄алкил-NH₂.

В контексте настоящего документа термин «амино-карбонил» относится к радикалу с формулой: -C(=O)-NH₂.

В контексте настоящего документа термин «циано» относится к радикалу с формулой: -CN.

В контексте настоящего документа термин «C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₇циклоалкил.

В контексте настоящего документа термин «гало-C₁₋₄алкокси» относится к радикалу с формулой: -O-C₁₋₄алкил-гало, причём C₁₋₄алкил может быть частично или полностью замещён, если позволяют доступные валентности, одним или более атомов галогенов. В некоторых вариантах выполнения гало-C₁₋₄алкокси включает в себя гало-C₁₋₆алкокси, гало-C₁₋₄алкокси и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «гало- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил-гало}$, причём C_{1-4} алкил может быть частично или полностью замещён, если позволяют доступные валентности, одним или более атомами галогенов. В некоторых вариантах выполнения гало- C_{1-4} алкил включает в себя гало- C_{1-6} алкил, гало- C_{1-4} алкил и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил-амино» относится к радикалу с формулой: $-NH-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил0-амино-карбонил» относится к радикалу с формулой: $-C(=O)-NH-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил-амино-карбонил- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил}-C(=O)-NH-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил-карбонил-амино» относится к радикалу с формулой: $-NH-C(=O)-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил- C_{1-4} алкил-карбонил-амино- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил}-NH-C(=O)-C_{1-4}\text{алкил-гетероарил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклил- C_{1-4} алкокси» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкокси-гетероциклил}$.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклил- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил-гетероциклил}$.

В контексте настоящего документа термин «гидроксил» относится к радикалу с формулой: $-OH$.

В контексте настоящего документа термин «гидроксил- C_{1-4} алкокси» относится к радикалу с формулой: $-O-C_{1-4}\text{алкил}-OH$, причём C_{1-4} алкил может быть частично или полностью замещён, если позволяют доступные валентности, одним или более гидроксид-радикалами.

В контексте настоящего документа термин «гидроксил- C_{1-4} алкил» относится к радикалу с формулой: $-C_{1-4}\text{алкил}-OH$, причём, если позволяют доступные валентности, C_{1-4} алкил может быть частично или полностью замещён одним или более гидроксид-радикалами.

В контексте настоящего документа термин «гидроксил- C_{1-4} алкил-амино» относится к радикалу с формулой: $-NH-C_{1-4}\text{алкил}-OH$, причём C_{1-4} алкил может

быть частично или полностью замещён, если позволяют доступные валентности, одним или более гидроксильными радикалами.

В контексте настоящего документа термин «гидроксил-амино» относится к радикалу =NOH с формулой: C(=NOH) .

В контексте настоящего документа термин «оксо» относится к радикалу с формулой: C=O .

В контексте настоящего документа термин «фенил- C_{1-4} алкокси» относится к радикалу с формулой: $\text{-C}_{1-4}\text{алкокси-фенил}$.

В контексте настоящего документа термин «заместитель» означает замену положения атомов основной молекулы, которые замещаются в положение определенного атома, заменяя один или более атомов водорода на определенный атом, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к устойчивому соединению. Сочетания заместителей и/или замен допустимы только если такие сочетания приводят к устойчивым соединениям. Специалист в данной области техники отметит, что любой углерод, а также гетероатом с валентностями, которые окажутся ненасыщенными, как описано или показано в настоящем документе, предполагается имеющим достаточное количество атомов водорода для насыщения описанных или показанных валентностей. В некоторых примерах могут быть описаны один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, «оксо» или « =O ») в качестве точки присоединения, показанную или перечисленную в настоящем документе в группы заместителей, причём в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к основной структуре формулы (I). Специалисту в данной области техники будет понятно, что, хотя показана только одинарная связь, для этих заместителей предназначена двойная связь.

В контексте настоящего документа термин «и тому подобное» в отношении определений химических терминов, приведённых в настоящем документе, означает, что вариации химических структур, ожидаемые для специалиста в данной области техники, включают в себя, не ограничиваясь, изомеры (включая разветвление цепи или пространственные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая насыщение или частичное насыщение моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, допускаемые доступными валентностями, которые приводят к устойчивому соединению.

Для целей настоящего описания, если одна или более заместителей для соединения с формулой (I) или его формы содержит функциональные группы, включённые в соединение с формулой (I), причем каждая функциональная группа, появляющаяся в любом положении в раскрытом соединении, может быть независимо выбрана и, при необходимости, независимо и/или по дополнительно замещена.

В контексте настоящего документа термин «независимо выбранный» или «каждый выбран» относится к функциональным заменам в списке заместителей, которые могут более чем однократно появляться в структуре формулы (I), при этом схема замещения в каждом случае независима от схемы в любом другом случае. Кроме того, использование обобщенного заместителя, заменяемого на в любую формулу или структуру для соединения, описанного в настоящем документе, следует понимать, как включающую в себя замену обобщенного заместителя конкретными заместителями, которые включены в определённый род, например, арил может быть замещён фенилом или нафталенилом и тому подобным, и что полученное соединение следует включить в объём соединений, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термины «каждый пример» и «в каждом случае, при наличии» при использовании перед таким словосочетанием, как «C₃₋₁₄циклоалкил, C₃₋₁₄циклоалкил-C₁₋₄алкил, арил, арил-C₁₋₄алкил, гетероарил, гетероарил-C₁₋₄алкил, гетероциклил и гетероциклил-C₁₋₄алкил» подразумеваются относящимися к кольцевым системам C₃₋₁₄циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, каждая из которых имеет место либо в отдельности, либо в качестве заместителя.

В контексте настоящего документа термин «при необходимости замещённый» означает факультативную замену указанными переменными-заместителями, группами, радикалами или компонентами.

Формы соединений

В контексте настоящего документа термин «форма» означает соединение с формулой (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его соль.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его изотополог.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, зеркальный изомер или диастереомер.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его таутомер.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В некоторых вариантах выполнения, описанных в настоящем документе, соединение с формулой (I) или его форма является изолированным для применения.

В контексте настоящего документа термин «изолированный» означает физическое состояние соединения с формулой (I) или его формы после его изоляции и/или очистки из синтетического процесса (например, из реакционной смеси) или естественного источника или их сочетания в соответствии с процессом или процессами изоляции или очистки, описанными в настоящем документе или хорошо известными специалисту в данной области техники (например, хроматография, рекристаллизация и тому подобное) с достаточной частотой для характеристики посредством стандартных аналитических методик, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту в данной области техники.

В контексте настоящего документа термин «защищённый» означает, что функциональная группа в соединении с формулой (I) или его форме имеет форму, модифицированную для исключения нежелательных побочных реакций на защищённом участке, когда соединение вступает в реакцию. Подходящие защитные группы будут определены специалистами в данной области техники, а также путём обращения к стандартной справочной литературе, такой как, например, T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Уайли, Нью-Йорк. Такие функциональные группы включают в себя

гидрокси-, фенол-, amino- и карбоксильная кислота. Подходящие защитные группы для гидрокси- или фенола включают в себя триалкилсилил или диариалкилсилил (например, *t*-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещённый бензил, метил, метоксиметанол и тому подобное. Подходящие защитные группы для amino-, амидино- и гуанидино- включают в себя *t*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное. Подходящие защитные группы для карбоксильной кислоты включают в себя алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры. В определённых случаях защитная группа также может быть полимерной смолой, такой как смола Ванга или 2-хлортритил-хлоридная смола. Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в настоящем документе. Также специалистам в данной области техники будет понятно, что, хотя такие защищённые производные соединений, описанных в настоящем документе, сами по себе могут не обладать фармакологической активностью, они могут быть введены субъекту и впоследствии метаболизированы в организме для формирования соединений, описанных в настоящем документе, которые обладают фармакологической активностью. Таким образом, такие производные могут быть описаны как «пролекарства». Все пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включены в объём применения, описанного в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «пролекарство» означает форму непосредственного соединения (например, прекурсора лекарства) которое преобразуется *in vivo*, приводя к получению активного соединения с формулой (I) или его формы. Преобразование может происходить при помощи различных механизмов (например, посредством метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или обмен веществ в крови, печени и/или других органах и тканях. Описание применения пролекарств приведено в источнике T. Higuchi и W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Том 14 A.C.S. Symposium Series, и в источнике Bioreversible Carriers in Drug Design, под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит функциональную группу карбоксильной кислоты, пролекарство может

содержать эфир, сформированный путём замены атома водорода в кислотной группе такой функциональной группой, как алкил или тому подобное. В другом примере, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форма пролекарства может быть приготовлена путём замены атома водорода в гидроксильной группе другой функциональной группой, такой как алкил, алкилкарбонил или фосфонатный эфир и тому подобное. В другом примере, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит аминую функциональную группу, форма пролекарства может быть приготовлена путём замены одного или более атомов водорода функциональной группой, такой как алкил или замещённый карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений с формулой (I) или их формы включают в себя те соединения, замещённые одной или более из следующих групп: эфиры карбоксильной кислоты, сульфонатные эфиры, аминокислотные эфиры, фосфонатные эфиры, и моно-, ди- или трифосфатные эфиры или алкиловые заместители, если это допустимо. Как описано в настоящем документе, специалисту в данной области техники понятно, что один или более таких заместителей могут быть использованы для обеспечения соединения с формулой (I) или его формы в виде пролекарства.

Одно или более соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные, и описание, приведённое в настоящем документе, подразумевается охватывающим как сольватированные, так и несольватированные формы.

В контексте настоящего документа термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения, описанного в настоящем документе, с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя различные степени образования ионных и ковалентных связей, включая водородные связи. В определённых случаях сольват будет способен к изоляции, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решётку твёрдого кристаллического вещества. В контексте настоящего документа «сольват» включает в себя как сольваты в фазе раствора, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают в себя этанолаты, метанолаты и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя является водой.

Соединения с формулой (I) могут образовывать соли, которые подразумеваются включёнными в объём настоящего описания. Упоминание вещества с формулой (I) или его формы в настоящем документе понимается как включающее в себя его формы в виде солей, если не указано иное. Термин соль(и), используемый в настоящем документе, означает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит как основной компонент, такой как, не ограничиваясь, аминный компонент, и кислотный компонент, такой как, не ограничиваясь, карбоксильная кислота, могут быть сформированы цвиттер-ионы («внутренние соли»), которые включены в понятие «соли» в контексте настоящего документа.

Термин «фармацевтически приемлемая соль(и)» в контексте настоящего документа означает такие соли соединений, описанных в настоящем документе, которые являются безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для применения у млекопитающих, и которые обладают биологической устойчивостью, хотя и другие соли тоже являются полезными. Соли соединений с формулой (I) могут быть сформированы, например, реактированием вещества с формулой (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают в себя одну или более солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Варианты выполнения солей с добавлением кислоты включают в себя, не ограничиваясь, соли ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, битартраты, бораты, бромиды, бутираты, хлориды, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, гентисинаты, глюконаты, глюкаронаты, глутаматы, йодиды, изоникотинаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фосфаты, пропионаты, сахараты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты),

трифторацетаты и тому подобное. Определённые варианты выполнения солей с добавлением кислоты включают в себя соли хлориды, дихлориды, трихлориды, бромиды, ацетаты, формиаты или трифторацетаты.

Кроме того, кислоты, которые в общем считаются подходящими для формирования фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений описаны, например, в источнике P. Stahl и др., Camille G. (ред.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Цюрих: Wiley-VCH; S. Berge и др., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson и др., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Нью-Йорк; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Вашингтон, D.C., на веб-сайте данной организации). Содержимое данных источников включено в настоящий документ путём ссылки на них.

Подходящие основные соли включают в себя, не ограничиваясь, соли алюминия, аммония, кальция, лития, марганца, калия, натрия и цинка.

Все такие кислотные соли и основные соли подразумеваются включёнными в объём фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе. Кроме того, все такие кислотные и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего описания.

Соединения с формулой (I) и их формы могут также существовать в таутомерной форме. Все такие таутомерные формы предусмотрены и подразумеваются включёнными в объём соединений с формулой (I) или их форм, описанных в настоящем документе.

Соединения с формулой (I) и их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевается, что настоящее описание включает в себя все стереоизомерные формы соединений с формулой (I), а также их смеси, включая рацемические смеси.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут включать в себя один или более хиральных центров, и таким образом могут существовать в виде рацемических смесей (*R/S*) или в виде по существу чистых зеркальных изомеров или диастереомеров. Также соединения могут существовать в виде по существу чистых зеркальных изомеров (*R*) или (*S*) (когда имеется один хиральный центр). В одном варианте выполнения соединения, описанные в

настоящем документе, являются изомерами (*S*) и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только изомер (*S*). В другом варианте выполнения соединения, описанные в настоящем документе, являются изомерами (*R*) и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только изомер (*R*). Как будет понятно специалисту в данной области техники, когда имеется более одного хирального центра, соединения, описанные в настоящем документе, также могут существовать в виде изомера (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) или (*S,S*), как определено Номенклатурными правилами *IUPAC*.

В контексте данного документа термин «по существу чистый» относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99% или в количестве, большем или равном 100% одного изомера.

В одном аспекте данного описания соединение с формулой (I) или его форма представляет собой по существу чистую форму стереоизомера (*S*), присутствующую в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99%, или в количестве, большем или равном 100%.

В одном аспекте данного описания соединение с формулой (I) или его форма представляет собой по существу чистую форму стереоизомера (*R*), присутствующую в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99%, или в количестве, большем или равном 100%.

В контексте данного документа термин «рацемат» является любой смесью изомерных форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая такие смеси, как, не ограничиваясь, в соотношении около 50/50, около 60/40, около 70/30 или около 80/20.

Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение с формулой (I) или его форма включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, объём настоящего описания распространяется как на цис-, так и на транс-формы, а также смеси. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные

диастереомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Зеркальные изомеры могут быть разделены путём использования спиральной колонки ВЭЖХ или других способов хроматографии, известных специалистам в данной области техники. Также зеркальные изомеры могут быть разделены путём преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь посредством реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным элементом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые зеркальные изомеры. Также некоторые из соединений с формулой (I) могут быть атропоизомерами (например, замещёнными биарилами) и считаются частью данного описания.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) настоящих соединений (включая изомеры солей, сольватов, эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие асимметрии атомов углерода в различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрии атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, подразумеваются включёнными в объём данного описания, равно как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, могут, например, быть по существу свободными от других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование терминов «соль», «сольват», «эфир», пролекарство» и тому подобного подразумевается в равной степени применимым к соли, сольвату, эфиру и пролекарству зеркальных изомеров, стереомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов непосредственных соединений.

Термин «изотополог» относится к обогащённым изотопами соединениям, описанным в настоящем документе, которые идентичны соединениям, указанным в настоящем документе, кроме того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl , соответственно, каждый из которых также входит в объём данного описания.

Определённые обогащённые изотопами соединения, описанные в настоящем документе (например, маркированные ^3H и ^{14}C), полезны для исследований распределения соединения и/или тканевого субстрата. Тритиевые (т.е. ^3H) изотопы и изотопы углерода-14 (т.е. ^{14}C) являются в особенности предпочтительными благодаря простоте их приготовления и их обнаружимости. Кроме того, замещение более тяжёлыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, вызванные большей метаболической устойчивостью (например, увеличенным периодом полураспада *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке), и поэтому они могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений с формулой (I) и солей, сольватов, гидратов, эфиров и пролекарств соединений с формулой (I) также подразумеваются включёнными в настоящее описание.

Применения соединений

Настоящее описание относится к способу применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему этап, на котором вводят субъекту эффективное количество упомянутого соединения или его формы.

Кроме того, настоящее описание относится к применению соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём.

Настоящее описание относится к применению соединения с формулой (I) или его формы, имеющего, активность, направленную на HD.

Кроме того, настоящее описание относится к применению соединения с формулой (I) или его формы в сочетанной терапии для обеспечения дополнительной или синергетической активности, таким образом обеспечивая возможность разработки комбинированного продукта для лечения или облегчения HD.

В дополнение к монотерапевтическому применению, настоящие соединения полезны в сочетанной терапии с современным стандартом действующих веществ, имеющей дополнительную или синергетическую активность с одним или более известными активными веществами.

Сочетанная терапия, содержащая соединения, описанные в настоящем документе, в сочетании с одним или более известными лекарственными средствами, может применяться для лечения HD вне зависимости от того, поддается ли HD воздействию известного лекарственного средства.

Варианты выполнения настоящего изобретения включают в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в сочетанной терапии для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащее введение эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы и эффективного количества одного или более активных веществ.

Варианты выполнения настоящего изобретения включают в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в сочетанной терапии для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащее введение эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы и эффективного количества одного или более активных веществ.

В варианте выполнения применения или способа, предусмотренных в настоящем документе, соединения с формулой (I) или его формы, применяемые в сочетании с одним или более активными веществами, могут вводиться субъекту или приводиться в контакт с клеткой(ами) субъекта или пациента перед, одновременно, или после введения субъекту или пациенту или приведения клетки в контакт с дополнительным(и) активным(и) веществом(ами). Соединение(ия) с формулой (I) или его формой и дополнительное(ые) активное(ые) вещество(а) могут вводиться субъекту или приводиться в контакт с клеткой в одной композиции или в различных композициях. В конкретных вариантах выполнения соединение(ия) с формулой (I) или его формы применяется в сочетании с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (с использованием, например, вирусных векторов доставки) или введением другого низкомолекулярного ингибитора НТТ. В другом конкретном варианте выполнения соединение(ия) с формулой (I) или его формой применяются в сочетании с замещением клеток с применением дифференцированных немутантных стволовых клеток НТТ. В другом конкретном варианте выполнения соединение(ия) с формулой (I) или его

формой применяются в сочетании с замещением клеток с применением дифференцированных стволовых клеток НТТ.

В одном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрено применение соединений с формулой (I) или их формой в сочетании со стандартной поддерживающей терапией, включая паллиативную терапию.

Вариант выполнения настоящего изобретения включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора, содержащего соединение с формулой (I) или его форму и инструкции для введения эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы и эффективного количества одного или более активных веществ в сочетанной терапии для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём.

Соответственно, настоящее описание относится к применению соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD. В соответствии с настоящим описанием были идентифицированы соединения, которые полезны при селективном лечении или облегчении HD, и было предусмотрено применение этих соединений для лечения или облегчения HD.

Один вариант выполнения применения по настоящему изобретению относится к применению соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Один вариант выполнения применения настоящего описания относится к способу применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения.

Вариант выполнения применения по настоящему описанию относится к способу применения соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему этап, на котором вводят субъекту эффективное количество соединения.

Вариант выполнения применения по настоящему описанию относится к применению соединения с формулой (I) или его формы при изготовлении лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащему введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Вариант выполнения применения по настоящему описанию относится к применению соединения с формулой (I) или его формы при приготовлении набора, содержащего соединение с формулой (I) или его форму и инструкции для введения соединения субъекту для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём.

В одном отношении, для каждого из таких вариантов выполнения, субъект ранее не получал терапию. В другом отношении, для каждого из таких вариантов выполнения, субъект ранее уже получал терапию.

В контексте настоящего документа термин «лечение» относится к: (i) предотвращению наступления болезни, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к упомянутой болезни, нарушению и/или состоянию, но у которого ещё не диагностировано наличие упомянутого заболевания, нарушения и/или состояния; (ii) ингибированию заболевания, нарушения или состояния, т.е. сдерживанию его развития; и/или (iii) облегчению заболевания, нарушения или состояния, т.е. вызову регрессии упомянутой болезни, нарушения и/или состояния.

В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к животному или любому живому организму, обладающему чувствительностью и способностью к произвольному перемещению, и которому необходим кислород и органическая пища. Неограничивающие примеры включают в себя представителей вида человека, приматов, лошадей, свиней, коров, мышей, крыс, собак и кошек. В некоторых вариантах выполнения субъект является млекопитающим или теплокровным позвоночным животным. В других вариантах выполнения субъект является человеком. В контексте настоящего документа термин «пациент» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «субъект» и «человек».

В контексте настоящего документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означают количество соединения с формулой (I) или его формы, композиции или лекарственного средства, эффективно ингибирующих вышеуказанные болезни и таким образом производящих желаемый терапевтический, облегчающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в нём.

Доза, вводимая для достижения эффективной концентрации в плазме, также может вводиться на основании веса субъекта или пациента. Дозы, вводимые на основании веса, могут быть в диапазоне от около 0,001 мг/кг в день до около 3500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около

3000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 2500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 2000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 1500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 1000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 250 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 75 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 50 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 40 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 30 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 20 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 10 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 2000 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 1500 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 1000 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 600 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 300 мг/кг в день, или от около 0,015 мг/кг в день до около 200 мг/кг в день, или от около 0,02 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,025 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,03 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, причём упомянутое количество перорально вводится однократно (один раз за период приблизительно в 24 часа), дважды (один раз за период приблизительно в 12 часов) или трижды (один раз за период приблизительно в 8 часов) ежедневно в соответствии с весом субъекта.

В некоторых вариантах выполнения эффективное количество находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,1 мг до около 500 мг/кг в день, или от около 1,0 мг в день до около 500 мг/кг в день, в однократной, разделённой или непрерывной дозе для пациента или субъекта, имеющего вес в диапазоне от около 40 до около 200 кг (причём упомянутая доза может регулироваться для пациентов или субъектов выше или ниже данного диапазона, в частности для детей весом менее 40 кг). Ожидается, что средний вес обычного взрослого субъекта находится лежит в пределах около 70 кг.

В другом варианте выполнения, в котором ежедневные дозы регулируются на основании веса субъекта или пациента, соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь лекарственную форму для

введения в дозе около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 или 500 мг/кг в день. Ежедневные дозы, регулируемые в соответствии с весом субъекта или пациента, могут вводиться в виде однократной, разделённой или непрерывной дозы. В вариантах выполнения, в которых доза вводится более чем один раз в день, доза может вводиться дважды, трижды или более раз в день.

В пределах объёма настоящего описания «эффективное количество», соединения с формулой (I) или его формы для применения при изготовлении лекарственного средства, для применения при приготовлении фармацевтического набора или в способе применения для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, подразумевает включение количества в диапазоне от около 0,001 мг/кг в день до около 3500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 3000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 2500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 2000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 1500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 1000 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 250 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 75 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 50 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 40 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 30 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 20 мг/кг в день, или от около 0,001 мг/кг в день до около 10 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 2000 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 1500 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 1000 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 600 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 500 мг/кг в день, или от около 0,01 мг/кг в день до около 300 мг/кг в день, или от около 0,015 мг/кг в день до около 200 мг/кг в день, или от около 0,02 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,025 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, или от около 0,03 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день, причём упомянутое количество вводится однократно (один раз за период приблизительно в 24 часа, т.е. "q.d."), дважды (один раз за период приблизительно в 12 часов,

т.е. "b.i.d." или "q.12h"), трижды (один раз за период приблизительно в 8 часов, т.е. "t.i.d." или "q.8h"), или четырежды (один раз за период приблизительно в 6 часов, т.е. "q.d.s.", "q.i.d." или "q.6h") в день в соответствии с весом субъекта.

Кроме того, такие количества могут включать в себя количество в диапазоне от около 0,001 мг до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 3000 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 2500 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 2000 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 1000 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 500 мг, вводимое ежедневно; от 0,001 мг до около 250 мг, вводимое ежедневно; от 1,0 мг до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от 1,0 мг до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от 1,0 мг до около 1000 мг, вводимое ежедневно; от 10,0 мг до около 600 мг, вводимое ежедневно; от 0,5 мг до около 2000 мг, вводимое ежедневно; или количество в диапазоне от около 5,0 мг до около 300 мг, вводимое ежедневно.

Например, эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для лечения HD у субъекта или, более конкретно, у человека. Эффективное количество для субъекта зависит от различных факторов, включая вес, рост и состояние здоровья субъекта. Эффективные количества для определённого пациента могут быть определены путём обычных опытов, которые находятся в пределах навыков и компетенции медицинского работника.

Для любого соединения эффективное количество может быть изначально оценено либо в пробах на культурах клеток, либо на моделях животных, таких как модели животных с использованием мыши, шимпанзе, мартышки или тамарина. Подходящие модели животных также могут использоваться для определения надлежащего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация может быть затем использована для определения доз и путей введения для человека. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены посредством стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, являющаяся терапевтически эффективной для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, являющаяся смертельной для 50% популяции). Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами является терапевтическим индексом, и он может быть выражен в виде соотношения LD₅₀/ED₅₀. В

некоторых вариантах выполнения эффективное количество является таким, что при нём обеспечивается высокий терапевтический индекс. В других вариантах выполнения дозировка находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает в себя ED_{50} при низкой или отсутствующей токсичности. Дозировка может изменяться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и пути введения.

Более конкретно, соотношения концентрации и биологического эффекта, наблюдаемые по отношению к соединению с формулой (I) или его форме указывают на целевую концентрацию в плазме, находящуюся в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены в дозах, изменяющихся, например, не ограничиваясь, от 0,1 нг до 10,000 мг, в зависимости от пути введения в однократных, разделённых или непрерывных дозах для пациента весом от около 10 до около 100 кг (причём упомянутая доза может регулироваться для пациентов в пределах этого диапазона весов, в частности для детей весом менее 40 кг).

Точная дозировка будет определена специалистом в свете факторов, относящихся к субъекту. Дозировка и способ введения могут регулироваться для обеспечения достаточного содержания активного вещества или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть учтены, включают в себя тяжесть состояния при заболевании, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, вес, пол, диету, время суток и частоту введения, сочетания лекарственных средств, чувствительность реагирования, опыт других методов лечения и переносимость/восприимчивость к лечению. Длительно действующие фармацевтические композиции могут вводиться каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полураспада и скорость выведения определённой лекарственной формы.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут вводиться субъекту посредством любого способа введения лекарственного препарата, известного в данной области техники. Неограничивающие примеры включают в себя пероральные, глазные, ректальные, щёчные, топикальные,

назальные, подъязычные, чрескожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные (болюс и инфузия), интрацеребральные и лёгочные способы введения.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрены способы модулирования содержания НТТ (белка гентингина), содержащие этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. В конкретном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрены способы модулирования содержания НТТ, содержащие этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I) или его формой, которое модулирует экспрессию НТТ. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме животного, не являющегося человеком, или человека. В конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD, вызванной повтором CAG в гене *Htt*, то приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ, или находится в таком человеке. В другом варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD. В другом варианте выполнения человеческая клетка находится в человеке с HD. В одном варианте выполнения соединение является формой соединения с формулой (I).

В конкретном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрен способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, содержащий этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в животном, не являющемся человеком, или в человеке. В конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD, вызванной повтором CAG в гене *Htt*, вызванным потерей «нормальной» экспрессии и/или функции НТТ «дикого» типа, или находится в таком человеке. В другом варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD. В другом варианте выполнения

человеческая клетка находится в человеке с HD. В одном варианте выполнения соединение является формой соединения с формулой (I).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, содержащий этап, на котором вводят в модель HD на животном, не являющемся человеком, соединение с формулой (I) или его форму. В конкретном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из *Htt*, содержащий этап, на котором вводят в модель HD на животном, не являющемся человеком, соединение с формулой (I) или его форму. В конкретном варианте выполнения соединения является формой соединения с формулой (I).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания мутантного НТТ, содержащий этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. В конкретном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания мутантного НТТ, содержащий этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I), которое ингибирует транскрипцию мутантного НТТ (мРНК гентингтина) из гена *Htt*. В другом конкретном варианте выполнения в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания НТТ, содержащий этап, на котором приводят человеческую клетку в контакт с соединением с формулой (I), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в животном, не являющемся человеком, или в человеке. В конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD, вызванной повтором CAG в гене *Htt*, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ или находится в таком человеке. В другом варианте выполнения человеческая клетка взята у человека с HD. В другом варианте выполнения человеческая клетка находится в человеке с HD. В другом варианте выполнения соединения является формой соединения с формулой (I).

В определённых вариантах выполнения лечение или облегчение HD соединением с формулой (I) или его формой (в отдельности или в сочетании с дополнительным активным веществом) оказывает терапевтический эффект и/или полезный эффект. В конкретном варианте выполнения лечение HD соединением с формулой (I) или его формой (в отдельности или в сочетании с дополнительным активным веществом) приводит к одному, двум или более из следующих эффектов: (i) снижает или облегчает тяжесть HD; (ii) задерживает начало HD; (iii) сдерживает прогрессирование HD; (iv) снижает потребность в госпитализации субъекта; (v) снижает длительность госпитализации субъекта; (vi) повышает выживаемость субъекта; (vii) повышает качество жизни у субъекта; (viii) снижает число симптомов, ассоциированных с HD; (ix) снижает или облегчает тяжесть симптома(ов), ассоциированного(ых) с HD; (x) снижает длительность симптома, ассоциированного с HD; (xi) предотвращает рецидив симптома, ассоциированного с HD; (xii) сдерживает развитие или начало симптома HD; и/или (xiii) сдерживает прогрессирование симптома, ассоциированного с HD.

Метаболиты соединений

Также в объём настоящего описания включено применение продуктов метаболизма *in vivo* соединений, описанных в настоящем документе. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и тому подобного для вводимого соединения, главным образом вследствие процессов ферментации. Соответственно, настоящее описание включает в себя применение соединений, производимых процессом приведения соединения, описанного в настоящем документе, с тканью млекопитающего или с млекопитающим на период времени, достаточный для получения продукта его метаболизма.

Обычно такие продукты идентифицируются путём приготовления маркированного радиоизотопом изотополога (например, ^{14}C или ^3H) соединения, описанного в настоящем документе, введения маркированного радиоизотопом соединения в обнаружимой дозе (например, более около 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, выделения достаточного времени для прохождения обмена веществ (обычно от 30 секунд до около 30 часов), и идентификации процессов метаболического преобразования из мочи, желчи, крови или других биологических образцов. Продукты преобразования легко изолируются,

поскольку они являются «маркированными радиоизотопом» за счёт того, что они обогащены изотопом (другие изолируются посредством использования антител, способных к связыванию эпитопов, сохраняющихся в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, путём анализа MS или ЯМР. В общем случае, анализ метаболитов может быть осуществлён тем же способом, что и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области техники. Продукты преобразования, поскольку в ином случае они не обнаруживаются *The in vivo*, полезны в диагностических исследованиях для определения терапевтической дозировки соединений, описанных в настоящем документе, даже если они сами по себе не обладают биологической активностью.

Фармацевтические композиции

Варианты выполнения настоящего описания включают в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём, содержащее введение эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Вариант выполнения настоящего описания включает в себя применение фармацевтической композиции соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора, содержащего фармацевтическую композицию вещества с формулой (I) или его формы и инструкции по введению вещества для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нём.

В контексте настоящего документа термин «композиция» означает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который происходит, непосредственно или опосредованно, от сочетания указанных ингредиентов в указанных количествах.

Фармацевтическая композиция может иметь лекарственную форму для достижения физиологически совместимого уровня pH, в диапазоне pH от около 3 до pH около 11. В некоторых вариантах выполнения фармацевтическая композиция имеет лекарственную форму для достижения уровня pH от около pH 3 до около pH 7. В других вариантах выполнения фармацевтическая

композиция имеет лекарственную форму для достижения pH от около pH 5 до около pH 8.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательному веществу для введения с фармацевтическим действующим веществом, таким как соединения, описанные в настоящем документе. Термин относится к любому фармацевтическому вспомогательное веществу, который может быть введён без нежелательной токсичности. Фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество могут быть отчасти определены конкретной композицией, подлежащей введению, а также конкретным режимом введения и/или лекарственной формой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают в себя носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители и т.п. Соответственно, существует широкое разнообразие подходящих лекарственных форм фармацевтических композиций для непосредственных соединений, описанных в настоящем документе (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие вспомогательные вещества могут быть молекулами-носителями, которые включают в себя длинные, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры и неактивные антитела. Другие примерные вспомогательные вещества включают в себя антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатообразующие средства, такие как ЭДТК; углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как HPMS), стеариновая кислота; жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол; смачивающие или эмульгирующие вещества; вещества, буферизующие pH; и тому подобное. Липосомы также включены в определение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь любую лекарственную форму, подходящую для назначения, описанного в настоящем документе. Подходящие лекарственные формы для перорального введения, включают в себя твёрдые формы, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, в то время как подходящие вдыхаемые лекарственные формы для лёгочного введения включают в себя жидкости и порошки. Альтернативные лекарственные формы включают в себя сиропы, кремы, мази, таблетки и

лиофилизированные твёрдые формы, которые могут быть повторно растворены физиологически совместимым растворителем перед введением.

При назначении, например, для перорального применения могут быть приготовлены таблетки, троше, пастилки, водные или масляные растворы, безводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включая микроизмельчённые частицы или наночастицы), эмульсии, твёрдые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом изготовления фармацевтических композиций, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать одно или более средств, включая подслащивающие средства, ароматизирующие средства, окрашивающие средства и консервирующие средства для обеспечения приятного на вкус препарата.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для применения вместе с таблетками, включают в себя, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; средства улучшения распадаемости, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно-сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, такие как повидон, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть снабжены покрытием посредством известных методик, включая микрокапсуляцию для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения таким образом длительного действия в течение более долгого периода. Например, может быть использован замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, в отдельности или с воском.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например, с целлюлозой, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с безводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других вариантах выполнения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь лекарственную форму в виде

суспензий, содержащих соединение с формулой (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящими для изготовления суспензии. В других вариантах выполнения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь лекарственную форму в виде диспергируемых порошков и гранул, подходящих для изготовления суспензии путём добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для использования в связи с суспензиями, включают в себя суспендирующие средства, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, гуммиарабик, диспергирующие или смачивающие средства, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепочкой (например, гептадекаэтиленоксцетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, производным от жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); и загущающие средства, такие как карбомер, пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Также суспензии могут содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метиловый и/или n-пропиловый p-гидроксibenзоат; одно или более окрашивающих средств; одно или более ароматизирующих средств; и одно или более подслащивающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут быть в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя смолы натурального происхождения, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь; фосфатиды натурального происхождения, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры, производные жирных кислот; ангидриды гексита, такие как моноолеат сорбитана; и продукты конденсации этих неполных эфиров этиленоксидом, таким как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подслащивающие и ароматизирующие средства. Сиропы и эликсиры могут иметь лекарственную форму с подслащивающими средствами,

такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие лекарственные формы также могут содержать смягчающее средство, консервант, ароматизирующее или окрашивающее средство.

Кроме того, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная эмульсия или маслянистая суспензия. Такая эмульсия или суспензия может иметь лекарственную форму, известную в данной области техники, с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный инъекционный препарат также может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы – вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспензирующей среды могут быть использованы стерильные жирные масла. Для этой цели может быть использовано любое лёгкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, аналогичным образом при приготовлении инъекционных препаратов могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть по существу нерастворимыми в воде и ограниченно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителей и растительных масел, но в общем растворимыми в среднецепочечных жирных кислотах (например, в каприловых и каприновых кислотах) или триглицеридах и в пропилентглицоловых эфирах среднецепочечных жирных кислот. Таким образом, в настоящем описании предусмотрены соединения, которые были модифицированы замещениями или добавлениями химических или биохимических агентов, которые делают их более пригодными для введения (например, повышают растворимость, биоактивность, улучшают вкусовые качества, снижают неблагоприятные реакции и т.п.), например путём эстерификации, гликозилирования, пегилирования и т.п.

В некоторых вариантах выполнения соединение, описанное в настоящем документе, имеет лекарственную форму для перорального введения в композиции на липидной основе, подходящей для соединений с низкой

растворимостью. Лекарственные формы на липидной основе могут в общем повышать биодоступность таких соединений при пероральном введении. Таким образом, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать эффективное количество соединения с формулой (I) или его формы вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательное веществом, выбранным из среднецепочечных жирных кислот или их пропиленгликолевых эфиров (например, пропиленгликолевых эфиров съедобных жирных кислот, таких как каприловая и каприновая кислоты) и фармацевтически приемлемыми сурфактантами, такими как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80, соответственно) или гидрогенизированное касторовое масло полиоксил 40.

В других вариантах выполнения биодоступность низкорастворимых соединений может быть повышена с использованием методик оптимизации размера частиц, включая приготовление наночастиц или наносуспензий путём использования методик, известных специалистам в данной области техники. Формы соединений, присутствующие в таких препаратах, включают в себя аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных вариантах выполнения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одно или более средств повышения растворимости в воде, таких как циклодекстрины. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают в себя гидроксипропиловые, гидроксиэтиловые, глюкозиловые, мальтозиловые и мальтотриозиловые производные α -, β - и γ -циклодекстрина, и гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBC). В некоторых вариантах выполнения фармацевтическая композиция дополнительно содержит HPBC в диапазоне от около 0,1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 2,5% до около 10%. Количество используемого средства повышения растворимости может зависеть от количества соединения в композиции.

Приготовление соединений

Соединения, предусмотренные в настоящем документе, могут быть приготовлены специалистами в данной области техники, например, способами синтеза, представленными в публикации международной заявки № WO2014/028459 A1, опубликованной 20 февраля 2014 г., публикации международной заявки № WO2014/116845 A1, опубликованной 31 июля 2014 г., и публикации международной заявки № WO2015/017589 A1, опубликованной 5

января 2015 г., каждая из которых включена в настоящий документ путём ссылки.

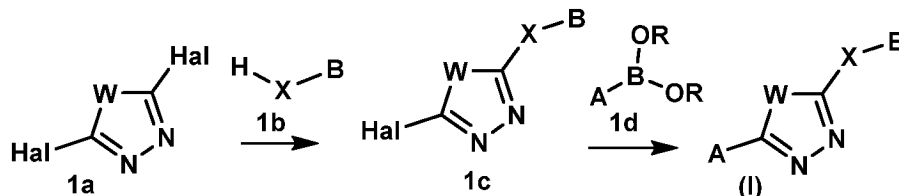
Общие схемы

Нижеследующие схемы реакции иллюстрируют способы получения соединений, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что специалист в данной области техники будет способен получить эти соединения аналогичными способами или способами, известными специалистам в данной области техники.

В общем случае, исходные компоненты и реагенты могут быть получены на рынке из различных источников, таких как коммерческие распространители, синтезированы в соответствии с методикой, известной специалистам в данной области техники, или приготовлены как описано в настоящем документе. Следует понимать, что в нижеследующем описании сочетания заместителей и/или переменные в показанных формулах допустимы только если их вклады приводят к устойчивым соединениям.

В общем случае, соединения с формулой (I), описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы, следуя общей процедуре по схеме 1.

Схема 1



Общая процедура для схемы 1

Исходные материалы для вышеуказанной реакции являются доступными на рынке или могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, раскрытыми в настоящем документе. В общем случае, соединения, описанные в настоящем документе, готовятся в вышеприведённой схеме 1 реакции следующим образом: галогенизированное соединение 1a (в котором Hal представляет собой галогеном, выбранным из брома или хлора) подвергают реакции с соединением 1b (при этом H является реакционноспособным атомом водорода в функциональной группе амина или спирта X, при этом X и B для соединения с формулой (I) являются такими, как описано в настоящем документе) с использованием смещения или опосредованной металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакция Бухвальда, для обеспечения промежуточного

соединения 1с. Соединение 1с переносится вперёд и реагирует с боронатной кислотой или боронатным эфиром соединением 1d (где В обозначает атом бора, R обозначает функциональную группу кислоты или эфира, или, если его используют совместно с бором, образует кольцевую систему, и А для соединения с формулой (I) соответствует описанному в настоящем документе) с использованием переходной опосредованной металлом реакции кросс-соединения, такой как реакция Судзуки, для обеспечения соединения с формулой (I).

Комплементарным образом, соединения с формулой (I) также могут быть синтезированы в обратном порядке, при этом боронатное соединение 1d сначала подвергается реакции с соединением 1a, а затем реакции промежуточного вещества с аминовым соединением 1b. Другие вариации, представляющие различные сочетания для замещения либо боронатного соединения 1d, либо аминового соединения 1b, либо их обоих в соединении 1a, подразумеваются включёнными в объём методик синтеза, описанных в настоящем документе.

Конкретные примеры

Для помощи в понимании настоящего изобретения приведены нижеследующие конкретные примеры. Эксперименты, относящиеся к этому описанию, конечно, не следует истолковывать как конкретно ограничивающие описание и такие варианты описания, известные в настоящее время или разработанные позднее, которые могут быть в пределах области знаний специалиста в данной области техники, считаются входящими в объём описания, описанного в настоящем документе и охарактеризованного в нижеприведённой формуле изобретения.

За исключением рабочих примеров, если не указано обратное, все числа, характеризующие количества материалов, реагентов, условия реакции, экспериментальные данные и так далее, используемые в описании и в формуле, следует понимать, как определяемые понятием «около». Соответственно, все такие числа представляют собой приблизительные значения, которые могут быть различными в зависимости от желаемых свойств, которые желательно получить посредством реакции или в результате замен экспериментальных условий. Таким образом, в пределах ожидаемого диапазона экспериментальной воспроизводимости термин «около» в контексте полученных данных относится к диапазону обеспеченных данных, которые

могут изменяться в соответствии со среднеквадратичным отклонением от среднего значения. Кроме того, для обеспечиваемых экспериментальных результатов полученные данные могут быть округлены в сторону увеличения или уменьшения для последовательного представления данных без потери важных чисел. По меньшей мере, и не в качестве попытки ограничения применения доктрины эквивалентов к объёму формулы, каждый численный параметр следует понимать в свете количества значащих цифр и обычных методик округления.

При том, что количественные диапазоны и параметры, характеризующие широкий объём данного описания, представляют собой приблизительные значения, численные значения, представленные в рабочих примерах, указаны настолько точно, насколько это возможно. Однако любому численному значению присущи определённые погрешности, обязательно вызываемые среднеквадратичным отклонением, обнаруживаемым при их соответствующих экспериментальных измерениях.

Колоночная система хроматографии, используемая для очистки продукта, представляла собой систему хроматографии марки ISCO CombiFlash™ (производитель Teledyne Isco).

Примеры синтеза

В настоящем описании приводятся большие подробности с обращением к нижеследующим неограниченным примерам, которые предложены для более полной иллюстрации описания, но которые не следует понимать, как ограничивающие его объём. Примеры иллюстрируют приготовление определённых соединений, описанных в настоящем документе и исследование этих соединений *in vitro* и/или *in vivo*. Специалистам в данной области техники будет понятно, что методики, описанные в этих примерах, представляют методики, описанные авторами изобретения как хорошо функционирующие при осуществлении описания, и которые как таковые составляют предпочтительные режимы его осуществления. Однако специалистам в данной области техники будет понятно в свете настоящего описания, что в конкретных способах, которые описаны, могут быть выполнены многочисленные изменения, и при этом всё же может быть получен подобный или аналогичный результат без выхода за рамки сущности и объёма описания.

Выше и на протяжении данного описания нижеследующие сокращения следует понимать, как имеющие следующие значения, если не указано иное:

Сокращение	Значение
AcOH или HOAc	уксусная кислота
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BnBr	бензилбромид
BnO или OBn	бензилокси
Boc	трет-бутоксикарбонил
Boc ₂ O или (Boc) ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
tBuXPhos-Pd-G3	[(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II) метансульфонат
Cbz	бензилоксикарбонил
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMB	2,4-диметоксибензил
DMSO	диметилсульфоксид
EA или EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
HCl	хлороводородная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч/hr/hrs/мин/с	час (ы) (ч, hr или hrs) /минута (ы) (мин/mins) /секунда (ы)
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	лития алюмогидрид
LC/MS, LCMS или LC-MS	жидкостно-хроматографическая масс-спектрометрия
LDA	лития диизопропиламид
LiHMDS	лития бис(триметилсилил) амид
Me ₄ tBu-XPhos	ди-трет-бутил (2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин
MeI	метилйодид
MeOH	метанол
Me ₂ NH или NHMe ₂	диметиламин
MS	масс-спектрометрия
N ₂	азот
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
NaHMDS	натрия бис(триметилсилил) амид
NBS	N-бромосукцинимид
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NMO	N-метилморфолин-N-оксид
NMP	N-метил-2-пирролидон
n-BuLi	n-бутил литий
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на углероде
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0)

Сокращение	Значение
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]
Pd(PPh ₃) ₄	дихлорпалладий(II)
Pin	пинакол
psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
S-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBDPSCl	трет-бутилдифенилхлорсилан
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TBSCl	трет-бутилдиметилсилила хлорид
<i>t</i> -BuOK	калия трет-бутоксид
TEA или NEt ₃	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидро-2H-пиранил
THPO или OTHP	тетрагидро-2H-пиран-2-ил-окси
TIPS-H или TIPSH	триизопропилсилан
TLC	тонкослойная хроматография
TMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидинил
TMPCl-LiCl	2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния хлорид-лития хлорид
TMSI	триметилсилила йодид
TMSOK	калия триметилсиланолат

Пример 1 (Соединение 411)

2-{6-[8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид

Этап 1: 3,6-Дибромпиридазин (133,7 мг, 0,56 ммоль), трет-бутил (1R,5S)-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (85 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) смешивали в 1 мл ACN и нагревали до 100 °C в течение 1 ч, пока LC-MS не показывало полный расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (от 0% до 30% MeOH), колонка: оксид кремния 4 г для получения трет-бутил (1S,5R)-3-[(6-бромпиридазин-3-ил)-метил-амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55 мг, выход 49,25%).

Этап 2: трет-Бутил 3-[(6-бромпиридазин-3-ил)-метил-амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (55 мг, 0,14 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (68,82 мг, 0,17 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10,34 мг, 0,01 ммоль), K₂CO₃ (57,98 мг, 0,42 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Дегазировали реакцию с N₂ в течение 15 мин и добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл) и нагревали реакцию до 90 °C в течение 16 ч. Охлаждали реакцию до комнатной температуры, разделяли между EtOAc и водой.

Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях вакуума, очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (от 0% до 80%), колонка: оксид кремния 4 г, для получения трет-бутил (1*S*,5*R*)-3-[[6-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиридазин-3-ил]-метил-амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (52 мг, 62%) в виде твёрдого вещества коричневатого цвета.

Этап 3: В раствор трет-бутил (1*S*,5*R*)-3-[[6-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиридазин-3-ил]-метил-амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (52 мг, 0,086 ммоль) в 1 мл смеси CH_2Cl_2 и 0,5 мл MeOH добавляли HCl (4 моль/л) в 1,4-диоксане (0,06 мл). Реакцию перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровывали, затем сушили в условиях вакуума для получения 2-[6-[8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил]-5-(1*H*-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида (15 мг, выход 42,25%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LC-MS: 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,37-9,51 (m, 1H), 8,87-8,96 (m, 1H), 8,31 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,74 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 4,80-4,92 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,30 (td, $J=12,6$, 2,8 Гц, 2H), 1,99-2,15 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 2H)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 1, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
412	LC-MS: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,24-9,34 (m, 1H), 9,09-9,21 (m, 1H), 8,30 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 2,17 (s, 4H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,94 (td, $J=12,6$, 2,5 Гц, 2H)
413	LC-MS: 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,34-9,49 (m, 1H), 8,43-8,56 (m, 1H), 8,30 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 5,77 (br s, 2H), 4,41-4,62 (m, 1H), 2,08 (dd, $J=11,7$, 2,8 Гц, 2H), 1,72 (td, $J=12,1$, 2,8 Гц, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,49 (s, 6H)

Соед.	Данные
415	LC-MS: 364 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,65 (spt, J=5,7 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=3,6, 2,8 Гц, 2H), 4,17-4,32 (m, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,11 (tt, J=11,2, 2,8 Гц, 2H) (3 водорода, соответствующие OH и NH, не наблюдаются)
433	LC-MS: 363 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,42 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,80 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,18 (td, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 4,11-4,16 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 4H), 2,32-2,35 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), (4 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)

Пример 2 (Соединение 416)

5-(5-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенол

Этап 1: 3-Метокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенила трифторметансульфонат (80 мг, 0,16 ммоль), (трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (59 мг, 0,19 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0,01 ммоль), K₂CO₃ (66 мг, 0,48 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Реакцию дегазировали N₂ в течение 15 минут и добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и нагревали реакцию до 90 °C в течение 16 ч. Охлаждали реакцию до комнатной температуры, разделяли между EtOAc и водой. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в условиях вакуума, затем очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (от 0% до 30% MeOH), колонка: оксид кремния 4 г для получения трет-бутил 4-(3-метокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (46 мг, 54%) в виде твёрдого вещества светло-коричневого цвета.

Этап 2: Раствор трет-бутил 4-(3-метокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (46 мг, 0,09 ммоль) в 2 мл сухого CH₂Cl₂ охлаждали в водно-ледяной ванне. Добавляли трибромид бора 1,0 М в CH₂Cl₂ (0,45 мл, 0,45 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали 2 мл MeOH, перемешивали в течение

30 минут, затем концентрировали и очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2,5% NH_4OH) (от 0% до 30% $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), колонка: оксид кремния 4 г, для получения трет-бутил 2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенола (20 мг, 55%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LC-MS: 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,74 (s, 1H), 12,63-12,71 (m, 1H), 8,20 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,36 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 4,90-5,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43-1,54 (m, 2H), 1,15-1,43 (m, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 2, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
414	LC-MS: 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,84 (s, 1H), 8,10-8,29 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,08-7,19 (m, 2H), 4,87-5,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
418	LC-MS: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,89 (s, 1H), 12,29-12,48 (m, 1H), 8,41 (dd, $J=8,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=9,1, 1,3$ Гц, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 5,61-5,70 (m, 1H), 2,25 (br s., 6H), 2,09 (dd, $J=11,8, 3,9$ Гц, 2H), 1,25-1,33 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
451	LC-MS: 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,00 (s, 1H), 12,59-12,80 (m, 1H), 8,42 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 5,55-5,78 (m, 1H), 2,39 (br s., 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается unobserved)

Пример 3 (Соединение 419)

2-{6-[Метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)фенола дигидрохлорид

Этап 1: 3-Метокси-4-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)фенила трифторметансульфонат (335 мг, 0,67

ммоль), 4-нитро-1H-пиразол (340 мг, 4,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67 мг, 0,07 ммоль), $\text{Me}_4\text{tBu-XPhos}$ (35 мг, 0,07 ммоль), K_3PO_4 (368 мг, 1,73 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Реакцию дегазировали N_2 в течение 15 минут и добавляли диоксан (8 мл), и нагревали реакцию до 90 °C в течение 16 ч. Охлаждали реакцию до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали, очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (от 0% до 30% MeOH), колонка: оксид кремния 12 г, для получения 6-(2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (202 мг, 65%).

LC-MS: 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,81-9,85 (m, 1H), 8,61 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=8,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 5,08-5,26 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,59-1,75 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)

Этап 2: 6-(2-Метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (150 мг, 0,32 ммоль), бензолтиол (33 мкл, 0,32 ммоль) и K_2CO_3 (44 мг, 0,32 ммоль) смешивали в пробирке для проведения реакций под действием микроволнового излучения. Реакцию дегазировали N_2 в течение 15 минут и добавляли сухой NMP (1,5 мл). Реакцию нагревали в микроволновой печи Biotage при 190 °C в течение 20 минут, затем растворяли 10 мл EtOAc и промывали водой и рассолом. Продукт сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях вакуума, затем очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (от 0% до 30% MeOH), колонка: оксид кремния 4 г, для получения 2-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенола (60 мг, 42%) в виде твёрдого вещества коричневого цвета.

LC-MS: 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,77 (s, 1H), 8,68 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=8,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,03-5,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 3, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
417	LC-MS: 394 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 13,49 (br s, 1H), 8,49 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,79-7,92 (m, 1H), 7,43 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,61-5,71 (m, 1H), 2,09 (dd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
421	LC-MS: 409 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,31 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 5,77 (tt, J=11,2, 4,1 Гц, 1H), 2,28 (dd, J=12,3, 4,2 Гц, 2H), 1,49 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), (4 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)
423	LC-MS: 439 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 9,71 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,58 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,67-5,73 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)

Пример 4 (Соединение 424)

5-(1H-Пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенола тригидрохлорид

Этап 1: 3-Бром-6-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиридазин (100 мг, 0,24 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бороновую кислоту (66 мг, 0,29 ммоль), PddppfCl₂ (8 мг, 0,012 ммоль), K₂CO₃ (99 мг, 0,72 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Реакцию дегазировали N₂ в течение 15 минут и добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и нагревали реакцию до 90 °C в течение 16 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Органические слои сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали в условиях вакуума, и очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (от 0% до 20% MeOH), колонка: оксид кремния 4 г, для получения 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(6-(1,2,3,6-

тетрагидропиридин-4-ил) пиридазин-3-ил) фенола (102 мг, 82%) в виде твёрдого вещества грязно-белого цвета.

Этап 2: Раствор 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)фенола (102 мг, 0,196 ммоль) в 2 мл сухого CH_2Cl_2 охлаждали на водно-ледяной ванне. Добавляли трибромид бора 1,0 М в CH_2Cl_2 (0,98 mL, 0,98 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали 2 мл MeOH, перемешивали в течение 30 минут, затем концентрировали и очищали с использованием подготовительной ВЭЖХ для получения 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)фенола (41 мг, 66%) в виде твёрдого вещества грязно-белого цвета.

LC-MS: 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,19 (br s, 2H), 8,54 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,22, (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 4, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
422	LC-MS: 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,06 (br s, 1H), 8,56 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
425	LC-MS: 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,94 (br s, 1H), 8,56 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,08-3,14 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
429	LC-MS: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 1,79 - 1,89 (m, 1H) 1,98 - 2,11 (m, 1H) 2,11 - 2,33 (m, 2H) 2,65 - 2,80 (m, 1H) 3,09 - 3,21 (m, 1H) 4,02 - 4,16 (m, 2H) 7,02 - 7,14 (m, 1H) 7,24 (s, 2H) 7,85 - 7,97 (m, 1H) 8,04 (d, $J=9,46$ Гц, 3H) 8,33 (d, $J=9,46$ Гц, 1H)

Пример 5 (Соединение 427)

2-[6-(Пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола
тетрагидрохлорид

Этап 1: 3,6-Дибромпиридазин (500 мг, 2,1 ммоль), 4-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (970 мг, 2,52 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (77 мг, 0,11 ммоль), K₂CO₃ (870 мг, 6,3 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Реакцию дегазировали N₂ в течение 15 минут и добавляли диоксан (8 мл) и воду (1 мл), и нагревали реакцию до 90 °C в течение 16 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разделяли между EtOAc и водой. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в условиях вакуума, очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом гексанов/EtOAc (от 0% до 40% EtOAc), колонка: оксид кремния 4 г, для получения 3-бром-6-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиридазина (690 мг, 79%) в виде твёрдого вещества в форме хлопьев грязно-белого цвета.

Этап 2: 3-Бром-6-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)phenyl)пиридазин (50 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (36 мг, 0,18 ммоль), калия t-бутоксид (41 мг, 0,36 ммоль), tBuXPhos-Pd-G3 (10 мг, 0,012 ммоль) смешивали в пробирке Шленка. Реакцию дегазировали Ar, затем добавляли сухой THF (2 мл), и нагревали реакцию до 80 °C в течение 12 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между EtOAc и водой. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в условиях вакуума, и очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (от 0% до 15% MeOH), колонка: оксид кремния 4 г, для получения трет-бутил 4-((6-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиридазин-3-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 70%) в виде твёрдого вещества коричневатого цвета.

Этап 3: Раствор 4-((6-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиридазин-3-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,084 ммоль) в 2 мл сухого CH₂Cl₂ охлаждали в водно-ледяной ванне. Добавляли трибромид бора 1,0 M в CH₂Cl₂ (0,42 mL, 0,42 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали 2 мл MeOH, перемешивали в течение 30 минут,

затем концентрировали и очищали с использованием подготовительной ВЭЖХ для получения 2-(6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пирахол-4-ил)фенола (21 мг, 73%) в виде твёрдого вещества желтоватого цвета.

LC-MS: 377 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,95 (s, 2H), 8,25 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 4H), 3,01-3,08 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 1,79 (q, J=9,2 Гц, 2H)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 5, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
426	LC-MS: 351 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9-22-9,28 (m, 2H), 8,34 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 78,5-7,89 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 4,67-4,75 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,21 (q, J=10,2 Гц, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H)
432	LC-MS: 338 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,72 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,41-8,54 (m, 2H), 7,91-8,08 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51 (квинт, J=2,8 Гц, 1H), 3,30-3,46 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), (3 водорода, соответствующие OH и NH, не наблюдаются)
436	LC-MS: 366 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,17-9,30 (m, 1H), 8,81-8,95 (m, 1H), 8,49 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 5,47 (spt, J=5,7 Гц, 1H), 3,31-3,52 (m, 2H), 2,41 (dd, J=12,9, 5,7 Hz, 2H), 1,68 (q, J=12,0 Гц, 2H), 1,34 (d, J=6,3 Гц, 6H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
439	LC-MS: 363 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,07 (s, 2H), 8,28 (d, J=10 Гц, 1H), 1,7 (s, 2H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 4H), 3,58-3,69 (m, 4H), 1,85-1,89 (m, 4H), (1 водород, соответствующий OH или NH, не наблюдается)
459	LC-MS: 349 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 10,53 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,28 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,65 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,53 (q, J=14 Гц, 2H), 3,64 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,52 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H)

Пример 6 (Соединение 430)

6-[2,3-Дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорид

Этап 1: В круглодонную колбу (RBF), снабжённую впуском для N₂, добавляли: 6-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3-амин (90 мг, 0,28 ммоль), 4-[2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (128,8 мг, 0,33 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (31,8 мг, 0,03 ммоль), Na₂CO₃ (87,43 мг, 0,83 ммоль). Реакцию дегазировали N₂ в течение 15 минут, затем добавляли диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакцию нагревали до 90 °C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, и разделяли между EtOAc и водой. Органические слои высушивали Na₂SO₄, концентрировали на роторном вакуумном испарителе и очищали с применением колоночной хроматографии: элюировали с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (от 0% до 30%), колонка: оксид кремния 4 г для получения 6-(2,3-Дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (88 мг, 63%) в виде твёрдого вещества серого цвета.

Этап 2: 6-[2,3-Дифтор-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3-амин (88 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и по капле добавляли 4M HCl в диоксане (90 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут до тех пор, пока LC-MS не показывала полный расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для получения соли 6-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида.

LC-MS: 427 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,21-9,33 (m, 1H), 8,27-8,43 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 5,01-5,14 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,10 (td, J=13,2, 1,6 Гц, 2H), 1,79 (dd, J=12,9, 4,1 Гц, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (s, 6H)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 6, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
426	LC-MS: 427 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,22-9,38 (m, 1H), 8,33-8,45 (m, 1H), 8,21 (d, J=1,9 Гц, 2H), 7,97 (dd, J=10,4, 2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=11,7, 6,6 Гц, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 5,09-5,16 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,09 (t, J=12,9 Гц, 2H), 1,78 (dd, J=12,9, 3,8 Гц, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,51 (s, 6H)
431	LC-MS: 414 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,24-9,35 (m, 1H), 8,43-8,58 (m, 1H), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,06 (dd, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=12,1, 6,5 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=11,5, 6,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,77 (tt, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,33 (dd, J=13,1, 3,9 Гц, 2H), 1,84 (dd, J=12,9, 11,3 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,52 (s, 6H)
435	LC-MS: 378 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,57-8,58 (m, 1H), 8,55 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,79 (tt, J=10,4, 4,4 Гц, 1H), 2,53 (dd, J=14,5, 4,5 Гц, 2H), 1,86-2,01 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,60 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих NH, не наблюдаются)
437	LC-MS: 396 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,28-9,44 (m, 1H), 8,47-8,61 (m, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,01 (dd, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=12,8, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,76 (tt, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,33 (dd, J=13,2, 3,9 Гц, 2H), 1,85 (dd, J=13,2, 10,1 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,53 (s, 6H)
440	LC-MS: 359 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ: ,06 (d, J=10,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=9,5, 6,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,58-6,76 (m, 2H), 5,11 (tt, J=12,0, 4,1 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,73 (dd, J=12,9, 3,5 Гц, 2H), 1,63 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), (1 водород, соответствующий NH, не наблюдается)
441	LC-MS: 364 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,33 (d, J=6,62 Гц, 6H) 1,65 (q, J=12,40 Гц, 2H) 2,42 (d, J=12,61 Гц, 2H) 3,38 - 3,50 (m, 2H) 5,48 (s, 1H) 6,51 - 6,63 (m, 1H) 7,42 - 7,57 (m, 3H) 7,80 (d, J=1,58 Гц, 1H) 8,09 (d, J=8,83 Гц, 1H) 8,50 (d, J=9,46 Гц, 1H) 8,61 (d, J=2,52 Гц, 1H) 8,76 (br s., 1H) 9,12 (br s., 1H) 13,18 (s, 1H)

Соед.	Данные
442	LC-MS: 379 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,42 (s, 1H), 8,28 (dd, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,03-5,17 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), (1 водород, соответствующий NH, не наблюдается)
443	LC-MS: 366 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,35 (s, 1H), 8,31 (dd, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,75 (dt, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,81 (tt, J=11,2, 4,1 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,28 (dd, J=12,6, 4,1 Гц, 2H), 1,48 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), (1 водород, соответствующий NH, не наблюдается)
445	LC-MS: 379 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ: 8,52 (dt, J=7,0, 1,1 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J=9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,89 (td, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 5,22 (tt, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,67 (dd, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,56 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,18 (s, 6H), (1 водород, соответствующий NH, не наблюдается)
446	LC-MS: 352 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ: 9,14 (dd, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (t, J=0,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,63 (dt, J=9,5, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,34 (tt, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 1,67 (dd, J=12,3, 3,8 Гц, 2H), 1,55 (t, J=12,1 Гц, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), (1 водород, соответствующий NH, не наблюдается)
447	LC-MS: 394 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ: 8,47 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=2,4, 1,7 Гц, 1H), 5,85 (tt, J=11,3, 4,1 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=12,1, 3,9 Гц, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)
452	LC-MS: 409 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ: 7,59 (dd, J=8,5, 6,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,31 (dd, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,15 (td, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,23 (tt, J=12,3, 2,8 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,65 (dd, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,51 (t, J=12,1 Гц, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих NH, не наблюдаются)

Соед.	Данные
455	LC-MS: 344 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,17 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,71 (tt, J=11,0, 3,8 Гц, 1H), 2,23 (dd, J=12,6, 4,1 Гц, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), (3 водорода, соответствующих OH и NH, не наблюдаются)
456	LC-MS: 425 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 9,23-9,39 (m, 1H), 8,39-8,52 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,00-8,08 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,13 (t, J=12,9 Гц, 2H), 1,81 (dd, J=12,9, 3,5 Гц, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,52 (s, 6H)
458	LC-MS: 414 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,70-9,36 (m, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,85 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 5,59-5,68 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), (2 водорода, соответствующих NH, не наблюдаются)

Пример 7 (Соединение 434)

6-[2-Метокси-6-(1H-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин гидрохлорид

6-(2-Метокси-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин (6 мг) растворяли в 1 4N HCl/диоксана, и перемешивали полученную смесь в РТ в течение 20 минут. Смесь испаряли и растирали с эфиром для получения 6-(2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин 4 мг, 75%).

LC-MS: 422 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,42 - 8,47 (m, 1H), 8,33 - 8,42 (m, 2 H), 8,09 - 8,17 (m, 1H), 7,99 - 8,08 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94 - 2,15 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,57 (s, 6H)

Пример 8 (Соединение 460)

3-{6-[Метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил) пиридин-2-ола гидрохлорид

Этап 1: 6-Хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин (280 мг, 1,0 ммоль) растворяли в 10 мл смеси диоксана и воды (4:1). В раствор добавляли карбонат натрия (190 мг, 3 экв.), (6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (190 мг, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (70 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, затем вводили в колонку и очищали с применением DCM/MeOH для получения

(133 мг, 55%) 6-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин.

LC-MS: 390 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,25 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9,77 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,11 (d, J=9,77 Гц, 1H), 5,00 – 5,24 (m, 1H), 3,93 (s, 3 H), 2,87 – 2,96 (m, 3H), 1,40 – 1,57 (m, 4H), 1,21 – 1,29 (m, 7H), 1,10 (br s, 6H)

Step 2: 6-(6-Хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (90 мг) растворяли в смеси диоксана и воды (4:1, 5 мл). Добавляли в раствор карбонат натрия (100 мг, 3 экв.), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (70 мг, 1,1 экв.) и Pd(Ph₃P)₄ (27 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, затем очищали с применением колоночной хроматографии с применением DCM/MeOH для получения 80 мг (68%) 6-(2-метокси-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин.

Этап 3: 6-(2-Метокси-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (45 мг) растворяли в 4 мл 4N HCl/диоксана, и нагревали полученную смесь в течение 2 часов при 60 °С. Полученную смесь испаряли и растирали с эфиром для получения 3-(6-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиридазин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола (24 мг, 61%).

LC-MS: 408 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,62 – 8,69 (m, 1H), 8,55 – 8,61 (m, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,95 – 8,06 (m, 1H), 7,04 – 7,14 (m, 1H), 5,02 – 5,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,03 (s, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 6H)

С применением процедуры, описанной в вышеприведённом Примере 8, могут быть приготовлены дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путём замены надлежащих исходных материалов, реагентов и условий реакции, получая такие соединения, как выбранные из:

Соед.	Данные
461	LC-MS: 395 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,46 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,33-8,42 (m, 1H), 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,10-8,23 (m, 1H), 7,20 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,84 (tt, J=10,4, 3,8 Гц, 1H), 2,49 (dd, J=13,9, 4,1 Гц, 2H), 1,86 (dd, J=13,9, 10,4 Гц, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,56 (s, 6H), (3 водорода, соответствующие OH и NH, не наблюдаются)

Биологические примеры

Нижеследующие биологические примеры *in vitro* демонстрируют применимость соединений по настоящему описанию для лечения болезни Хантингтона.

Для более подробного описания и помощи в понимании настоящего описания следующие неограничивающие биологические примеры представлены для более полной иллюстрации объёма описания, и они не должны трактоваться как определенным образом ограничивающие его объём. Те вариации настоящего описания, которые могут быть известны в настоящее время или разработаны позднее, и определение которых будет в пределах компетенции специалиста в данной области техники, считаются входящими в объём настоящего описания и заявлены в нижеприведённой формуле изобретения.

Пример 1

Разработка и проверка исследования Meso Scale Discovery (MSD) для количественного определения мутантного и общего белка гентингтина (НТТ) – анализ наилучшей пары для обнаружения эндогенного НТТ

Для идентификации перорально биодоступных коротких молекул, полезных для снижения НТТ, необходимы высокопроизводительные способы ELISA для обнаружения и измерения как общего НТТ («дикого» типа и мутантного) (tНТТ) и мутантного НТТ (mНТТ) в клетках и тканях от пациентов с HD и из моделей на животных. Способ, описанный в настоящем документе, обеспечивает достаточно высокопроизводительное белковое измерение уровней tНТТ и mНТТ в клетках и тканях от пациентов с HD и из моделей HD на животных. Способ ELISA, описанный в настоящем документе, обеспечивает возможность проверки молекул на способность снижать уровень НТТ и идентификации и оптимизации коротких молекул для применения при лечении HD.

Для определения сочетания антител, которые обнаруживают НТТ («дикого» типа и мутантный) в чувствительном, высокопроизводительном формате было проверено множество доступных на рынке антител (Таблица 1) в сочетаниях для захвата/обнаружения.

Протокол анализа наилучшей пары для сравнения антител при обнаружении общего и мутантного НТТ в клетках

1. Клетки культивировали в 96-луночном планшете, совместимом с клеточными культурами.
2. Среду удаляли, и добавляли в лунки 50–100 мкл лизисного буфера на лунку (состав описан ниже) для получения «клеточного лизата». Планшет помещали на виброцентрифугу при 4° С на 30 минут, затем хранили при -20° С.
3. Готовили растворитель с захватными антителами путём разведения захватных антител в PBS для стандартных планшетов, как описано в конфигурации планшета, затем добавляли по 30 мкл растворителя с захватными антителами на каждую лунку. Планшет изолировали и инкубировали при 4° С в течение ночи.
4. Планшет трёхкратно промывали 200 мкл промывочного буфера. Добавляли блокирующий буфер (150 мкл на лунку), затем планшет изолировали и инкубировали в виброцентрифуге для планшетов в течение 3–4 часов при комнатной температуре (КТ).
5. Блокирующий буфер декантировали, и трёхкратно промывали планшет 200 мкл промывочного буфера. Затем добавляли клеточный лизат (25 мкл на лунку). Планшет изолировали и инкубировали при 4° С в течение ночи.
6. Растворитель с первыми антителами для обнаружения готовили путём разведения первых антител для обнаружения для образования пар в растворителе с антителами для анализа. Планшет трёхкратно промывали 200 мкл промывочного буфера, затем добавляли 25 мкл растворителя с первыми антителами для обнаружения на лунку. Планшет изолировали и инкубировали в виброцентрифуге для планшетов в течение 1 часа при КТ.
7. Растворитель со вторыми антителами для обнаружения готовили путём разведения вторых антител для обнаружения для образования пар в растворителе с антителами для анализа. Планшет трёхкратно промывали 200 мкл промывочного буфера, затем добавляли 25 мкл растворителя со вторыми антителами для обнаружения на лунку. Планшет изолировали и инкубировали в виброцентрифуге для планшетов в течение 1 часа при КТ.
8. Буфер для считывания растворяли четырёхкратно. Планшет трёхкратно промывали 200 мкл промывочного буфера, затем добавляли 150 мкл буфера для считывания на лунку. Непосредственно после этого планшет считывали.

Различные доступные на рынке антитела, исследованные при анализе на наилучшую пару, обеспечивающие различные сочетания захвата/обнаружения, показаны в Таблице 1. Пары антител захвата/обнаружения, оценка которых была проведена, показаны в Таблице 2. Две пары антител, которые показали наибольшее распределение (более высокое отношение сигнала к шуму) были выбраны для обнаружения НТТ, удлинённого полиглутамином (mНТТ), и общего НТТ у человека.

Таблица 1

Вид	ID	Эпитоп антитела
моноклональное мышь	MAV2166	Фрагмент гентингтина из aa 181-810 в качестве белка слияния
моноклональное крысы	MAV2174	Белок слияния гентингтин 549-679, в слиянии с глутатион-S-трансферазой
моноклональное мышь	MAV5374	Белок слияния GST из первых 256 аминокислот из гентингтина человека с удалением полиглутаминового тракта
поликлональное козы	sc-8767	Пептидное картирование около N-конца гентингтина человеческого происхождения (N18)
моноклональное мышь	P1874	Человеческий гентингтин с GST (N-конечный фрагмент из 171 аминокислоты, содержащий 65Q)
моноклональное мышь	MAV1574	Гомополимерное глутаминовое удлинение
моноклональное кролика	#5656S	Синтезированный пептид, соответствующий остаткам вокруг Pro1220 белка человеческого гентингтина
моноклональное мышь	MW1	DRPLA-19Q

Таблица 2

Пара	НТТ MSD	ID	Отношение сигнала к шуму
Захват/Обнаружение	Общий	MAV2166/MAV2174	95
Захват/Обнаружение	Общий	MAV2166/sc-8767	6
Захват/Обнаружение	Общий	sc-8767/#5656	5
Захват/Обнаружение	Общий	MAV2166/#5656S	483
Захват/Обнаружение	Мутантный	MAV5374/#5656S	8
Захват/Обнаружение	Мутантный	MAV1574/#5656S	25
Захват/Обнаружение	Мутантный	P1874/#5656S	20
Захват/Обнаружение	Мутантный	MW1/#5656S	45

Характеристики наилучшей пары для пар антител для захвата/обнаружения представляют собой те сочетания, которые дают минимальный фоновый шум и максимальный сигнал. Такие высокочувствительные исследования ELISA будут полезны для обнаружения НТТ в контексте исследования лекарственных средств в отношении средств контроля (короткие и длинные молекулы и средства генной терапии) и для применения при обнаружении НТТ в качестве биомаркера в клинических исследованиях. Такие пары антител захвата/обнаружения для количественного определения общего НТТ выбраны из MAB2166/MAB2174 и MAB2166/#5656S. Такие пары антител захвата/обнаружения для количественного определения мутантного НТТ выбраны из MAB1574/#5656S, P1874/#5656S и MW1/#5656S. Пара антител для mНТТ (MW1/#5656S) и другая пара для общего НТТ (MAB2166/#5656S) из этого анализа были далее оптимизированы и проверены для обеспечения высокопроизводительных методик анализа, которые позволяли обнаруживать НТТ в фибробластах и лимфоцитах пациентов.

Исследование на эндогенный белок гентингтин, применяемое в Примере 2, было разработано с применением антител наилучшей пары, идентифицированных в Таблице 2, что обеспечило высокочувствительные, высокопроизводительные исследования для обнаружения удлинённого полиглютамином НТТ (mНТТ) и общего НТТ у человека во множестве клеточных систем. Платформа, используемая для данного анализа, представляет собой платформу электрохемилюминесцентного анализа Meso Scale Discovery (MSD) на основе ELISA.

Пример 2

Анализ на эндогенный белок гентингтин

96-луночные или 384-луночные планшеты Meso Scale Discovery (MSD) на ночь покрывали при 4°C MW1 (удлинённым полиглютамином) или моноклональным антителом MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты трёхкратно промывали 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (100 мкл блокирующего буфера; 5% BSA в PBS) в течение 4–5 часов при комнатной температуре с обработкой на виброцентрифуге, а затем трёхкратно промывали промывочным буфером.

Пробы (25 мкл) переносили на покрытый антителами планшет MSD и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов планшет трёхкратно промывали промывочным буфером, и добавляли 25 мкл #5656S (клеточное сигнальное; моноклональное кролика) вторичного антитела

(разведённого до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) в каждую лунку и инкубировали с вибрацией в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации со вторичным антителом лунки промывали промывочным буфером, после чего добавляли в каждую лунку 25 мкл вторичного анти-кроличьего антитела козы SULFO TAG для обнаружения (необходимый аспект системы MSD) (разведённого до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере), и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После трёхкратного промывания промывочным буфером добавляли в каждую пустую лунку 150 мкл буфера Т для считывания с сурфактантом (MSD), и формировали изображение планшета посредством устройства формирования изображения SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями производителя, предусмотренными для 96- или 384-луночных планшетов. Итоговые значения IC_{50} (мкМ) для исследованных соединений показаны в Таблице 3.

Как показано в Таблице 3, исследованные соединения, описанные в настоящем документе, имели следующие значения IC_{50} – значение IC_{50} между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ указано одной звёздочкой (*), значение IC_{50} между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ указано двумя звёздочками (**), значение IC_{50} между $> 0,5$ мкМ и ≤ 1 мкМ указано тремя звёздочками (***), значение IC_{50} между $> 0,1$ мкМ и $\leq 0,5$ мкМ указано четырьмя звёздочками (****), и значение $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ указано пятью звёздочками (*****).

Таблица 3

Соед.	IC_{50}	Соед.	IC_{50}	Соед.	IC_{50}
16	*	413	*****	441	*
26	****	414	*****	442	*
31	****	415	*****	443	*
460	*	416	*****	444	*
39	*	417	*****	445	*
44	*****	418	*****	446	*
46	*****	419	*****	447	*
47	****	420	*****	448	*
48	*****	421	*****	449	*
51	*****	422	*****	450	*
63	*****	423	*****	451	*
64	*****	424	****	451	*
170	*****	425	****	452	*
176	*****	426	****	454	*
200	*****	427	****	455	*

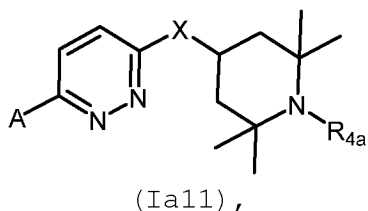
Соед.	IC ₅₀	Соед.	IC ₅₀	Соед.	IC ₅₀
207	****	428	****	456	*
212	*****	429	****	456	*
218	*****	430	****	456	*
258	****	431	****	457	*
307	****	432	****	458	*
315	*****	433	****	459	*
318	*****	434	***	460	*
348	*****	435	***	461	*
350	*****	436	***	462	*
352	****	437	**	463	*
393	*****	438	**	464	*
411	*****	439	**	465	*
412	*****	440	*		

Безотносительно к тому, указан ли документ, ссылка на который приведена в настоящем документе, конкретно и в отдельности как включённый в настоящий документ путём ссылки, все документы, на которые приведена ссылка в настоящем документе, включены в настоящую заявку путём ссылки для любых и всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный источник был полностью приведён в настоящем документе.

Теперь, после полного описания объекта формулы изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что он может быть реализован в пределах широкого диапазона эквивалентов без влияния на объём объекта изобретения или вариантов выполнения, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что прилагаемую формулу изобретения следует интерпретировать как включающую в себя все такие эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (Ia11):



или его форма, где

(при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

A выбран из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила или фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причём каждый из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причем, когда A представляет собой фенил, R_{1a} не является хлором или пиразолилом;

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, amino, C₁₋₄алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из O, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из нитро или C₁₋₄алкила;

R_{4a} представляет собой C₁₋₄алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или гидроксил-C₁₋₄алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

2. Соединение по п.1 или его форма, **отличающееся тем, что** (при наличии):

R_{1a} выбран из фтора, хлора, гидроксила, метила, дифторметила, amino, метокси, 1H-пиразолила или 1H-имидазол-1-ила,

причем 1H-пиразолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a} ;

R_{3a} выбран из нитро или метила;

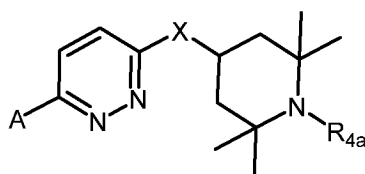
R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

3. Соединение по п.1 или его форма, **отличающееся тем, что** А выбран из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила и фенокси.

4. Соединение по п.1 или его форма, **отличающееся тем, что**, когда А представляет собой фенил, R_{1a} не является гидроксилом.

5. Соединение Формулы (Ia11):



(Ia11),

или его форма, где (при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

A выбран из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила или фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a} ,

причём каждый из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a} ,

причем, когда А представляет собой фенил, R_{1a} не является гидроксиллом;

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, амино, C₁₋₄алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из O, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из нитро или C₁₋₄алкила;

R_{4a} представляет собой C₁₋₄алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или гидроксил-C₁₋₄алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

6. Соединение по п.5 или его форма, **отличающееся тем, что** А выбран из тифенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила и фенокси.

7. Соединение по п.5 или его форма, **отличающееся тем, что** (при наличии) :

R_{1a} выбран из фтора, хлора, гидроксила, метила, дифторметила, амино, метокси, 1Н-пиразолила или 1Н-имидазол-1-ила,

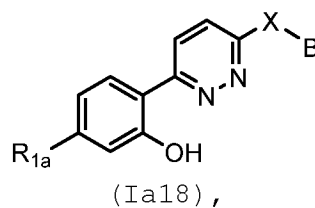
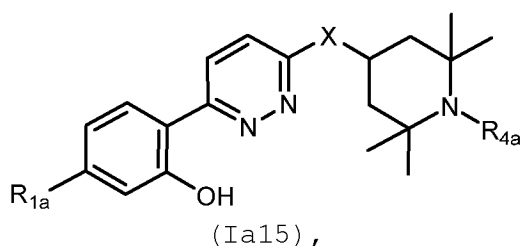
причем 1Н-пиразолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из нитро или метила;

R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

8. Соединение, выбранное из соединения Формулы (Ia15) и Формулы (Ia18) :



или его формы, где (при наличии),

X выбран из O, NR_{5a} или связи;

B выбран из 1H-пиразолила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло-[3.2.1]окт-2-енила, 2,6-дiazаспиро-[3.4]октила или 2,7-дiazаспиро[3.5]нонила, каждый из которых необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{4a};

R_{1a} выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, amino, C₁₋₄алкокси или гетероарила,

причем гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический радикал с кольцевой структурой из атомов углерода, имеющий один или более гетероатомов, выбранных из O, S, и N, необязательно замещённый 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

причем R_{1a} не является хлором или пиразолом;

R_{3a} выбран из нитро или C₁₋₄алкила;

R_{4a} представляет собой C₁₋₄алкил; и

R_{5a} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или гидроксил-C₁₋₄алкил;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

9. Соединение по п.8 или его форма, **отличающееся тем, что** (при наличии) :

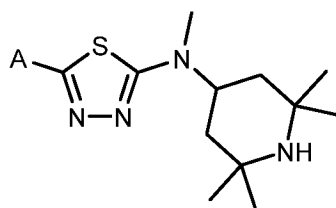
R_{1a} выбран из фтора, гидроксила, метила, дифторметила, амино, метокси или 1H-имидазол-1-ила,

R_{3a} выбран из нитро или метила;

R_{4a} представляет собой метил или этил; и

R_{5a} представляет собой водород или метил.

10. Соединение Формулы (Ib1):



(Ib1)

или его формы, где (при наличии),

A выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила и фенокси,

причём каждый из фенила и фенокси необязательно замещён 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причём каждый из тиофенила, индазолила, пиридинила, пиримидинила необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{1a},

причем:

когда A представляет собой фенил, он не замещен хлором, фтором, гидроксилем, метокси, имидазолилом, пиразолилом, пиридилином или тиазолилом; и

когда A представляет собой пиридилил, он не замещен фтором и пиразолилом;

R_{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, гало-C₁₋₄алкила, амино, C₁₋₄алкокси и гетероарила,

причем гетероарил представляет собой насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 элементов-гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S, необязательно замещённую 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a};

R_{3a} выбран из группы, состоящей из нитро или C₁₋₄алкила;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

11. Соединение по п.10 или его форма, **отличающееся тем, что** (при наличии) :

R_{1a} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, гидроксила, метила, диформетила, amino, метокси, 1H-пиразолила и 1H-имидазол-1-ила,

причем 1H-пиразолил необязательно замещён 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R_{3a}; и

R_{3a} выбран из группы, состоящей из нитро и метила.

12. Соединение или его форма, выбранные из группы, состоящей из:

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин и

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

13. Соединение или его форма, выбранные из группы, состоящей из:

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

- 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенола,
- 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-[6-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенола,
- 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,
- 5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил) фенола,
- 6-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,
- 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил] фенола,
- 2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин,

- 2-[6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола
- 6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 3-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил) фенол,
- 3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 2-[6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил) фенола,
- 3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-1-ил) фенола,
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-2H-индазола,
- 3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,
- 6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-a]пиридина,
- 3-[2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,
- 3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,

6-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил} фенола,

3-[2-метокси-4-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин,

4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}бензол-1,3-диола,

6-[2-хлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

2-(1Н-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиримидин-5-амин,

3-[2,6-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин,

2-[6-(2,6-дiazаспиро[3.4]окт-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола,

6-(1Н-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиридин-2-ола,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин,

3-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин и

6-[2-(дифторметил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин;

при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из соли, гидрата, сольвата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и его таутомерной формы.

14. Соединение или его форма по п.13, выбранные из группы, состоящей из:

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

2-[6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенола,

5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенола,

6-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

5-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенола,

2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

- 3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 2-[6-(пиперидин-4-илокси) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,
- 2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола
- 6-[2-метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 3-[4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенол,
- 3-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил) пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил) фенола,
- 3-фтор-4-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино] пиридазин-3-ил} фенола,
- 2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-1-ил) фенола,
- N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 2-метил-5-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил}-2Н-индазола,
- 3-(4-хлор-2-метоксифенил)-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил) пиридазин-3-амин,
- 6-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазин-3-ил}имидазо[1,2-а]пиридина,
- 3-[2-метокси-4-(1Н-пиразол-1-ил) фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 3-[5-(1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,
- 3-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси] пиридазина,

3-[4-(1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

6-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

3-метокси-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}фенола,

3-[2-метокси-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}бензол-1,3-диола,

6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин,

2-(1H-пиразол-4-ил)-4-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиримидин-5-амин,

3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина,

2-[6-(2,6-диазаспиро[3.4]окт-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола,

6-(1H-пиразол-4-ил)-3-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}пиридин-2-ола,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)феноксид]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин,

3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина и

6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин.

15. Соединение по п.13 или его форма, причем соединение представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(метил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}фенола гидрохлорида,

2-[6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)фенола дигидрохлорида,

2-[6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорида,

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]фенола тригидрохлорида,

2-[6-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тригидрохлорида,

2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

2-[6-(пиперидин-4-иламино)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тетрагидрохлорида,

2-[6-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида,

3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорида,

2-{6-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида,

6-[2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида,

2-{6-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорида,

3-[2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-2-ил)пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола тетрагидрохлорида,

3-[5-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

3-[4-(1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида,

6-[2-хлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин тригидрохлорида,

3-[2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина тригидрохлорида,

3-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиридазин-3-ил}-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ола гидрохлорида,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорида,

N,2,2,6,6-пентаметил-N-{5-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-4-амин гидрохлорида,

3-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиридазина гидрохлорида и

6-[2-(дифторметил)-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин гидрохлорида.

16. Способ лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его формы по любому из пп. 1-14.

17. Способ по п.16, **отличающийся тем, что** эффективное количество соединения или его формы находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

18. Способ лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения, или его формы, по п. 15.

19. Способ по п.18, **отличающийся тем, что** эффективное количество соли соединения или его формы находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-14 или его форму, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
21. Фармацевтическая композиция по п.20, **отличающаяся тем что** соединение представляет собой соль соединения.
22. Фармацевтическая композиция, содержащая соль соединения по п.15 или его формы, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
23. Способ лечения или улучшения состояния при болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 20-22, **отличающийся тем, что** фармацевтическая композиция содержит эффективное количество указанного соединения или его формы.
24. Способ по п.23, **отличающийся тем, что** эффективное количество соединения или его формы в фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.