

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291594 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.10.11(22) Дата подачи заявки  
2020.11.25

(51) Int.Cl. C07C 233/80 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)  
C07C 237/40 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)  
C07C 311/21 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)  
C07D 213/40 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)  
C07D 237/20 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)  
C07D 307/16 (2006.01) A61K 31/4406 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/542 (2006.01)  
A61K 31/18 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/341 (2006.01)

(54) АРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ГАЛАКТОКЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ

(31) 19383036.1

(32) 2019.11.25

(33) EP

(86) PCT/IB2020/061156

(87) WO 2021/105906 2021.06.03

(71) Заявитель:  
ГЕЙН ТЕРАПЬЮТИКС СА (CH)

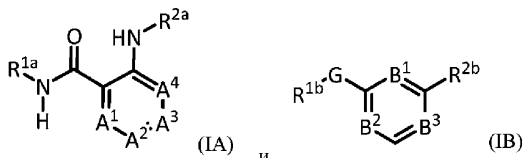
(72) Изобретатель:

Гарсия Кольасо Ана Мария, Куберо  
Хорда Елена, Барриль Алонсо Хавьер  
(ES), Беллотто Маноло (CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формул (IA) и (IB)



и их солям и сольватам, где  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$  и  $G$  имеют значения, указанные в описании, а также к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для лечения и/или профилактики, например, лизосомных болезней накопления, таких как болезнь Краббе, и  $\alpha$ -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона.

A1

202291594

202291594

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574548EA/019

### **АРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ГАЛАКТОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ**

#### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно Европейской патентной заявке No. EP19383031.1, поданной 25 ноября 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

#### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к арильным и гетероарильным соединениям, и к применению арильных и гетероарильных соединений для лечения и/или профилактики состояний, связанных с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, например, при лизосомных болезнях накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатиях. Настоящее изобретение также относится к применению арильных и гетероарильных соединений, описанных в настоящем документе, для лечения и/или профилактики заболеваний у пациента, таких как, например, болезнь Краббе, демиелинизирующие заболевания, заболевания, связанные с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточная лейкодистрофия, рассеянный склероз (РС), болезнь Паркинсона, периферическая нейропатия, прогрессирующий рассеянный склероз, расширение легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольная глаукома, деменция с тельцами Леви и множественная системная атрофия (MSA).

#### Предшествующий уровень техники

Болезнь Краббе, предположительно возникающая из-за дефицита фермента галактоцереброзидазы, является очень редкой лизосомной болезнью накопления. Известно, что состояние, связанное с галактоцереброзидазой, вызвано дефицитом фермента галактоцереброзидазы вследствие мутаций в гене.

Галактоцереброзидаза представляет собой фермент, который у человека кодируется геном *GALC* и удаляет галактозу из производных церамидов (галактоцереброзидов). Мутации в гене *GALC* связаны со многими лизосомными заболеваниями, такими как болезнь Краббе. Потеря функции фермента галактоцереброзидазы приводит к накоплению его непереваренных субстратов, наиболее токсичным из которых является сфинголипид психозин, и прогрессирующей демиелинизации центральной и периферической нервной системы. Предполагается также, что такие мутации в гене *GALC* связаны с  $\alpha$ -синуклеинопатиями, такими как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви. См., например, Marshall and Bongarzone, J. Neurosci. Res. 94(11):1328-1332 (2016); Scott-Hewitt et al., Neural Regeneration Research 13(3):393-401 (2018); Abdelkarim et al., Scientific Reports 8:12462 (2018); and Smith et al., ASN Neuro 3(4):213-222 (2011).

Болезнь Краббе (также известная как глобоидно-клеточная лейкодистрофия или

галактозилцерамидный липидоз) представляет собой редкую и часто смертельную лизосомную болезнь накопления, которая приводит к прогрессирующему поражению нервной системы. Болезнь Краббе связана с нарушением метаболизма сфинголипидов и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При рождении, младенцы с болезнью Краббе выглядят нормальными. Симптомы начинают появляться в возрасте от 3 до 6 месяцев с раздражительности, лихорадки, скованности в конечностях, судорог, трудностей при кормлении, рвоты и замедления умственного и моторного развития. Другие симптомы включают мышечную слабость, спастичность, глухоту, атрофию зрительного нерва, увеличение зрительного нерва, слепоту, паралич и затрудненность при глотании. Также может наблюдаться длительная потеря веса. Также встречаются ювенильные и взрослые формы болезни Краббе, которые имеют схожие симптомы, но медленнее прогрессируют. Болезнь Краббе вызывается мутациями в гене GALC, который расположен на хромосоме 14 (14q31), который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутации в гене GALC вызывают дефицит фермента галактозилцерамидазы. В редких случаях это может быть вызвано недостатком активного сапозина А (производного просапозина). Накопление неметаболизированных липидов неблагоприятно влияет на рост защитной миелиновой оболочки нерва (покрытие, которое изолирует многие нервы), что приводит к демиелинизации и тяжелой прогрессирующей дегенерации двигательных навыков.

Мутации в гене, кодирующем галактоцереброзидазу, также являются фактором риска развития синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона и болезнь диффузных телец Леви. Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное заболевание центральной нервной системы, связанное с гибелью дофаминсодержащих клеток в области среднего мозга. Болезнь диффузных телец Леви представляет собой деменцию, которую иногда путают с болезнью Альцгеймера.

Небольшие молекулы, способные аллостерически или конкурентно связываться с мутировавшим ферментом галактоцереброзидазой, тем самым стабилизируя фермент против деградации (шапероны), составляют важную терапевтическую мишень при состояниях, связанных с изменением активности галактоцереброзидазы. Связывая и стабилизируя мутантные белки, эти химические шапероны облегчают укладку белков и в конечном итоге увеличивают их транспорт в лизосомы. Улучшенный перенос мутантного белка из ER в лизосому приводит к уменьшению размера лизосомы и коррекции накопления. Эти шапероны могут также повышать устойчивость мутантных ферментов к деградации в лизосомах. См., например, Patniak et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012).

Неожиданно было обнаружено, что соединения формул (IA) и (IB) способны связываться с галактоцереброзидазой, тем самым стабилизируя фермент против денатурации.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение связано с открытием того, что арильные и гетероарильные

соединения, представленные формулами (IA), (IIA), (IB), (IIB) и (IIIB), способны связываться с галактоцереброзидазой (мутированной или нет) и, таким образом, могут быть использованы для лечения или профилактики, например, лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Краббе, или  $\alpha$ -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, или других состояний, связанных с изменением активности галактоцереброзидазы.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы (IA) или формулы (IB), или его соли, или сольвата, как описано в настоящем документе. Соединения, представленные формулами (IA) и (IIA), и формулами (IB), (IIB) и (IIIB), а также их соли и сольваты, в настоящем документе вместе именуются «соединения по изобретению» (каждое отдельно упоминается как «соединение по изобретению»).

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Краббе, у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики  $\alpha$ -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии. В другом аспекте фермент представляет собой галактоцереброзидазу или ее аналог. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров,

аминосахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество субстрат-редуцирующего агента для субстрат-редуцирующей терапии.

До настоящего времени не сообщалось о ряде соединений, полезных для лечения или профилактики по настоящему изобретению. Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к новым соединениям формул (IA), (IIA), (IB), (IB) и (IIIB), и их солям и сольватам. Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим эти новые соединения формул (IA), (IIA), (IB), (IB), и (IIIB), и их соли и сольваты, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IA) и их соли и сольваты, при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IIA) и их соли и сольваты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IIA) и их соли и сольваты, со следующими условиями: 1) когда  $A^1$  представляет собой N и  $R^{2a'}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^{a'}$ , тогда  $R^{a'}$  является отличным от  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; или 2) когда  $A^4$  представляет собой N, тогда  $R^{2a'}$  является отличным от  $-C(=O)R^{a'}$ .

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IB) и их соли и сольваты, при условии, что не более чем один из  $B^1$ ,  $B^2$  или  $B^3$  представляет собой N.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формул (IIIB) и (IIIB) и их соли и сольваты, при условии, что не более чем один из  $B^1$ ,  $B^2$  или  $B^3$  представляет собой N.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Краббе.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении  $\alpha$ -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с

галактозилфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA).

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

Другие аспекты и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания изобретения. Варианты осуществления и преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, подробно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

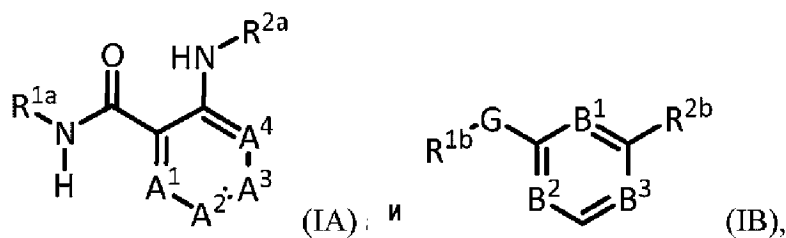
Следует понимать, что как вышеизложенное краткое описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают изобретение, которое заявлено формулой изобретения.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Один аспект настоящего изобретения основан на применении соединений по изобретению для связывания с мутированной галактоцереброзидазой. Принимая во внимание это свойство, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны для лечения или профилактики, например, болезни Краббе и других заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

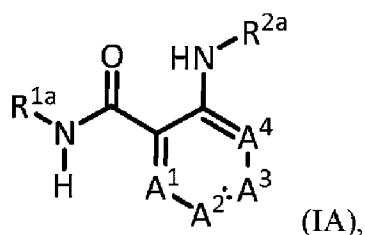
Соединения по изобретению, используемые в этом аспекте изобретения,

представляют собой соединения формулы (IA) и формулы (IA) и формулы (IB):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $G$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, указанные ниже.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и -CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где

указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

$\text{Ra}^a$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{6-10}$  арила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый  $\text{Rb}^a$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, как определено выше, где  $\text{R}^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^a$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{NHRa}^a$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^a$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{Ra}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил,



гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения, соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, как определено выше, где каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{1-4}$  алкокси и  $-CN$ .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой  $CH$ .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляет собой  $C(R^{3a})$  и те, которые не являются  $C(R^{3a})$ , представляют собой  $CH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляет собой  $C(R^{3a})$  и те, которые не являются  $C(R^{3a})$ , представляют собой  $CH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$  представляет собой N и  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из  $CH$  и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, представляют собой  $CH$ .

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^2$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из  $CH$  и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген,

такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления  $A^1$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, представляют собой СН.

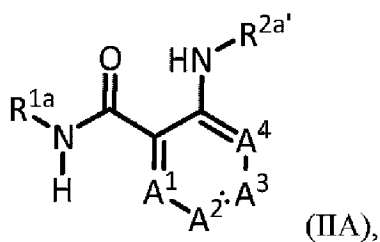
В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^3$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^2$ , и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^4$ , каждый, представляют собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^4$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$ , каждый, представляют собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N и те, которые не являются N, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где три из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N, и тот, который не является N, выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA), имеющие структуру формулы (IIA):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2N(Ra^{a'})_2$ , где указанная алкильная группа обязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

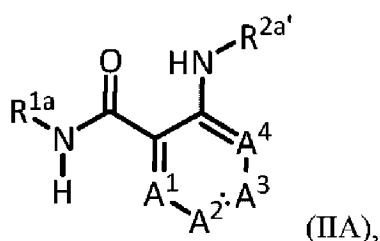
$Ra^{a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым)

кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероцикл, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IIA), как определено выше, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, со следующими условиями: 1) когда  $A^1$  представляет собой N и  $R^{2a'}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^{a'}$ , тогда  $R^{a'}$  является отличным от  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероцикла; или 2) когда  $A^4$  представляет собой N, тогда  $R^{2a'}$  является отличным от  $-C(=O)R^{a'}$ .

В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA), имеющие структуру формулы (IIA):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ , при условии, что по меньшей мере один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$ )алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероцикла и  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероцикла, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклические и алкилгетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероцикла; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероцикл и алкилгетероцикл необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)R^{a'}$ ,  $-S(=O)_2R^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(R^{a'})_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$  алкила,

необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или -(5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа обязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{6-10}$ арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, где указанный арил или алкиларил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено выше.

В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $C_{6-10}$  арил или  $C_{6-10}$  арил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарил и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила. В другом аспекте  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{6-10}$  арил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный фенил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного

1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный метилом или этилом. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный в орто-положении. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный в мета-положении. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный в пара-положении.

В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил. В другом аспекте  $R^{1a}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой бензил или фенетил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{Rb}^a$  имеет значение, как определено выше; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой

незамещенный  $-C_{3-10}$  циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенное пентильное или гексильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил или алкилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено выше.

В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4} алкил)_2$ ,  $-NH(C_{1-4} алкил)$  и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-(5- или 6-членный)-C_{1-3}$  гетероарил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный фуранил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой  $-(5- или 6-членный)-C_{1-3}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4} алкил)_2$ ,  $-NH(C_{1-4} алкил)$  и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-$

членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -O(C<sub>1-4</sub>)алкила, -S(C<sub>1-4</sub>)алкила, -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> алкил) и -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой незамещенный -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил. В другом варианте осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой незамещенный -C<sub>1-4</sub> алкил-(5- или 6-членный)-C<sub>1-3</sub> гетероарил. В другом варианте осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой незамещенный фуран-2-илметил. В другом варианте осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил-(5- или 6-членный)-C<sub>1-3</sub> гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -O(C<sub>1-4</sub>)алкила, -S(C<sub>1-4</sub>)алкила, -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> алкил) и -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Rb<sup>a</sup> представляет собой водород или -C<sub>1-4</sub> алкил.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>2a</sup> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, где указанная алкилгетероарильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где Ra<sup>a</sup> и Rb<sup>a</sup> имеют указанные выше значения.

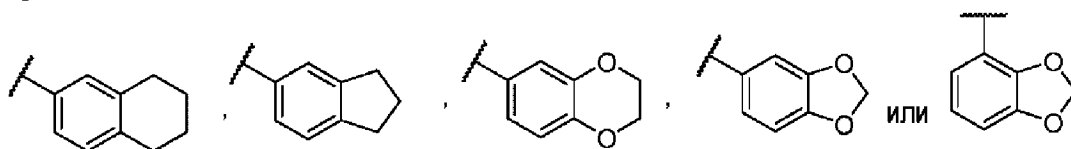
В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>2a</sup> представляет собой -C(=O)NHRa<sup>a</sup>, где Ra<sup>a</sup> имеет значение, как определено выше.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>2a</sup> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)NHRa<sup>a</sup> или -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, где Ra<sup>a</sup> имеет значение, как определено выше.

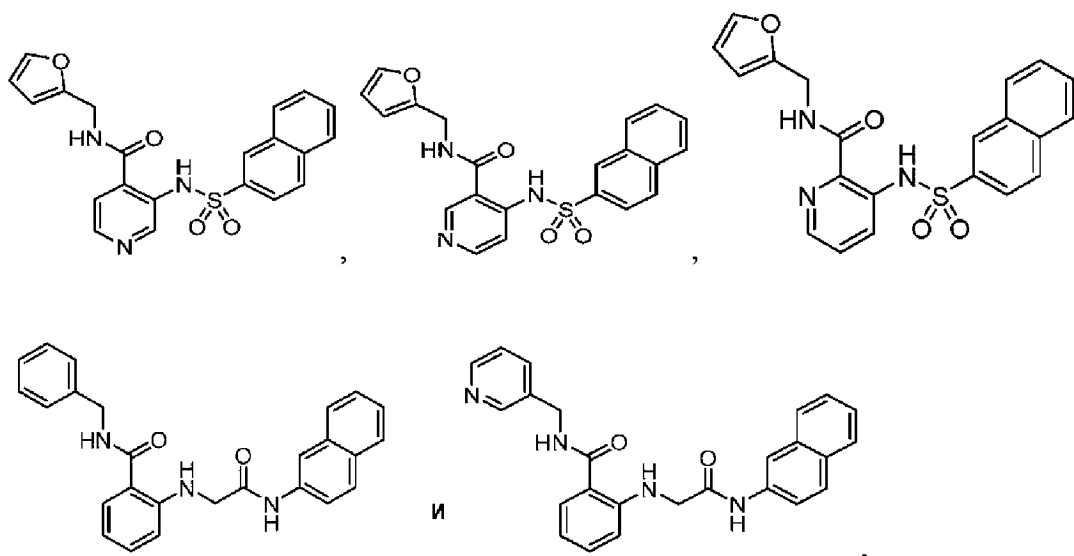
В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>2a</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, где Ra<sup>a</sup> имеет значение, как определено выше. В другом варианте осуществления Ra<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо



выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, и где указанный арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом. В другом варианте осуществления  $\text{Ra}^{\text{a}}$  представляет собой фенил, конденсированный с циклоалкилом или гетероциклилом с образованием бициклической кольцевой системы, например,

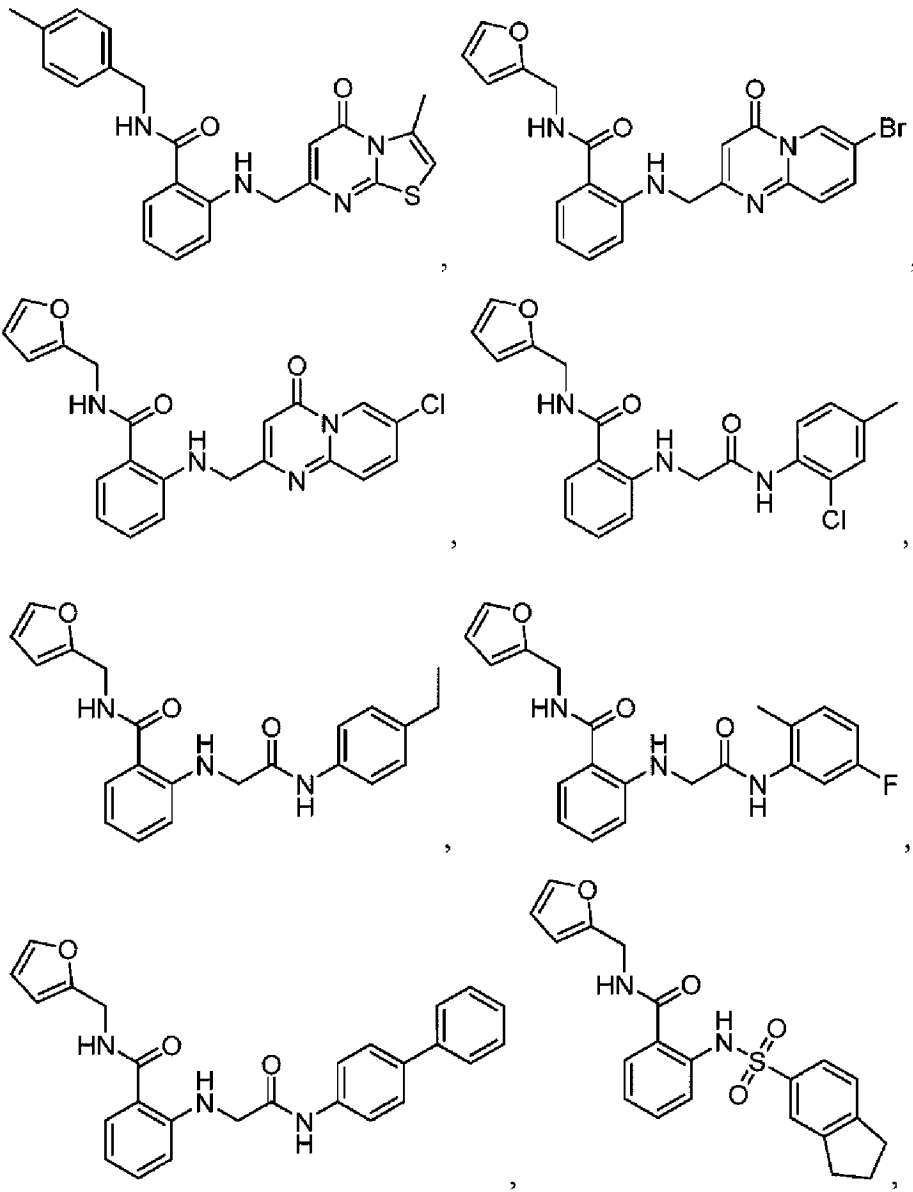


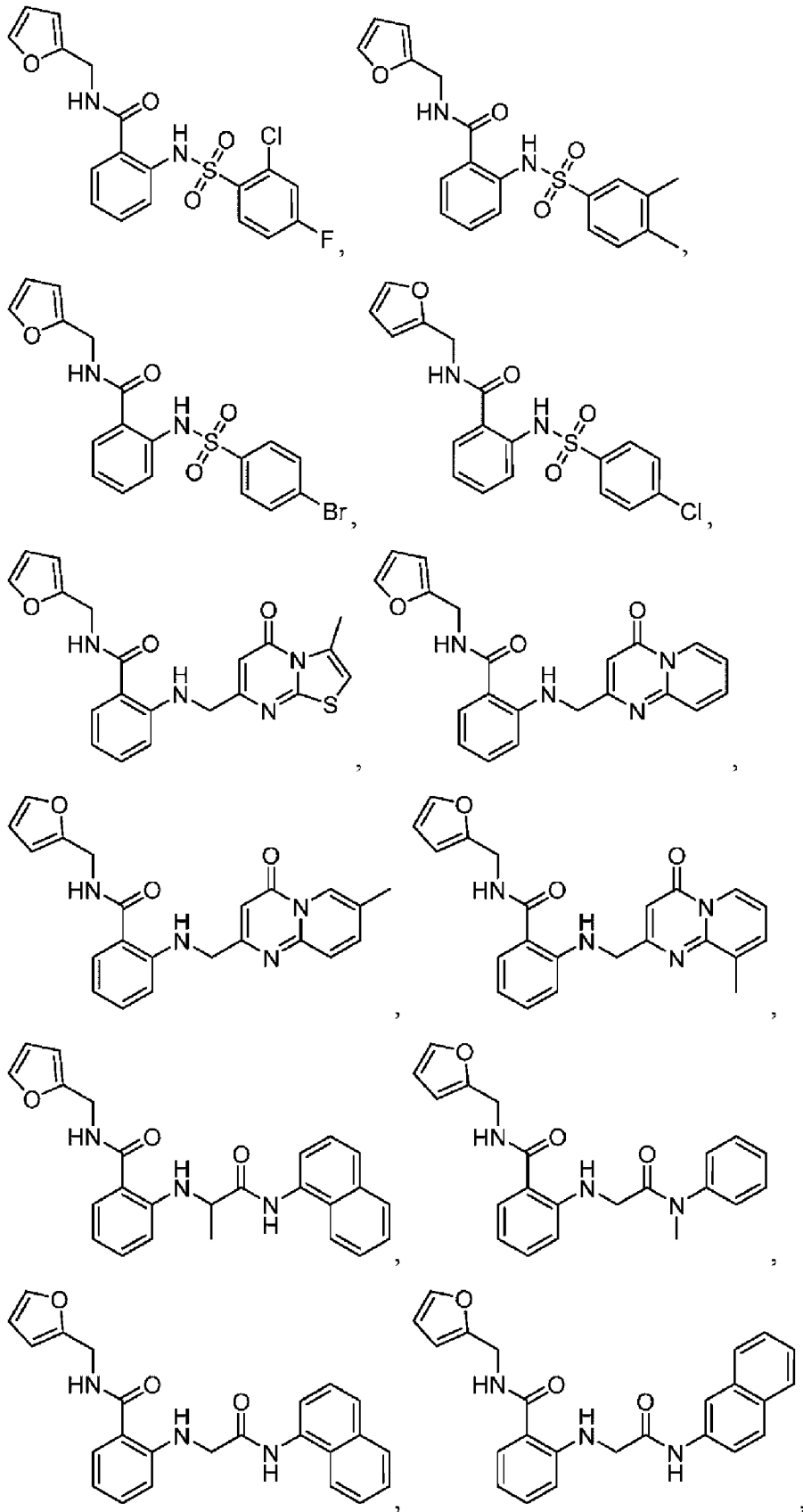
В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IA) или (IIA), выбранные из группы, состоящей из

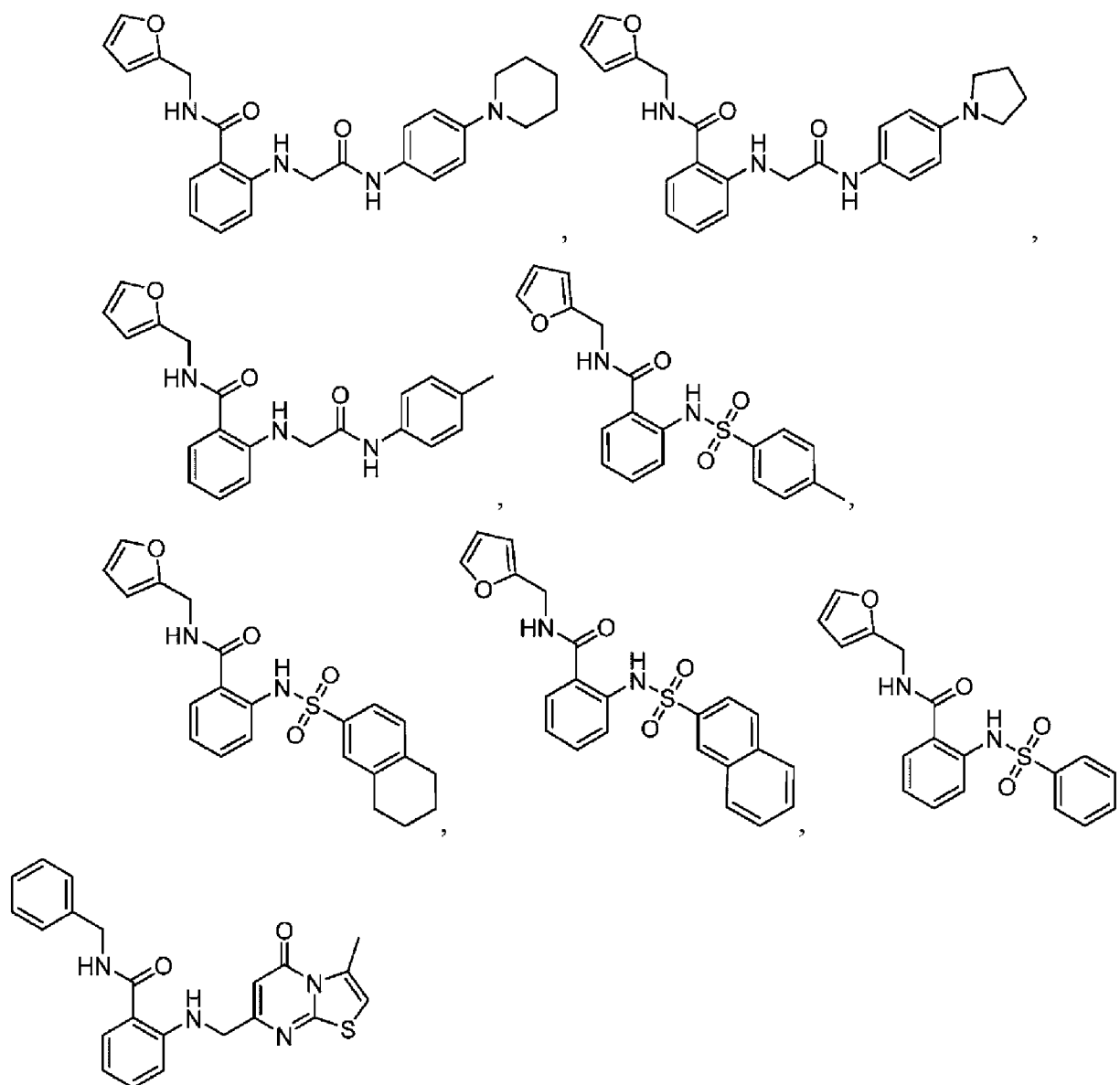


и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В другом аспекте соединения по изобретению, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, включают соединения формулы (IA), выбранные из группы, состоящей из

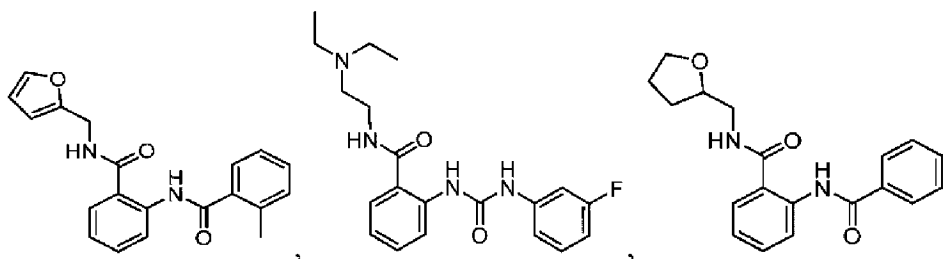


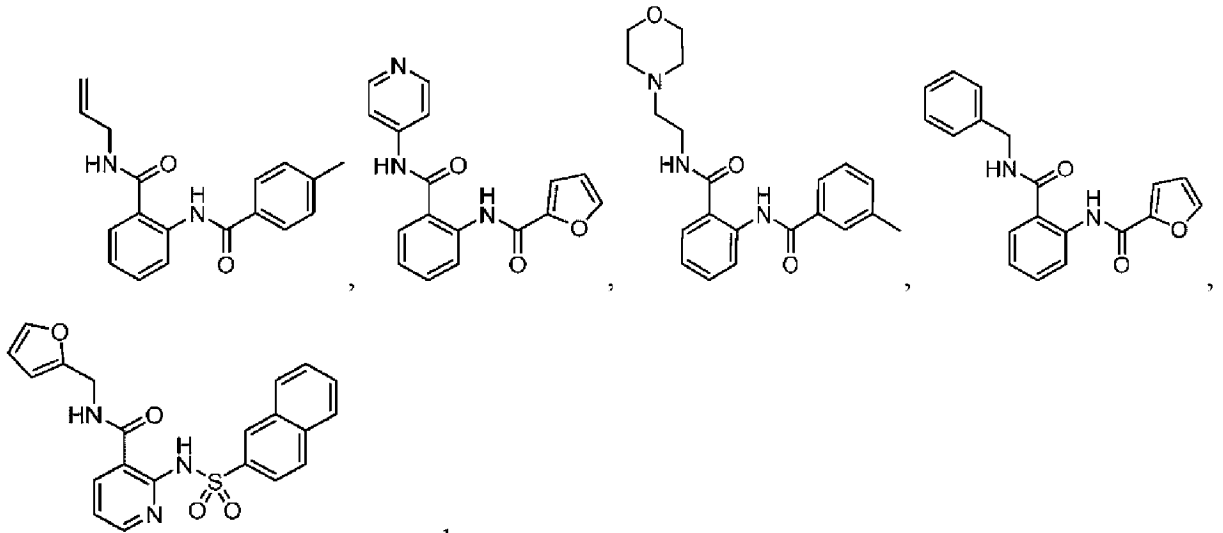




и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

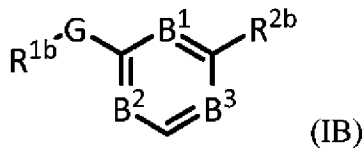
В другом аспекте соединения по изобретению, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, включают соединения формулы (IA), выбранные из группы, состоящей из





и <sup>3</sup>, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В другом аспекте соединения по изобретению, применимые в способах, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения формулы (IB):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, галоген(C<sub>1-4</sub> алкил), -OH, C<sub>1-4</sub> алкокси, галоген(C<sub>1-4</sub> алкокси) и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -

$S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, CN,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-ORb^b$  и  $-N(Rb^b)_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

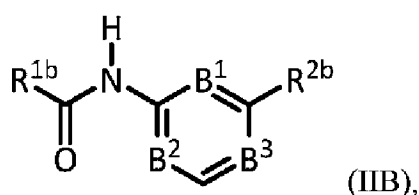
$R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный  $-S(=O)_2Ra^b$ ;

$Ra^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^b$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

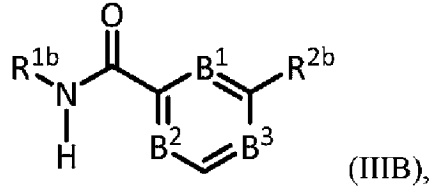
В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, как определено выше, где каждый  $R^{3b}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и CN.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV), где G представляет собой  $-C(=O)-NH-$ , имеющие формулу (IV):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, определенные для формулы (IB).

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IB), где G представляет собой  $-NH-C(=O)-$ , имеющие формулу (ШВ):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, определенные для формулы (IB).

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой СН.

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где один из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $C(R^{3b})$  и те, которые не являются  $C(R^{3b})$ , представляют собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления этого аспекта изобретения соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где два из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $C(R^{3b})$  и тот, который не является  $C(R^{3b})$ , представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как  $-OCF_3$ .

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где один из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой N.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где два из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой N.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (ШВ) и (ШВ), и их фармацевтически приемлемые

соли и сольваты, где  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляют собой N.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVB'), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^1$  представляет собой N и  $V^2$  и  $V^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^2$  и  $V^3$  оба представляют собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVB'), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^2$  представляет собой N и  $V^1$  и  $V^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^1$  и  $V^3$  оба представляют собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVB'), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^3$  представляет собой N и  $V^1$  и  $V^2$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^1$  и  $V^2$  оба представляют собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVB'), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^1$  и  $V^2$  оба представляют собой N и  $V^3$  представляет собой СН или  $C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^3$  представляет собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVB'), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^1$  и  $V^3$  оба представляют собой N и  $V^2$  представляет собой СН или



$C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^2$  представляет собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^2$  и  $V^3$  оба представляют собой N и  $V^1$  представляет собой СН или  $C(R^{3b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкил), такой как трифторметил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген, такой как F или Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3b}$  представляет собой галоген( $C_{1-4}$  алкокси), такой как -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления  $V^1$  представляет собой СН.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1b}$  представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил или -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где R<sup>b</sup> имеет значение, как определено выше.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил или -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила. В другом варианте осуществления  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил или -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -O(C<sub>1-4</sub>)алкила, -S(C<sub>1-4</sub>)алкила, -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> алкил) и -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1b}$  представляет собой -C<sub>3-10</sub> циклоалкил или -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2

или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{R}^{\text{b}}$  имеет значение, как определено выше; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил, алкилгетероарил или алкенилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{a}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{R}^{\text{b}}$  имеет значение, как определено выше.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом аспекте  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный фуранил. В другом аспекте  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$  алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил), и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $\text{R}^{\text{1b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный

1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил- $(\text{C}_{1-4}$  алкил)-.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил-этилен.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IV), (IVB) и (IVC), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где  $\text{R}^{\text{b}}$  имеет значение, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил. В другом варианте осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный

$-ORb^b$ ,  $-SRb^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где  $Rb^b$  имеет значение, как определено в настоящем документе. В другом варианте осуществления  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, замещенный  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где каждый  $Rb^b$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIB) и (IIIB), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-ORb^b$  и  $-N(Rb^b)_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; где  $Ra^b$  и  $Rb^b$  имеют значения, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIB) и (IIIB), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$  гетероарил, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-ORb^b$  и  $-N(Rb^b)_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; где  $Rb^b$  имеет значение, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIB) и (IIIB), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{2b}$  представляет собой  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где  $Ra^b$  и  $Rb^b$  имеют значения, как определено в настоящем документе. В другом аспекте  $R^{2b}$  представляет собой  $-C(=O)-NH-Ra^b$  или  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ , где  $Ra^b$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$  и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно

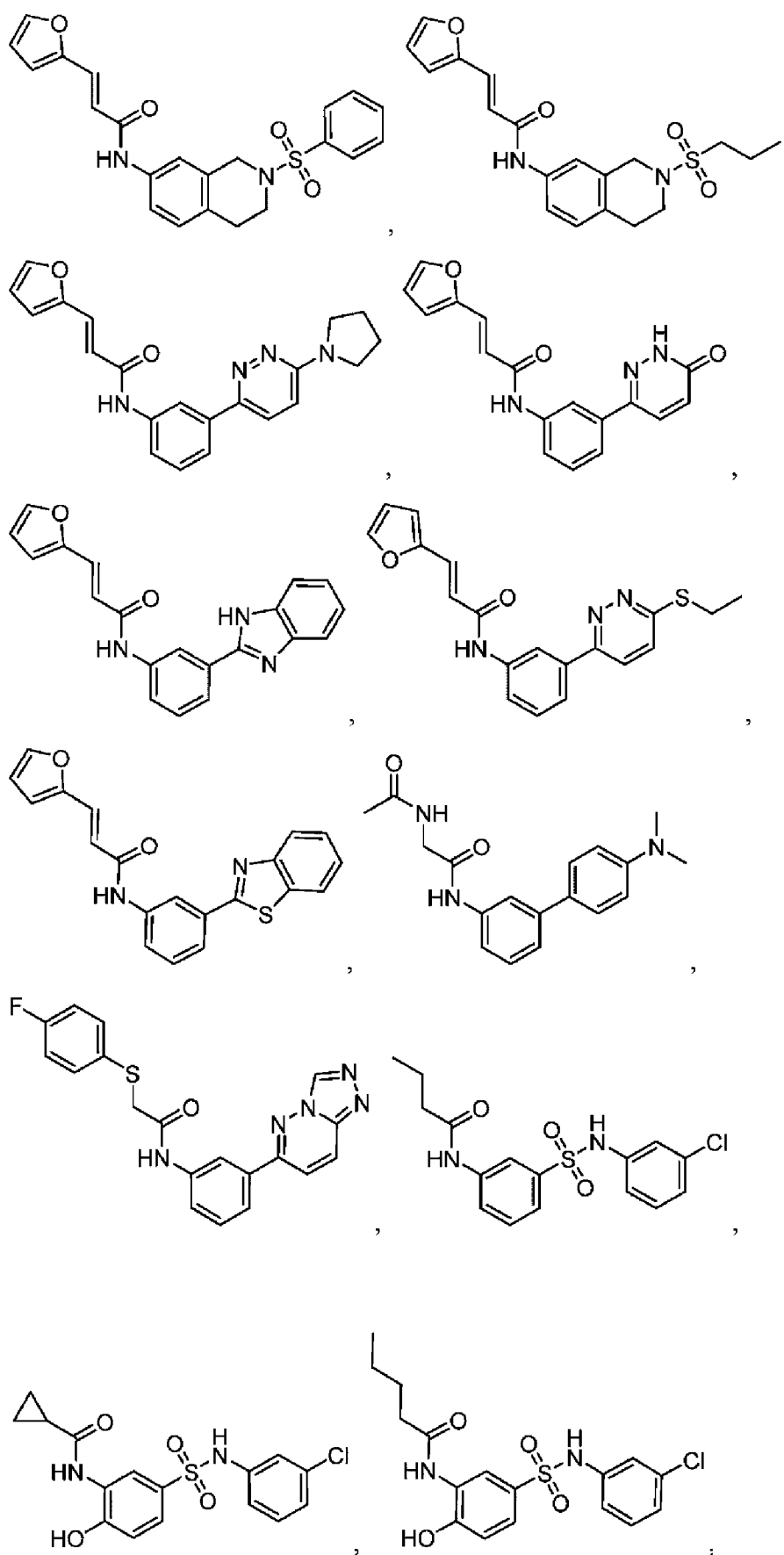
замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

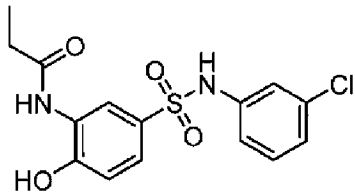
В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное N-содержащее гетероциклическое кольцо, замещенное по N-атому  $-S(=O)_2Ra^b$ , где  $Ra^b$  имеет значение, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Rb^b$  представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения любой из формул (IB), (IIВ) и (IIIВ), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Rb^b$  представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(5-6-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил или  $-C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, CN,  $-O(C_{1-4}$  алкил),  $-S(C_{1-4}$  алкил),  $-NH(C_{1-4}$  алкил),  $-N(C_{1-4}$  алкил)<sub>2</sub> и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора.

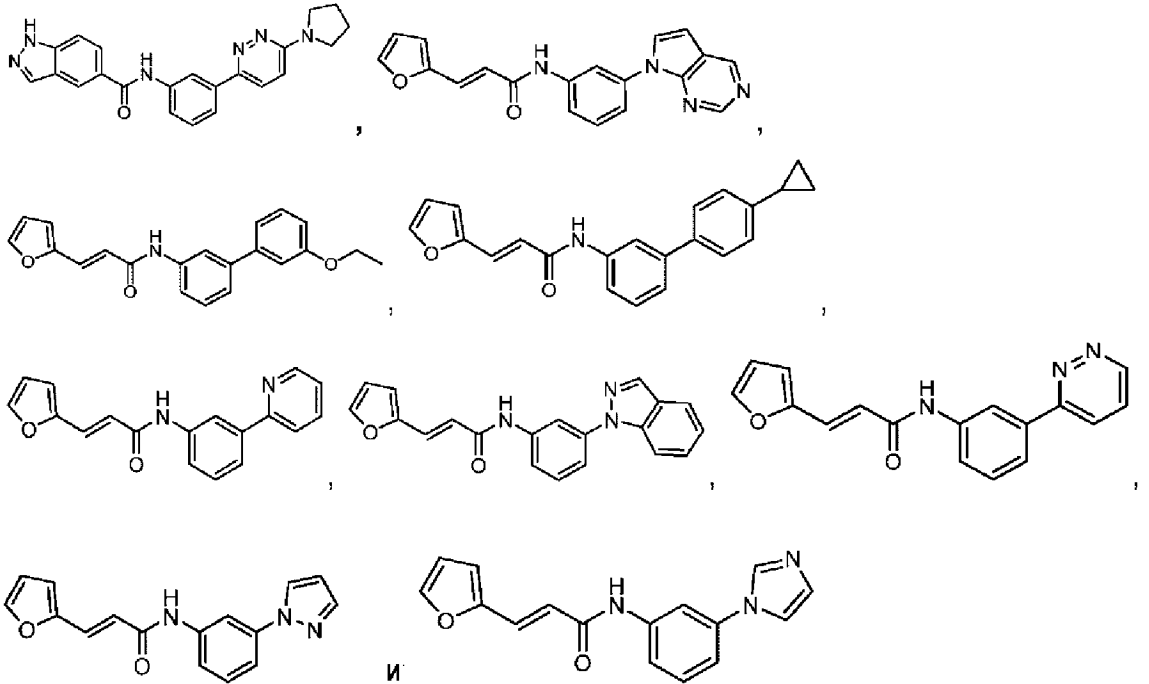
В другом варианте осуществления соединения по изобретению, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, включают соединения формулы (IB), где G представляет собой  $-C(=O)-NH-$ , имеющие формулу (IIВ), выбранные из группы, состоящей из





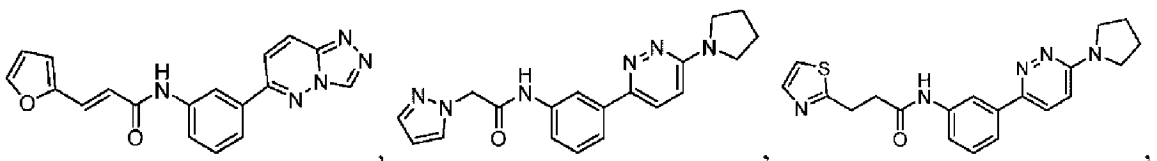
, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

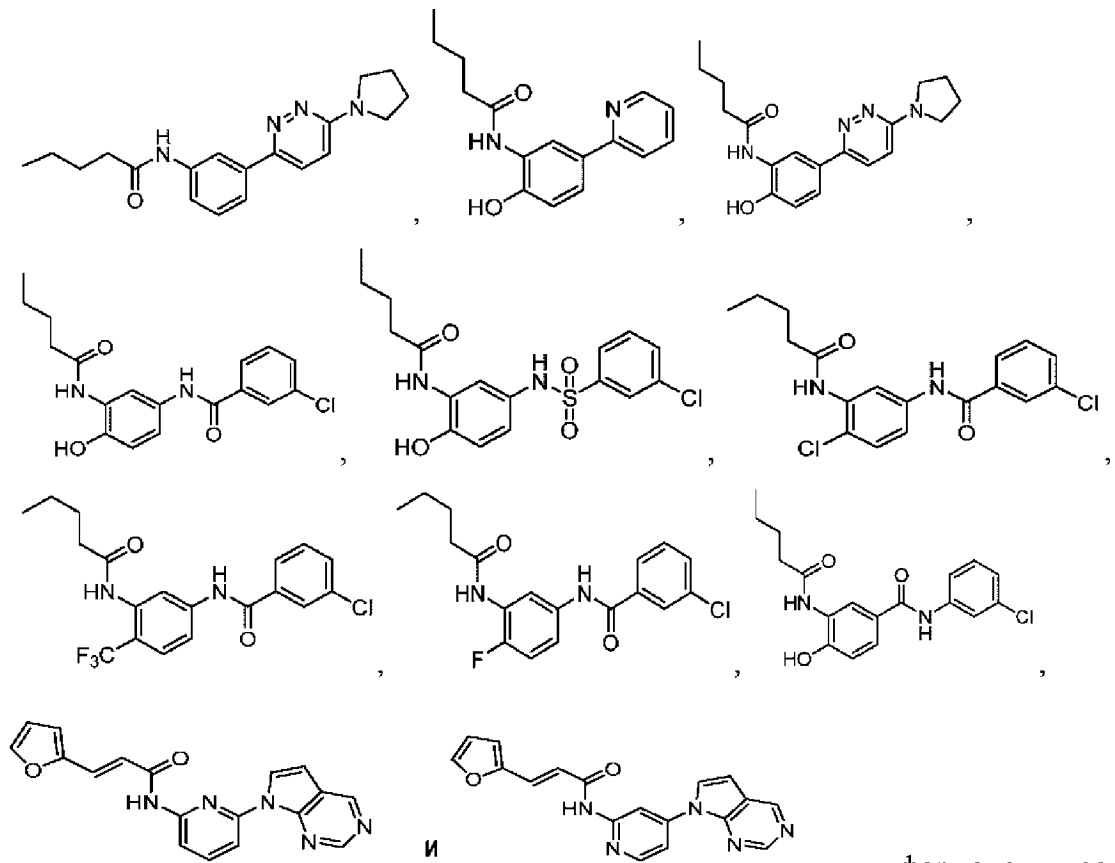
В другом аспекте соединения по изобретению включают соединения формулы (IV), где G представляет собой  $-C(=O)-NH-$ , имеющие формулу (IVB), выбранные из группы, состоящей из



фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

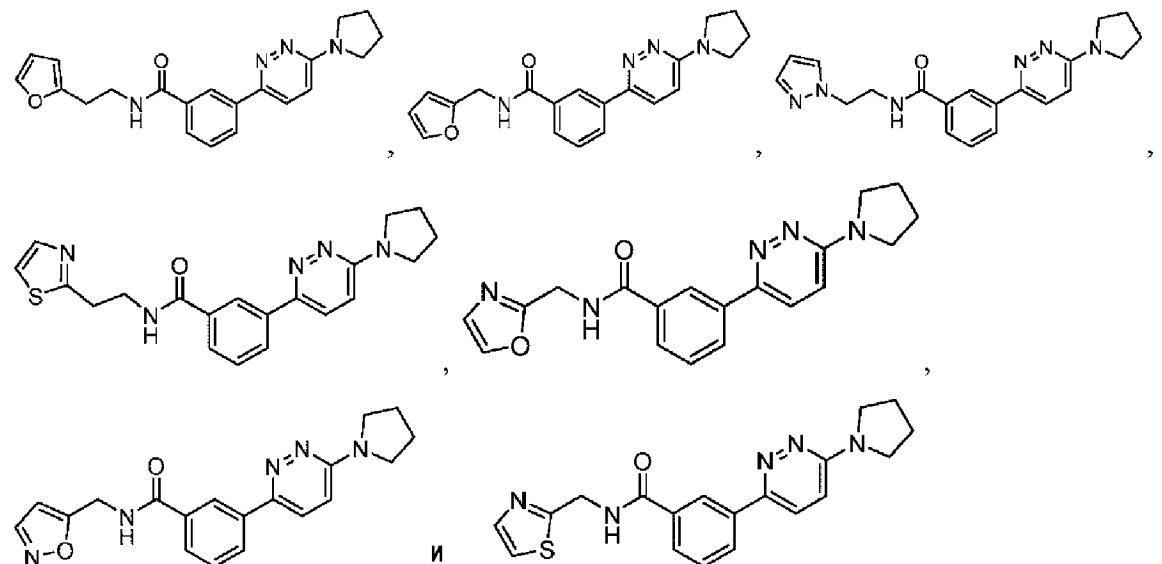
В другом аспекте соединения по изобретению включают соединения формулы (IV), где G представляет собой  $C(=O)-NH-$ , имеющие формулу (IVB), выбранные из группы, состоящей из





приемлемые соли и сольваты.

В другом аспекте соединения по изобретению включают соединения формулы (IV), где G представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ , имеющие формулу (IIIВ), выбранные из группы, состоящей из



Используемые в настоящем документе термины «галоген» или «гало» относятся к  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  или  $-\text{I}$ .

Используемый в настоящем документе термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе  $-\text{OH}$ .



Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи и, если не указано иное, алкильный радикал обычно имеет от 1 до 4 атомов углерода, т.е.,  $C_{1-4}$  алкил. Примерами  $C_{1-4}$  алкильных групп могут быть метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил и втор-бутил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-2}$  алкил (метил или этил).

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, содержащему одну или несколько двойных связей, который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Подходящие алкенильные группы выбраны из  $C_{2-4}$  алкенильных групп с прямой и разветвленной цепью. Используемый в настоящем документе термин " $C_{2-4}$  алкенил" используемый сам по себе или как часть другой группы относится к нециклическим углеводородам с прямой и разветвленной цепью, имеющим от 2 до 4 атомов углерода и включающим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Типичные  $C_{2-4}$  алкенильные группы включают этенил (т.е. винил), пропенил, изопропенил, бутенил и втор-бутенил.

Используемый в настоящем документе термин « $C_{1-4}$  алкокси» относится к кислороду, замещенному одной из  $C_{1-4}$  алкильных групп, упомянутых выше (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, изобутокси и втор-бутокси), например, одной из  $C_{1-2}$  алкильных групп.

Подходящие «галоген( $C_{1-4}$  алкил)» группы включают любую из вышеупомянутых  $C_{1-4}$  алкильных групп, предпочтительно любую из вышеупомянутых  $C_{1-2}$  алкильных групп, замещенную одним или несколькими атомами фтора, хлора, брома или иода (например, фторметильную, дифторметильную, дифторхлорметильную, трифторметильную, пентафторэтильную, 1,1-дифторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную, 4,4,4-трифторбутильную и трихлорметильную группы).

Подходящие «галоген( $C_{1-4}$  алкокси)» группы включают любую из вышеупомянутых  $C_{1-4}$  алкоксигрупп, предпочтительно любую из вышеупомянутых  $C_{1-2}$  алкоксигрупп, замещенную одним или несколькими атомами фтора, хлора, брома или иода (например, фторметокси, дифторметокси, дифторхлорметокси, трифторметокси, пентафторэтокси, 1,1-дифторэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 3,3,3-трифторпропокси, 4,4,4-трифторбутокси и трихлорметокси группы).

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» включает насыщенные карбоциклические радикалы и, если не указано иное, циклоалкильный радикал обычно имеет от 3 до 6 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Это, например, циклопропил, циклопентил и циклогексил. В другом варианте осуществления

циклоалкильная группа представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил.

Используемый в настоящем документе термин «алкилциклоалкил» при использовании в определении заместителя относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал, такой как  $C_{1-4}$  алкилен, со структурой ядра, которую она замещает. Например, циклопентилэтильный заместитель представляет собой заместитель, состоящий из циклопентильной группы, связанной через этиленовую группу со структурой ядра, которую он замещает.

Используемые в настоящем документе термины «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» обычно включают моноциклическое или полициклическое, неароматическое, насыщенное или ненасыщенное  $C_{2-10}$  карбоциклическое кольцо, такое как 5-10-членный радикал, в котором один или более, например 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например, 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S. В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой  $C_{3-7}$  гетероциклил, т.е. гетероцикл, содержащий 3-7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой (5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил, т.е. гетероцикл, имеющий от 5 до 10 членов, из которых 2-9 членов представляют собой углерод. В другом варианте осуществления гетероатом представляет собой N. В другом варианте осуществления гетероатом представляет собой O.

В другом варианте осуществления гетероциклильные радикалы являются насыщенными. Гетероциклический радикал может представлять собой одно кольцо или два или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Когда гетероциклильный радикал несет один или несколько заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

Указанный необязательно замещенный гетероциклил является обычно незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероциклических радикалов включают пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиразолинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тетразолил, кроманил, изокроманил, имидазолидинил, оксиранил, азаридинил, 4,5-дигидро-оксазол и 3-аза-тетрагидрофуранил. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например атомов фтора или хлора, гидроксигрупп, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, гидроксикарбонильных групп, карбамоильных групп, нитрогрупп, цианогрупп,  $C_{1-4}$  алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена,  $C_{1-4}$  алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$  гидроксикарбонильных групп.

Используемый в настоящем документе термин «алкилгетероциклил», когда используется в определении заместителя, относится к гетероциклильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал со структурой ядра, которую она замещает. В одном варианте осуществления алкилгетероциклил представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил.

Используемый в настоящем документе термин «арил» обычно обозначает  $C_{6-10}$  моноциклический или полициклический арильный радикал, такой как фенил и нафтил. В другом варианте осуществления арил представляет собой фенил. Указанный необязательно замещенный арильный радикал является обычно незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например атомов фтора или хлора, гидроксигрупп, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, гидроксикарбонильных групп, карбамоильных групп, нитрогрупп, цианогрупп,  $C_{1-4}$  алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена,  $C_{1-4}$  алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$  гидроксикарбонильных групп. Когда арильный радикал несет 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Если не указано иное, заместители в арильной группе обычно сами являются незамещенными.

Используемый в настоящем документе термин «алкиларил», когда он используется в определении заместителя, относится к арильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал, такой как  $C_{1-4}$  алкилен, со структурой ядра, которую она замещает.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» обычно обозначает 5-10-членную кольцевую систему, включающую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо и содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, обычно 1, 2, 3 или 4 гетероатома.

Гетероарильная группа может содержать одно кольцо или два или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Указанная необязательно замещенная гетероарильная группа является обычно незамещенной или замещена 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например атомов фтора, хлора или брома, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, карбамоильных групп, нитрогрупп, гидроксигрупп,  $C_{1-4}$  алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$  алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена. Когда гетероарильный радикал несет 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Если не указано иное, заместители в гетероарильном радикале являются обычно сами незамещенными.

Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, фурил, тетразолил, бензофуранил, оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, бензоксазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пирролил, пиридинил, бензотиазолил, индолил, индазолил, пуринил, хинолил, изохинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, хинолизинил, циннолинил, триазолил, индолизинил, индолинил, изоиндолинил, изоиндолил, имидазолидинил, птеридинил, тиантренил, пиразолил, 2H-пиразоло[3,4-d]пиримидинил, 1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидинил, тиено[2,3-d]пиримидинил и различные пирролопиримидильные радикалы.

В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой (5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; указанные циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом.

Упоминание необязательно замещенных гетероарильных радикалов или остатков в настоящем изобретении предназначено для охвата N-оксидов, получаемых из этих радикалов, когда они содержат N-атомы.

Используемый в настоящем документе термин «алкилгетероарил», когда используется в определении заместителя, относится к гетероарильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал со структурой ядра, которую она замещает. В другом варианте осуществления алкилгетероарил представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил.

Используемый в настоящем документе термин «алкенилгетероарил» при использовании в определении заместителя относится к гетероарильной группе, как определено выше, которая связана через алкениленовый радикал с основной структурой, которую она замещает. В другом варианте осуществления алкенилгетероарил представляет собой -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарил. Термин «не более чем» перед числом или серией чисел понимается как включающий число, соседнее с термином «не более чем», и все предшествующие числа или целые числа, которые могут быть включены логически, как ясно из контекста. Когда «не более чем» присутствует перед серией чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более чем» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Термин "по меньшей мере" перед числом или рядом чисел означает, что он включает число, стоящее рядом с термином "по меньшей мере", и все последующие числа или целые числа, которые логически могут быть включены, как это ясно из контекста. Когда "по меньшей мере" присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что "по меньшей мере" может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к композициям и молекулярным объектам, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергическую реакцию или подобную неблагоприятную реакцию, такую как желудочные расстройства, головокружение и тому подобное, при введении человеку или животному. Например, термин «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество одобрено регулирующим органом штата или федерального правительства или включено в Фармакопею США или другие общепризнанные фармакопеи для применения на

животных и, в частности, на людях.

Термин «терапия» или «лечение» относится к введению терапии в количестве, способом или режиме, эффективном для улучшения состояния, симптома или параметра, связанного с заболеванием, или для предотвращения прогрессирования заболевания, либо до статистически значимой степени, либо до степени, обнаруживаемой специалистом в данной области. Эффективное количество, способ или режим могут варьироваться в зависимости от субъекта и могут быть адаптированы к пациенту.

Под «эффективным» количеством или «терапевтически эффективным количеством» лекарственного средства или фармакологически активного агента подразумевается нетоксичное, но достаточное количество лекарственного средства или агента для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является «эффективным», будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного агента или агентов и тому подобное. Таким образом, не всегда возможно указать точное «эффективное количество». Однако подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью обычных экспериментов.

Термин «профилактика» или «предотвращать» относится к снижению риска приобретения или развития определенного заболевания или расстройства, или уменьшению или подавлению рецидива или заболевания или расстройства.

Термин «примерно», используемый в настоящем документе в связи с измеряемой величиной, относится к нормальным колебаниям этой измеряемой величины, ожидаемым специалистом в данной области, выполняющим измерение и проявляющим уровень внимательности, соответствующий цели измерения и точности измерительного оборудования. Как правило, термин «примерно» включает указанное число  $\pm 10\%$ . Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

Как используется в настоящем документе, термин "необязательно замещенный" относится к группе, которая может быть незамещенной или замещенной.

Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к человеку. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В некоторых вариантах осуществления пациент является гериатрическим пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациент является ребенком. В некоторых вариантах осуществления пациент является младенцем. В некоторых вариантах осуществления пациент является маленьким ребенком. В некоторых вариантах осуществления пациент является ребенком предподросткового возраста. В некоторых вариантах осуществления пациент является подростком.

Используемый в настоящем документе термин «ребенок» представляет собой человека между стадиями рождения и полового созревания.

Термин «половое созревание» представляет собой процесс физических изменений, в ходе которого организм ребенка превращается во взрослый организм, способный к половому размножению. В среднем половое созревание у девочек начинается в возрасте

10-11 лет и половое созревание заканчивается в возрасте 15-17 лет; у мальчиков начинается в возрасте 11-12 лет и заканчивается в возрасте 16-17 лет.

Используемый в настоящем документе термин «младенец» является синонимом «новорожденный», совсем маленький потомок человека. Термин «младенец» обычно применяется к маленьким детям в возрасте до одного года.

Используемый в настоящем документе термин «маленький ребенок» относится к ребенку в возрасте от 12 до 36 месяцев.

Используемый в настоящем документе термин "ребенок предподросткового возраста" относится к человеку 10-13 лет.

Используемый в настоящем документе термин «подросток» относится к человеку в возрасте от 10 до 19 лет.

Термин «сольват» означает любую форму активного соединения по изобретению, к которой посредством нековалентных связей присоединена другая молекула (например, полярный растворитель, такой как вода или этанол, циклодекстрин или дендример). Способы сольватации известны в данной области.

В раскрытии также представлены соли соединений по изобретению. Неограничивающими примерами являются сульфаты; гидрогалогенидные соли; фосфаты; сульфонаты низших алканов; арилсульфонаты; соли  $C_{1-20}$  алифатических моно-, двух- или трехосновных кислот, которые могут содержать одну или несколько двойных связей, арильное ядро или другие функциональные группы, такие как гидроксильные, амино или кето; соли ароматических кислот, в которых ароматические ядра могут быть или не быть замещены такими группами, как гидроксильные, низший алкоксильный, амино, моно- или ди- низший алкиламиносульфонамидо. Также в объем настоящего изобретения включены четвертичные соли третичного атома азота с низшими алкилгалогенидами или сульфатами и кислородсодержащие производные третичного атома азота, такие как N-оксиды. При получении лекарственных форм специалисты в данной области выбирают фармацевтически приемлемые соли.

Сольваты и соли могут быть получены способами, известными в уровне техники. Следует отметить, что нефармацевтически приемлемые сольваты также входят в объем изобретения, поскольку они могут быть полезны для получения фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Соединения по изобретению также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода углеродом, обогащенным  $^{11}C$ ,  $^{13}C$  или  $^{14}C$ , или замены азота азотом, обогащенным  $^{15}N$ , находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

Некоторые из соединений, раскрытых в настоящем документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, такие как эпимеры. Настоящее изобретение предполагает включение применения всех таких возможных форм, а также их

рацемических и растворенных форм и их смесей. Индивидуальные энантиомеры могут быть разделены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что они включают геометрические изомеры E и Z. Предполагается, что все таутомеры также охватываются настоящим изобретением.

Используемый в настоящем документе термин «стереоизомеры» представляют собой общий термин для всех изомеров отдельных молекул, отличающихся только ориентацией своих атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отражениями друг друга (диастереомеры).

Термин «хиральный центр» относится к атому углерода, к которому присоединены четыре различные группы.

Термин «эпимер» относится к диастереомерам, которые имеют противоположную конфигурацию только на одном из двух или более тетраэдрических стереогенных центров, присутствующих в соответствующих молекулярных структурах.

Термин «стереогенный центр» представляет собой атом, несущий группы так, что замена любых двух групп приводит к стереоизомеру.

Термины «энантиомер» и «энантиомерный» относятся к молекуле, которая не может быть наложена на свое зеркальное отражение и, следовательно, является оптически активной, при этом энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное отражение вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин «рацемический» относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной.

Термин «разделение» относится к разделению, концентрации или обеднению одной из двух энантиомерных форм молекулы.

Формы единственного числа относятся к одному или нескольким.

Некоторые реакции получения соединений по изобретению включают использование аминозащитных групп. Используемый в настоящем документе термин «защитная группа для амина» или «аминозащитная группа» относится к группе, которая блокирует (т.е. защищает) функциональность амина, пока реакции осуществляют с другими функциональными группами или частями молекулы. Специалисты в данной области должны быть знакомы с выбором, присоединением и отщеплением защитных групп для амина и должны понимать, что в данной области техники известно множество различных защитных групп, при этом пригодность той или иной защитной группы зависит от конкретной запланированной схемы синтеза. Трактаты по данному вопросу доступны для ознакомления, например, Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed. (J. Wiley & Sons, 2007), включенные в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Подходящие аминозащитные группы

включают метилкарбамат, трет-бутилоксикарбонил (трет-бутилкарбамат; ВОС), 9-флуоренилметилкарбамат, бензилкарбамат, 2-(триметилсилил)этилкарбамат, трифторацетамид, бензиламин, аллиламин, тритиламин, трихлорацетил, трифторацетил, п-толуолсульфонил и аллилкарбамат. В другом варианте осуществления защищенная аминокгруппа может представлять собой аминокгруппу, защищенную фталимидом (NPhth).

Используемый в настоящем документе термин «ферментозаместительная терапия» или «ERT» относится к введению экзогенно-продуцируемого природного или рекомбинантного фермента или его аналога пациенту, нуждающемуся в этом. В случае лизосомной болезни накопления, например, у пациента накапливаются опасные уровни субстрата (т.е. накопленное вещество) в лизосомах из-за дефицита или дефекта фермента, ответственного за метаболизм субстрата, или из-за дефицита ферментативного активатора, необходимого для надлежащей ферментативной функции. Ферментозаместительная терапия предоставляется пациенту для снижения уровня (т.е. уменьшения объема) накопленного субстрата в пораженных тканях. Ферментозаместительная терапия для лечения лизосомных болезней накопления известна в данной области. В соответствии с комбинированной терапией по настоящему изобретению лизосомальный фермент, например, галактоцереброзидазу, можно использовать для ферментозаместительной терапии для снижения уровней соответствующего субстрата, например, галактоцереброзида, у пациента, страдающего лизосомной болезнью накопления, такой как как болезнь Краббе.

Используемый в настоящем документе термин «субстрат-редуцирующая терапия» или «SRT» представляет собой терапевтический подход, используемый для лечения некоторых метаболических нарушений, например, лизосомных болезней накопления, при которых накоплению субстрата, например, гликолипида, противодействуют не заменой дефектного фермента, а снижением уровня субстрата для лучшего баланса остаточной активности дефектного фермента. См., например, Coutinho et al., Int. J. Mol. Sci. 17:1065 (2016). Субстрат-редуцирующая терапия и ферментозаместительная терапия (см. выше) могут иметь уникальные, независимые и потенциально взаимодополняющие механизмы действия при лечении лизосомной болезни накопления и других заболеваний.

Общий принцип SRT заключается в том, что пациенту вводят субстрат-редуцирующий агент для частичного ингибирования биосинтеза субстрата, который накапливается в отсутствие специфического лизосомального фермента. Используемый в настоящем документе термин «субстрат-редуцирующий агент» представляет собой малую молекулу, которая уменьшает количество молекул субстрата, требующих катаболизма в лизосоме, таким образом способствуя уравниванию скорости синтеза с нарушенной скоростью катаболизма. Субстрат-редуцирующие агенты известны в данной области техники.

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» фермента при введении субъекту в комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой количество, достаточное для улучшения клинического



течения лизосомной болезни накопления, где клиническое улучшение измеряется любым из множества определенных параметров, хорошо известных специалисту в данной области.

Используемый в настоящем документе термин «низкомолекулярный шаперон» относится к соединению, отличному от соединения по изобретению, которое способно аллостерически или конкурентно связываться с мутантным ферментом, например,  $\beta$ -галактозидазой, тем самым стабилизируя фермент против деградации. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный шаперон способствует правильному сворачиванию и транспортировке фермента к месту его действия. Низкомолекулярные шапероны для лечения лизосомных болезней накопления известны в данной области. См., например, US 2016/0207933 A1 и WO 2011/049737 A1.

$\alpha$ -Синуклеинопатии представляют собой нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся аномальным накоплением агрегатов белка  $\alpha$ -синуклеина в нейронах, нервных волокнах или глиальных клетках. Существует хорошо установленная клиническая связь между мутациями в гене глюкоцереброзидазы и развитием более распространенных мультифакторных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и другие синуклеинопатии. См., Siebert, M., et al., Brain 137:1304-1322 (2014). Согласно Siebert et al., существует реципрокная связь между активностью глюкоцереброзидазы (дикого типа и мутантной) и  $\alpha$ -синуклеином при синуклеинопатиях, таких как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви. Эта реципрокная связь свидетельствует о том, что терапия болезни Гоше, направленная на повышение активности глюкоцереброзидазы или уменьшение накопления глюкоцереброзидов, может оказаться подходящей стратегией для модуляции протеостаза  $\alpha$ -синуклеина и его последующей агрегации и олигомеризации.

#### Синтез соединений по изобретению

Соединения по изобретению могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области, с учетом настоящего изобретения, или с помощью иллюстративных способов, показанных на схемах ниже. Дополнительные способы синтеза описаны и проиллюстрированы в демонстрационных примерах, представленных ниже.

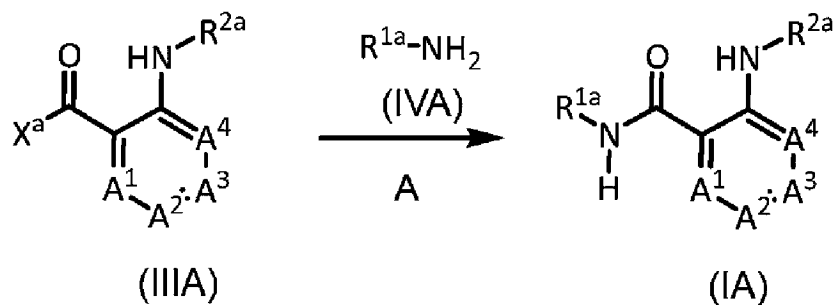
Схемы 1, 2, 3, 11 и 12 иллюстрируют типичные пути синтеза с получением соединений формулы (IA), где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  могут быть атомами азота в различных комбинациях.

Схема 4 иллюстрирует путь синтеза для получения соединений формулы (IB), где  $V^1=V^2=V^3=N$ . Эти соединения имеют формулу (IVB).

Схемы 5 и 8-10 иллюстрируют типичные пути синтеза для получения соединений формулы (IB), где только один из  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  может быть атомом азота. Эти соединения имеют формулы (VB), (XVIIIB), (XXV) и (XXIIIB), соответственно.

Схемы 6 и 7 иллюстрируют типичные пути синтеза для получения обращенных амидных соединений формулы (IIIB), где  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  имеют значения, определенные для формулы (IB).

Схема 1



$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Реакция А

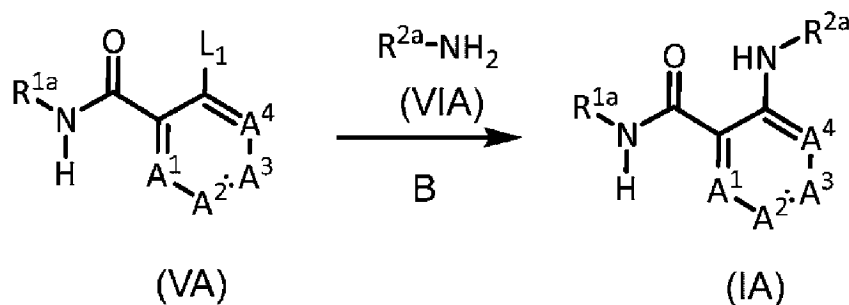
В способе в соответствии с изобретением соединение формулы (IIIa), где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  имеют указанные выше значения, может быть подвергнуто взаимодействию с аминовым соединением формулы (IVa) с получением соединений формулы (IA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции А на приведенной выше схеме (схема 1) при стандартных условиях.

Карбоновую кислоту или хлорангидрид соединения формулы (IIIa) затем преобразуют в замещенную амидную группу путем реакции с соединением формулы (IVa) с получением соединения формулы (IA) согласно изобретению, как показано на схеме 1.

Реакцию А проводят в стандартных условиях амидного сочетания, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимдазол, N, N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропил оксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексфторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол гидрат.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 2



$\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

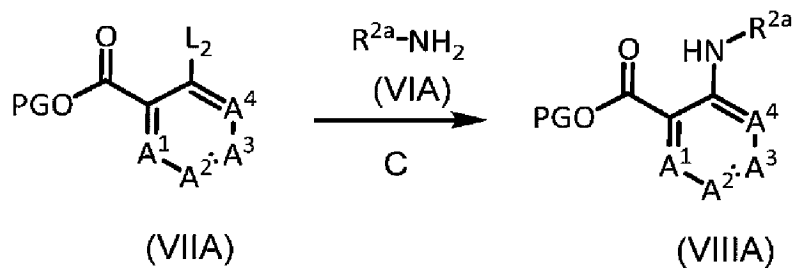
#### Реакция В

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (VA), где  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  определены выше и  $\text{L}^1$  представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат, тозилат или мезилатная группа, которая может быть преобразована в группу  $\text{-NHR}^{2a}$  с получением (IA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции В на приведенной выше схеме (схема 2) при стандартных условиях.

Уходящую группу соединения формулы (VA) превращают реакцией с амином (VIA) в соответствующую аминогруппу с получением соединения формулы (IA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции В на приведенных выше схемах (схема 2). Реакцию В проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин, 4-диметиламинопиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, пиридин, хлорид аммония, гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид натрия, ацетат натрия или нитрит натрия) и подходящего растворителя (например, ацетонитрил, дихлорметан, тетрагидрофуран, бензол, диэтиловый эфир, толуол, диметилформамид, вода, этанол или их смесь). В таких реакциях на последующей стадии можно использовать основание или кислоту, например уксусную кислоту, хлористый водород или гидроксид натрия.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 3



$\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

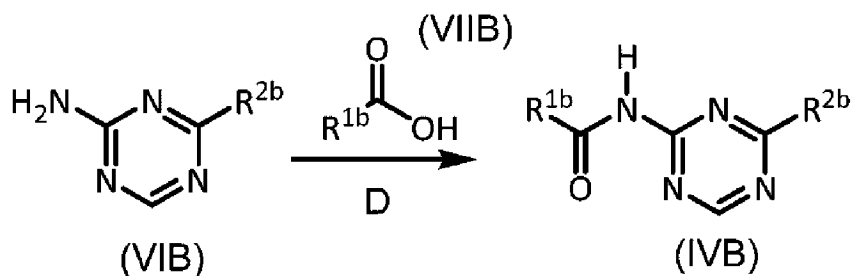
#### Реакция С

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (VIIA), где  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  определены выше, PG представляет собой защитную группу и  $\text{L}^2$  представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат, тозилат или мезилатная группа, которая может быть преобразована в группу  $-\text{NHR}^{2a}$  с получением (VIII A) в соответствии с изобретением, как показано в реакции С на приведенной выше схеме (схема 2) путем реакции с аминовым соединением формулы (VIA) при стандартных условиях реакции.

Уходящую группу соединения формулы (VIIA) превращают реакцией с амином (VIA) в соответствующую аминогруппу с получением соединения формулы (VIII A) в соответствии с изобретением, как показано в реакции С на приведенных выше схемах (схема 3). Реакцию С проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин, 4-диметиламинопиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, пиридин, хлорид аммония, гидрид натрия, карбонат калия, карбоната натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксида натрия, ацетат натрия или нитрит натрия) и подходящего растворителя (например, ацетонитрил, дихлорметан, тетрагидрофуран, бензол, диэтиловый эфир, толуол, диметилформамид, вода, этанол или их смесь). В таких реакциях на последующей стадии можно использовать основание или кислоту, например уксусную кислоту, хлористый водород или гидроксид натрия.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 4



$\text{R}^{1b}$  и  $\text{R}^{2b}$  имеют значения, как определено выше для формулы (Ib).

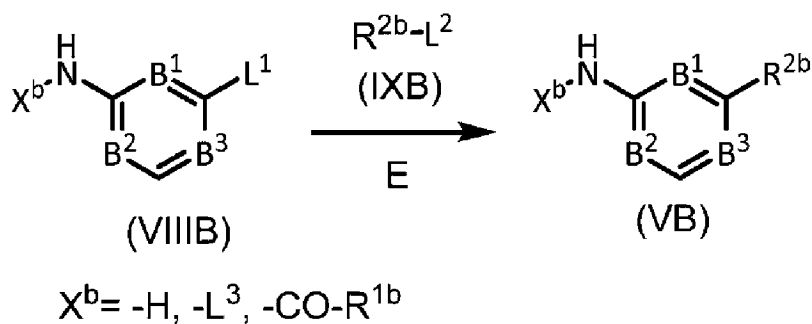
Реакция D

Карбоновую кислоту или хлорангидрид соединения формулы (VIIb) преобразуют в замещенную амидную группу с получением соединения формулы (IVb) согласно изобретению, как показано на схеме 4.

Реакцию D проводят в стандартных условиях амидного сочетания, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимидазол, N, N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропил оксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексфторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбоната натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, N-метил-2-пирролидон, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, этанол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин или их смеси). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол гидрат.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 5

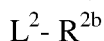


$\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют значения, как определено выше для формулы (IB), при условии, что один из  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  представляет собой N.

Реакция E

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (VIII B), где  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  определены выше и  $\text{L}^1$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как йод, бром, хлор или сульфонатную группу (например,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ), подвергают взаимодействию с соединением формулы (IX B) с получением (VB) в соответствии с изобретением, как показано в реакции E на приведенной выше схеме (схема 5).

Реакцию E проводят в стандартных условиях сочетания путем взаимодействия соединения (VIII B) с соединением (IX B) формулы:

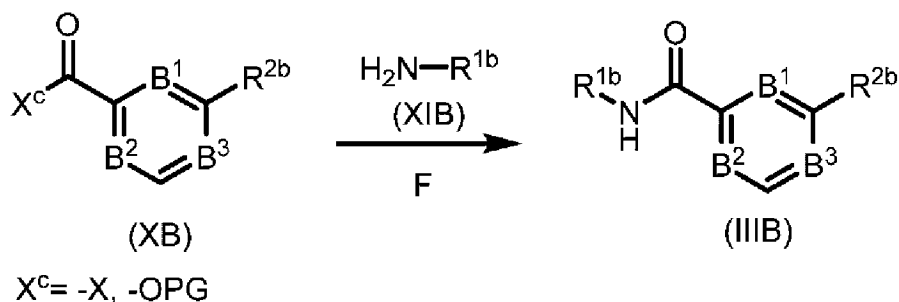


где  $\text{R}^{2b}$  имеет значение, как определено выше и  $\text{L}^2$  представляет собой подходящую группу, такую как галоген, группа щелочного металла (например, литий), реактив Гриньяна (например,  $\text{MgX}$ ),  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR})_2$  или  $-\text{Sn}(\text{R})_3$ , в которых каждый R независимо представляет собой алкильную группу, или, в случае  $-\text{B}(\text{OR})_2$ , соответствующие группы R могут быть связаны вместе с образованием 4-6-членной циклической группы. Реакция может быть осуществлена, например, в присутствии подходящей каталитической системы, т.е. металл (или его соль или комплекс), такой как Pd, Cu, Pd/C,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (т.е. тетракистрифенилфосфин палладия),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  или  $\text{NiCl}_2$ , и лиганд, такой как  $t\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{AsPh}_3$ ,  $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ , 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, 2,2'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бифенил, xantphos, или смесь, вместе с подходящим основанием, таким как карбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия, гидроксида натрия, гидроксид калия, карбонат калия, фторид цезия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, трет-бутоксид натрия, или трет-бутоксид калия (или их смеси), в подходящем растворителе, таком как диоксан, толуол, этанол, диметилформамид, диметилловый эфир этиленгликоля, вода, диметилсульфоксид, ацетонитрил, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран или их смеси. Реакцию также можно проводить, например, при комнатной температуре или выше. Альтернативные условия реакции включают условия микроволнового облучения.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы

известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 6



$\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют значения, как определено выше для формулы (IIIB), X представляет собой галоген и PG представляет собой защитную группу.

#### Реакция F

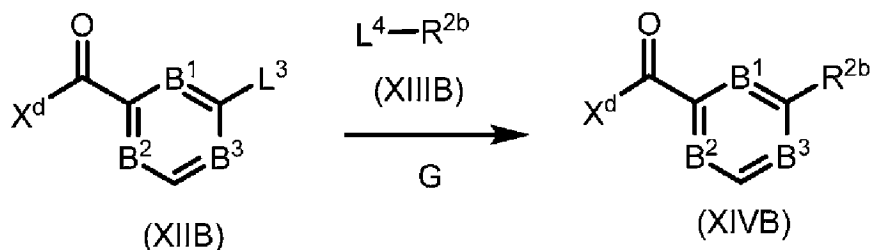
В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XB), где  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют указанные выше значения, и  $\text{X}^c$  представляет собой галоген или группу -OPG, где PG представляет собой защитную группу, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIB) с получением соединения формулы (IIIB) в соответствии с изобретением, как показано в реакции F на приведенной выше схеме (схема 6).

Карбоновую кислоту или хлорангидрид соединения (XB) впоследствии преобразуют в замещенную амидную группу с получением соединения формулы (IIIB) согласно изобретению, как показано на схеме 6. Реакцию F проводят в стандартных условиях амидного сочетания, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимдазол, N,N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетра-фторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропилоксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-

гидроксibenзотриазол гидрат.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 7

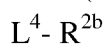


$\text{R}^{1\text{b}}, \text{R}^{2\text{b}}, \text{B}^1, \text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют значения, как определено выше для формулы (IB), при условии, что один из  $\text{B}^1, \text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  представляет собой N.

#### Реакция G

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XIIb), где  $\text{L}^3$  представляет собой подходящую уходящую группу,  $\text{X}^{\text{d}}$  может представлять собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-\text{R}^{1\text{b}}$  или  $-\text{OPG}$ , где PG представляет собой защитную группу, и каждый из  $\text{R}^{1\text{b}}, \text{B}^1, \text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIIIb), где  $\text{L}^4$  представляет собой группу, подходящую для реакции сочетания, и  $\text{R}^{2\text{b}}$  имеет значение, как определено выше, с получением соединений формулы (XIVb), как показано в реакции G на приведенной выше схеме (схема 7).

Реакцию G проводят в стандартных условиях сочетания путем взаимодействия соединения (XIIb) с соединением (XIIIb) формулы:



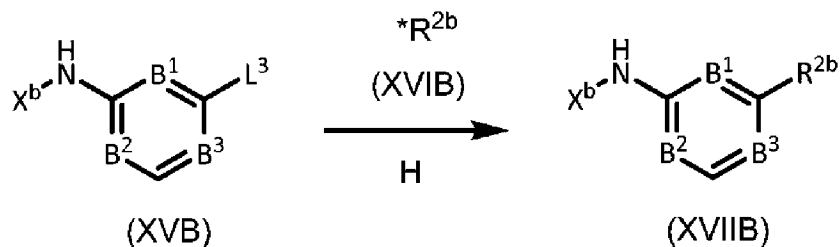
где  $\text{R}^{2\text{b}}$  имеет значение, как определено выше, и  $\text{L}^4$  представляет собой подходящую группу, такую как галоген, группа щелочного металла (например, литий), реактив Гриньяна (например,  $\text{MgX}$ ),  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{B}(\text{OR})_2$  или  $-\text{Sn}(\text{R})_3$ , или предшественник любого из них, в которых каждый R независимо представляет собой алкильную группу, или, в случае  $-\text{B}(\text{OR})_2$ , соответствующие группы R могут быть связаны вместе с образованием 4-6-членной циклической группы. Реакция может быть осуществлена, например, в присутствии подходящей каталитической системы, т.е. металл (или его соль или комплекс), такой как Pd, Cu, Pd/C,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (т.е. тетракистрифенилфосфин палладия),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  или  $\text{NiCl}_2$ , и лиганд, такой как  $t\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{AsPh}_3$ ,  $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ , 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, 2,2'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бифенил, хантрфос или смесь, вместе с подходящим основанием,



таким как карбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия, гидроксида натрия, гидроксид калия, карбонат калия, фторид цезия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид калия (или их смеси), в подходящем растворителе, таком как диоксан, толуол, этанол, диметилформамид, диметиловый эфир этиленгликоля, вода, диметилсульфоксид, ацетонитрил, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран или их смеси. Реакцию также можно проводить, например, при комнатной температуре или выше. Альтернативные условия реакции включают условия микроволнового облучения.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 8



\*R<sup>2b</sup> = R<sup>2b</sup>, содержащий реактивный NH

R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> имеют значения, как определено выше для формулы (IB), при условии, что один из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляет собой N.

#### Реакция Н

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XVB), где X<sup>b</sup> может представлять собой -H, -CO-R<sup>1b</sup>, -PG, где PG представляет собой защитную группу и L<sup>3</sup> представляет собой уходящую группу, и каждый из R<sup>1b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, и B<sup>3</sup> имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XVIB), где \*R<sup>2b</sup> представляет собой предшественник R<sup>2b</sup>, содержащий NH, подходящий для реакции, с получением соединений формулы (XVIIIB), как показано в реакции Н на приведенной выше схеме (схема 8).

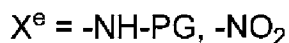
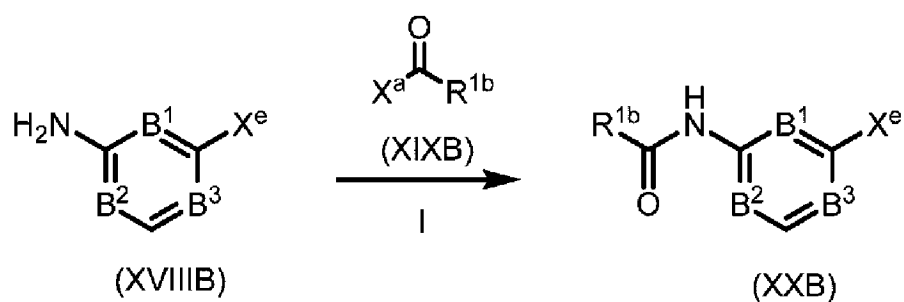
Реакцию Н используют для получения соединений формулы (XVIIIB) путем взаимодействия соединения формулы (XVB) с соединением формулы (XVIB), где L<sup>3</sup> представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор или сульфатная группа (например, -OS(O)2CF<sub>3</sub>, -OS(O)2CH<sub>3</sub> или -OS(O)2PhMe). Указанная реакция может быть проведена в стандартных условиях в присутствии подходящего основания, такого как пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, гидроксид натрия или их смеси), и подходящего растворителя, такого как пиридин, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, диметилформамид, диметилсульфоксид, вода или их смеси

и, например, при комнатной температуре или выше, или в условиях реакции микроволнового облучения.

Реакцию также можно проводить в присутствии соответствующего металлического катализатора (или его соли или комплекса), такого как Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI (или комплекс CuI/диамин) медь трис(трифенилфосфин)бромид, Pd(OAc)<sub>2</sub>, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) или NiCl<sub>2</sub>, и также необязательно в присутствии добавки, такой как Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, хантрфос, (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин, NaI или подходящий краун-эфир, такой как 18-краун-6-бензол, в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, триэтиламин, пиридин, N, N'-диметилэтилендиамин, имидазол, карбонат натрия, карбонат калия, трикалийфосфат, фосфат калия, карбонат цезия, трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид калия (или их смесь, необязательно в присутствии молекулярных сит 4A), в подходящем растворителе (например, дихлорметан, диоксан, толуол, этанол, изопропанол, диметилформамид, этиленгликоль, диметиловый эфир этиленгликоля, вода, диметилсульфоксид, ацетонитрил, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран) или смесь. Эту реакцию можно проводить в условиях реакции микроволнового облучения.

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 9



R<sup>1b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> имеют значения, как определено выше для формулы (IB), при условии, что один из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляет собой N.

#### Реакция I

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XVIII B), где X<sup>e</sup> может представлять собой -NO<sub>2</sub> или -NH-PG, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIX B), где X<sup>a</sup> может представлять собой -OH

или -Cl и R<sup>1b</sup> имеет значение, как определено выше, с получением соединений формулы (XXB), как показано в реакции I на приведенной выше схеме (схема 9)

Когда X<sup>c</sup> представляет собой -NO<sub>2</sub>, нитрогруппа может быть восстановлена в стандартных условиях восстановления до соответствующего первичного амина и использована в дальнейших реакциях для получения соединений формулы (IB).

Когда X<sup>c</sup> представляет собой -NH-PG, удаление защитных групп у защищенного первичного амина можно осуществить с помощью стандартных процедур и использовать в дальнейших реакциях для получения соединений формулы (IB).

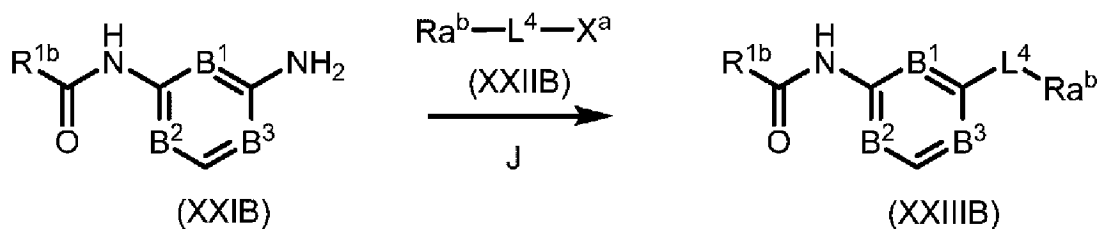
Амин соединения формулы (XVIII) преобразуют в замещенную амидную группу путем реакции с соединением формулы (XIX) с получением соединения формулы (XXB) согласно изобретению, как показано на схеме 9.

Реакцию I проводят в стандартных условиях конденсации, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимидазол, NN'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропилоксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол гидрат. Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества.

Альтернативно, реакцию можно проводить, применяя микроволновое излучение в подходящей микроволновой печи, например, при температуре 100°C в течение 4 ч или при 85°C в течение 3 ч.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

#### Scheme 10



$\text{L}^4 = \text{ClCO}-, \text{HOOC}-, \text{Cl-SO}_2-$

$\text{X}^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$

$\text{R}^{1b}$ ,  $\text{Ra}^b$ ,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют значения, как определено выше для формулы (IV), при условии, что один из  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  представляет собой N.

#### Реакция J

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XXIV), где  $\text{X}^a$  может представлять собой  $-\text{OH}$  или  $-\text{Cl}$ , и каждый из  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  и  $\text{B}^3$  имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XXIIB), где  $\text{L}^4$  может представлять собой  $\text{ClCO}-$ ,  $\text{HOOC}-$ ,  $\text{Cl-SO}_2-$  и  $\text{Ra}^b$  имеет значение, как определено выше, с получением соединений формулы (XXIIB), как показано в реакции J на приведенной выше схеме (схема 10)

Амин соединения формулы (XXIV) превращают, например, в замещенную амидную или сульфонамидную группу путем реакции с соединением формулы (XXIIB) с получением соединения формулы (XXIIB) согласно изобретению, как показано на схеме 10.

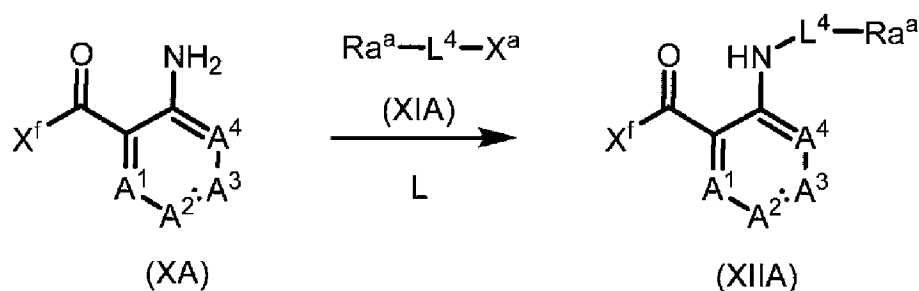
Реакцию J проводят в стандартных условиях конденсации, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимидазол, N, N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропилоксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки,



ил-N, N,N',N'-тетраметилурия гексфторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксibenзотриазол гидрат.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 12



$\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Реакция L

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XA), где  $\text{Xf}$  может представлять собой  $\text{-NH-R}^{1a}$ ,  $\text{-OPG}$ , где PG представляет собой защитную группу, и каждый из  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIA), где  $\text{L}^4$  может представлять собой  $\text{ClCO-}$ ,  $\text{HOCO-}$ ,  $\text{Cl-SO}_2\text{-}$  и  $\text{Ra}^a$  имеет значение, как определено выше, с получением соединений формулы (XIIA), как показано в реакции L на приведенной выше схеме (схема 12).

Амин соединения формулы (XA) преобразуют в замещенную амидную группу путем реакции с соединением формулы (XIA) с получением соединения формулы (XIIA) согласно изобретению, как показано на схеме 12.

Реакцию L проводят в стандартных условиях конденсации, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимидазол, N, N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-

этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, пропилфосфоновый ангидрид, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропилоксиметил полистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол гидрат. Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества.

Альтернативно, реакцию можно проводить, применяя микроволновое излучение в подходящей микроволновой печи, например, при температуре 100°C в течение 4 ч или при 85°C в течение 3 ч.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

#### Применение соединений по изобретению

Полезность соединений по изобретению, включая фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в настоящих способах может быть продемонстрирована в соответствующих анализах *in vitro* или *in vivo*. Соединения по изобретению обладают способностью повышать активность галактоцереброзидазы. Таким образом, соединения по изобретению можно применять/вводить для лечения и/или профилактики состояний, связанных с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, таких как, например, лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии. В одном варианте осуществления лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе. В другом варианте осуществления  $\alpha$ -синуклеинопатия представляет собой болезнь Паркинсона. В другом варианте осуществления состояние, связанное с изменением активности галактоцереброзидазы, представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобидно-клеточной лейкоцистозом, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии,

прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA). См., например, Graziano A. C. E. et al., *Journal of Neuroscience Research* 94:1220-1230 (2016); Hill C. H. et al., *Chem. Sci.* 6:3075-3086 (2015); and Hossain M. A. et al., *Journal of Human Genetics* 60:539-545 (2015).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Краббе, у нуждающегося в этом пациента, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики  $\alpha$ -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, у нуждающегося в этом пациента, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства у пациента, выбранного из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA), включающему введение эффективного количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся



в этом. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте любой способ, описанный в настоящем документе, может дополнительно включать введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии. В другом аспекте фермент представляет собой галактоцереброзидазу или ее аналог. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество субстрат-редуцирующего агента для субстрат-редуцирующей терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Краббе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении  $\alpha$ -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы

(IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA). В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, в получении лекарственного средства для профилактики или лечения состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе. В некоторых

вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и  $\alpha$ -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

#### Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эффективное количество соединения по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления композиция включает эффективное количество соединения формулы (IA) или формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления композиция включает эффективное количество соединения любой из формул (IB), (IIB) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Благодаря своей активности соединения по изобретению могут быть использованы в медицине человека. Как описано выше, соединения по изобретению применимы, например, для лечения или профилактики лизосомных болезней накопления, таких как болезнь Краббе, и  $\alpha$ -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона. Соединения по изобретению можно вводить любому пациенту, страдающему любым из указанных состояний. Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к любому человеку, который может получить благоприятные эффекты соединения по изобретению.

При введении пациенту соединение по изобретению можно вводить в качестве компонента композиции, которая включает фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

Соединения по изобретению можно вводить в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством. Введение соединений по изобретению по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством может быть последовательным или одновременным. В другом аспекте соединение по изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство вводят в отдельных лекарственных формах. В другом аспекте соединение по изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство вводят одновременно в одной и той же лекарственной форме.

Термин «эксципиент» относится к наполнителю, разбавителю или адьюванту, который вводят вместе с активным ингредиентом. Такие фармацевтические эксципиенты могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителей можно использовать воду или солевые водные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, например, для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители описаны в “Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 21<sup>st</sup> Edition, 2005; или “Handbook of Pharmaceutical Excipients,” Rowe C.R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sixth Edition, включенные в настоящее описание в качестве ссылки.

Примеры фармацевтических композиций включают любые твердые композиции (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и тому подобное) или жидкие композиции (растворы, суспензии или эмульсии) для перорального, местного или парентерального введения.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции находятся в форме для перорального введения. Фармацевтические формы, подходящие для перорального введения, могут представлять собой таблетки и капсулы и могут содержать обычные эксципиенты, известные в данной области, такие как связующие вещества, например, сироп, гуммиарабик, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; скользящие вещества для получения таблеток, например, стеарат магния; разрыхлители, например крахмал, поливинилпирролидон, натрия крахмала гликолят или микрокристаллическую целлюлозу; или фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые композиции для ухода за полостью рта могут быть получены обычными способами смешивания, наполнения или получения таблеток. Можно использовать повторяющиеся операции смешивания для распределения активного ингредиента во всех композициях, в которых используются большие количества наполнителей. Такие операции являются обычными в данной области техники. Таблетки можно получить, например, путем сухой или влажной грануляции и необязательно могут быть покрыты хорошо известными в обычной фармацевтической практике способами, в частности, с использованием энтеросолюбильного покрытия.

Фармацевтические композиции также могут быть адаптированы для

парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в соответствующей стандартной лекарственной форме. Можно использовать подходящие эксципиенты, такие как наполнители, буферные агенты или поверхностно-активные вещества.

Упомянутые лекарственные формы могут быть получены с использованием стандартных способов, таких как описанные или упомянутые в Фармакопеях Испании и США и аналогичных справочных текстах.

Как правило, эффективное количество вводимого соединения по изобретению зависит от относительной эффективности выбранного соединения, тяжести состояния или расстройства, подлежащего лечению, и массы тела пациента. Активное соединение можно вводить один или несколько раз в день, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день, при этом типичные общие суточные дозы находятся в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг массы тела/день до примерно 1000 мг/кг массы тела/день. В другом варианте осуществления эффективная доза соединения по изобретению составляет примерно 500 мг/кг массы тела/день или меньше. В другом варианте осуществления эффективная доза соединения по изобретению составляет примерно 100 мг/кг массы тела/день или меньше. В другом варианте осуществления эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг массы тела/день до примерно 100 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению; в другом варианте осуществления от примерно 0,02 мг/кг массы тела/день до примерно 50 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению; и в другом варианте осуществления от примерно 0,025 мг/кг массы тела/день до примерно 20 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению.

Композицию по изобретению можно получить способом, включающим смешивание соединения по изобретению с фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем. Смешивание можно осуществить, используя способы, известные для смешивания соединения и фармацевтически приемлемого эксципиента или носителя. В другом варианте осуществления соединение по изобретению присутствует в композиции в эффективном количестве.

Следующие примеры иллюстрируют, но не ограничивают, соединения, композиции и способы по изобретению. Подходящие модификации и адаптации множества состояний и параметров, обычно встречающихся в клинической терапии, которые очевидны для специалистов в данной области с учетом настоящего описания, находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

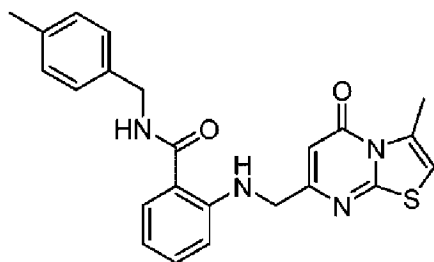
### Примеры

Примеры 1-28, имеющие формулу (IA)

Следующие примеры 1-28 были приобретены и протестированы в анализе, как описано ниже. Примеры 1-10, 13-23, 25, 27 и 28 получали от Enamine Ltd. (Ukraine). Примеры 11, 12 и 26 получали от Vitas-M Laboratory (USA). Пример 24 получали от Princeton BioMolecular Research Inc. (USA). Результаты тестирования представлены в таблице 1 ниже.

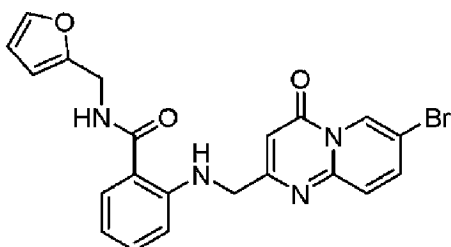
## Пример 1

2-(((3-метил-5-оксо-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-7-ил)метил)амино)-N-(4-метилбензил)бензамид



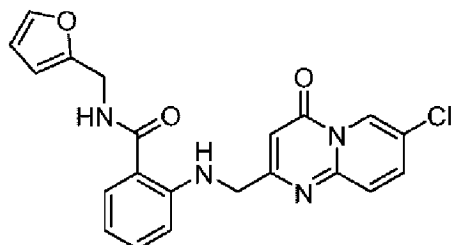
## Пример 2

2-(((7-бром-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



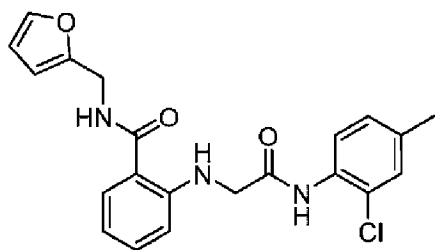
## Пример 3

2-(((7-хлор-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



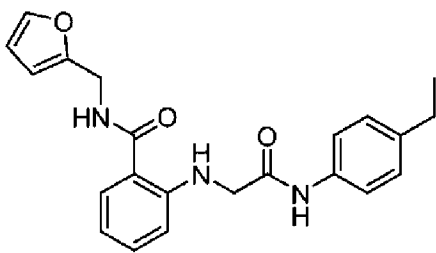
## Пример 4

2-(((2-((2-хлор-4-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



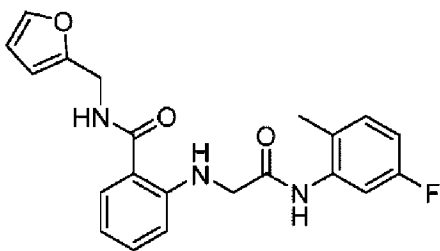
## Пример 5

2-(((2-((4-этилфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



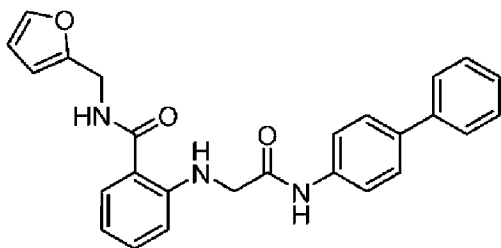
## Пример 6

2-((2-((5-фтор-2-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



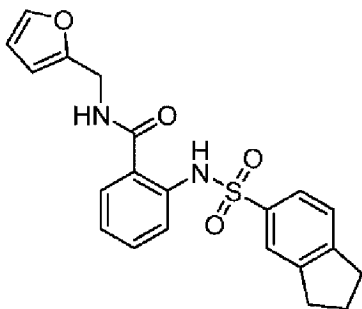
## Пример 7

2-((2-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2-оксоэтил)амино)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



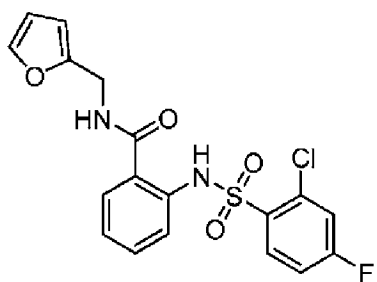
## Пример 8

2-((2,3-дигидро-1H-инден)-5-сульфонамидо)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



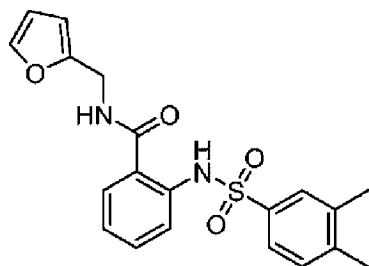
## Пример 9

2-((2-(4-фторфенил)сульфонамидо)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



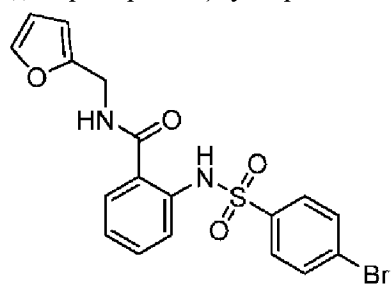
Пример 10

2-((3,4-диметилфенил)сульфонамидо)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



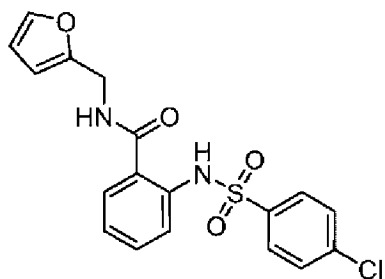
Пример 11

2-((4-бромфенил)сульфонамидо)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



Пример 12

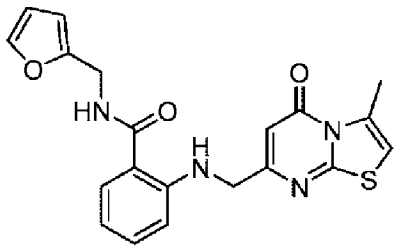
2-((4-хлорфенил)сульфонамидо)-N-(фуран-2-илметил)бензамид



Пример 13

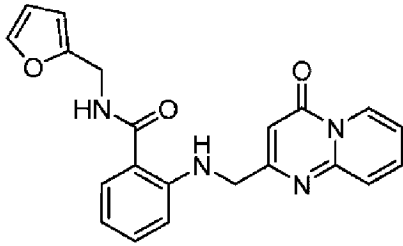
N-(фуран-2-илметил)-2-(((3-метил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-7-ил)метил)амино)бензамид





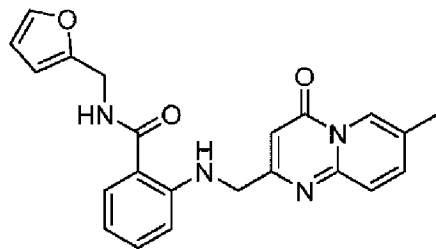
## Пример 14

N-(фуран-2-илметил)-2-(((4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)амино)бензамид



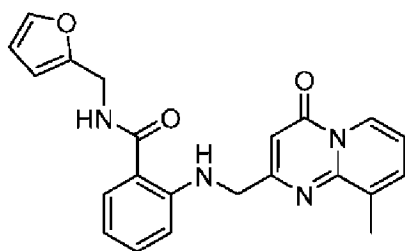
## Пример 15

N-(фуран-2-илметил)-2-(((7-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)амино)бензамид



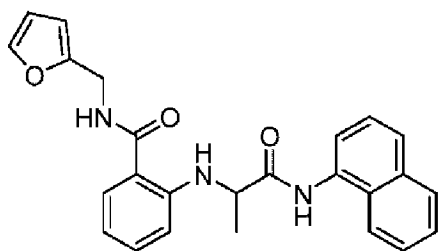
## Пример 16

N-(фуран-2-илметил)-2-(((9-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)амино)бензамид



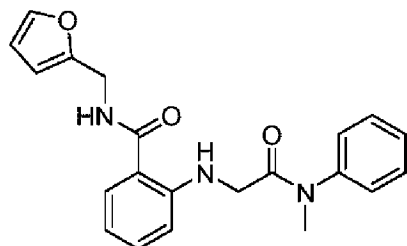
## Пример 17

N-(фуран-2-илметил)-2-(((1-(нафталин-1-иламино))-1-оксопропан-2-ил)амино)бензамид



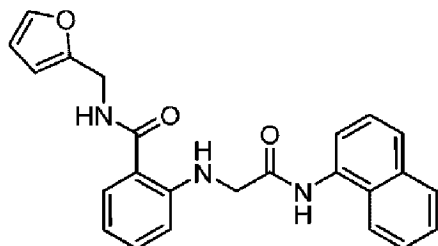
Пример 18

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-(метил(фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)бензамид



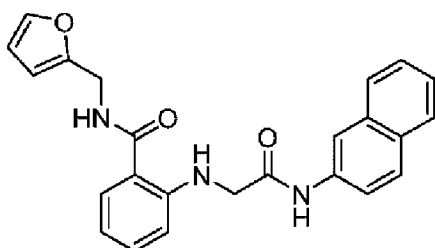
Пример 19

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-(нафталин-1-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензамид



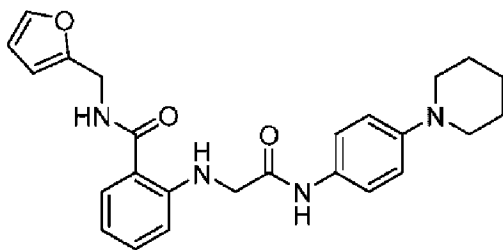
Пример 20

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензамид



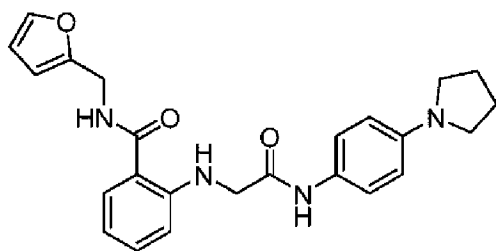
Пример 21

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-оксо-2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)этил)амино)бензамид



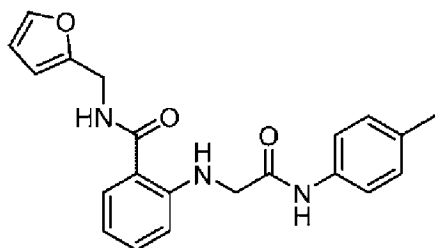
## Пример 22

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-оксо-2-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)амино)этил)амино)бензамид



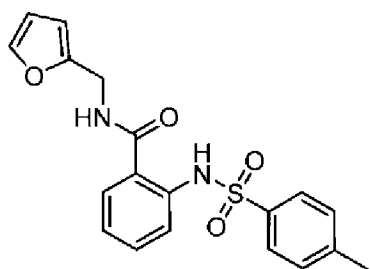
## Пример 23

N-(фуран-2-илметил)-2-((2-оксо-2-(п-толиламино)этил)амино)бензамид



## Пример 24

N-(фуран-2-илметил)-2-((4-метилфенил)сульфонамидо)бензамид



## Пример 25

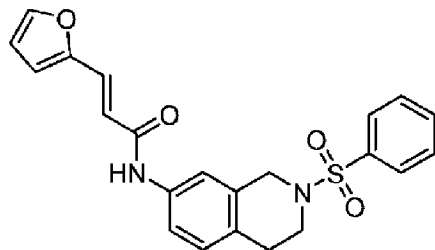
N-(фуран-2-илметил)-2-((5,6,7,8-тетрагидронафталин)-2-сульфонамидо)бензамид



Примеры 36 и 39-41 получали от Enamine Ltd. (Ukraine). Пример 38 получали от Mscule (Enamine) (Hungary). Результаты тестирования представлены в таблице 2 ниже.

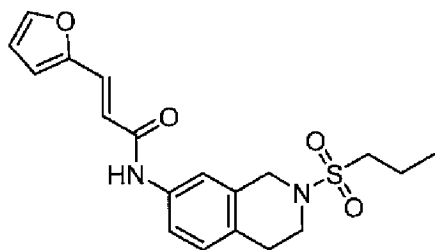
Пример 29

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(2-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)акриламид



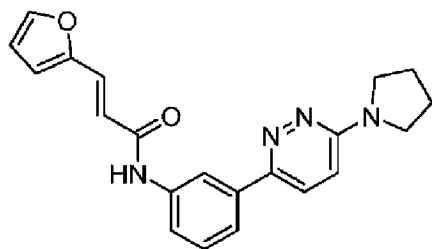
Пример 30

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(2-(пропилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)акриламид



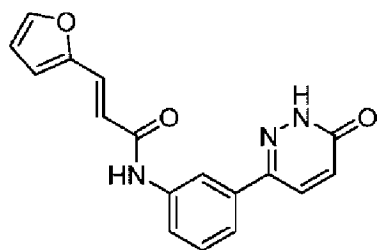
Пример 31

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)акриламид



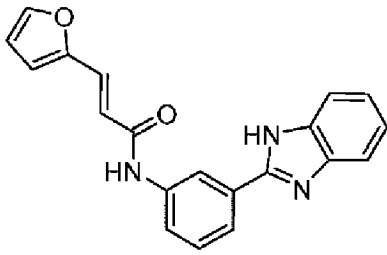
Пример 32

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил)акриламид



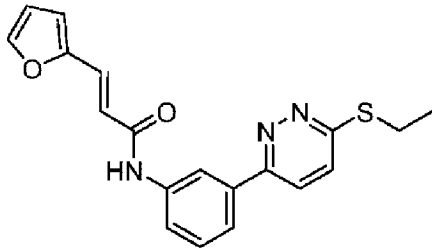
Пример 33

(E)-N-(3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



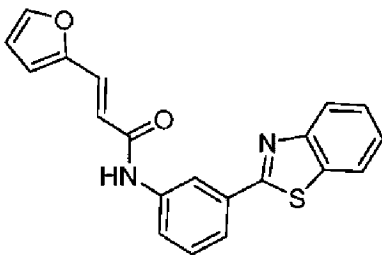
Пример 34

(E)-N-(3-(6-(этилтио)пиридазин-3-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



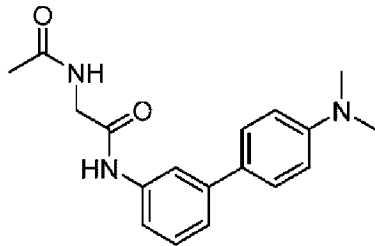
Пример 35

(E)-N-(3-(Бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



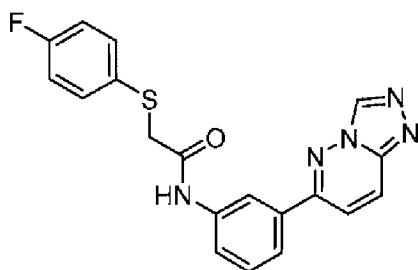
Пример 36

2-ацетиламино-N-(4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетиламид



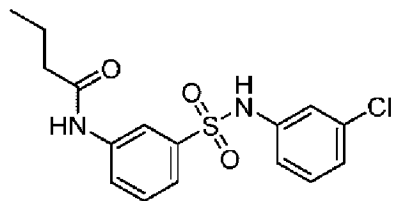
Пример 37

N-(3-([1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ил)фенил)-2-((4-фторфенил)тио)ацетиламид



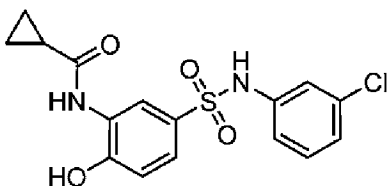
Пример 38

N-(3-(N-(3-хлорфенил)сульфамойл)фенил)бутирамид



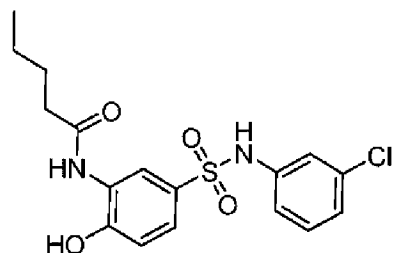
Пример 39

N-(5-(N-(3-хлорфенил)сульфамойл)-2-гидроксифенил)циклопропанкарбоксамид



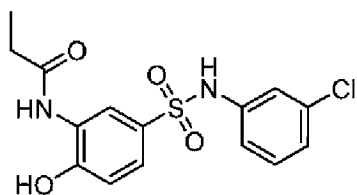
Пример 40

N-(5-(N-(3-хлорфенил)сульфамойл)-2-гидроксифенил)пентанамид



Пример 41

N-(5-(N-(3-хлорфенил)сульфамойл)-2-гидроксифенил)пропионамид



Общие условия эксперимента для примеров 42-77

Здесь и далее термин "ч" означает часы, «экв» означает эквиваленты, «мин» означает минуты, "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" означает палладий-тетраakis(трифенилфосфин), "Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>" "трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), "XPhos" означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, "NMP" означает N-метил-2-пирролидон, "НАТУ" означает 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат, "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "TLC" означает тонкослойную хроматографию, "LC-MS" или "HPLC-MS" означает жидкостная хроматография-масс-спектрометрия, "CDCl<sub>3</sub>" означает дейтерированный хлороформ, "DMSO-d<sub>6</sub>" означает дейтерированный диметилсульфоксид, "DCM" означает

дихлорметан, и "DMEDA" означает 1,2-диметилэтилендиамин.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записывали на приборе Bruker (400 МГц и 500 МГц).

Спектры ВЭЖХ записывали на Waters 2695.

LC-MS анализ соединений проводили одним из следующих способов.

Способ-А: X-BRIDGE C18 (4,6 мм x 75 мм 3,5 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 2,0 мл/мин; время эксперимента: 5,0 мин; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде и В: 100% ацетонитрил; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%В): 0,0/10, 0,2/10, 2,5/75, 3,0/100, 4,8/100, 5,0/10; MASS: Agilent 1200 SERIES, Mass:6130SQD (ESI/APCI).

Способ-В: Aquity UPLC BEH C18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 0,8 мл/мин; время эксперимента: 3,0 мин; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: 1,0% муравьиной кислоты в ацетонитриле; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%В): 0,0/2, 0,2/2, 1,5/98, 2,6/98, 2,61/2, 3,2/2; MASS: Agilent 1290 infinity, Mass:6150 SQD (ESI/APCI).

Способ-С: Aquity UPLC BEH C18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 0,6 мл/мин; время эксперимента: 4,0 мин; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В 1,0% муравьиной кислоты в ацетонитриле; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%В): 0/95; 0,3/95; 2,0/5; 3,5/5; 3,6/95; MASS: Agilent 1290 infinity, Mass:6150 SQD (ESI/APCI).

Способ-Д: Aquity UPLC BEH C18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 0,8 мл/мин; время эксперимента: 3,2 мин; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: ацетонитрил; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%А): 0/98, 0,5/98, 3,4/2, 4,2/2, 4,5/98, 5/98; MASS: Waters Acquity UPLC с SQD(ESI/APCI).

Способ-Е: SunFire C18 (3 мм x 30 мм, 2,5 мкм); скорость потока: 1,8 мл/мин. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль бикарбоната аммония) и В: ацетонитрил. Градиент: 5% В в течение 0,2 мин, увеличение до 95% В в течение 1,4 мин, 95% В в течение 1,3 мин, обратно до 5% В в течение 0,01 мин. Температура термостата: 50°C. Agilent 1200 Series, Agilent 6110 Quadrupole LC/MS.

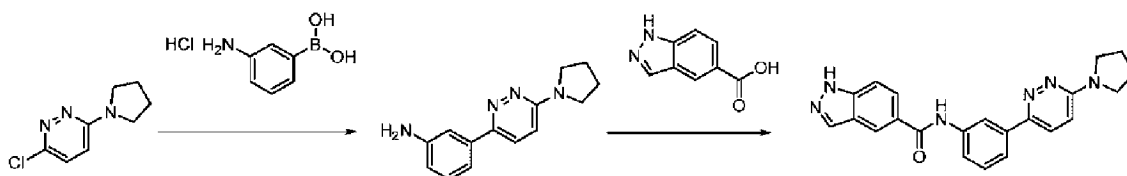
Способ-Ф: SunFire C18 (4,6 мм x 50 мм, 3,5 мкм); скорость потока: 2,0 мл/мин. Подвижная фаза А: вода (0,01% трифторуксусная кислота) и В: ацетонитрил (0,01% трифторуксусная кислота). Градиент: 5%-95% В в 1,5 мин. Температура термостата: 50°C. Agilent 1200 Series. Agilent 6110 Quadrupole LC/MS.

Способ-Г: Agilent 1200 Series; Скорость потока: 1,8 мл/мин. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль бикарбонат аммония) и В: ацетонитрил. Градиент: 5%-90% В в 1,4 мин. Температура термостата: 50°C. Agilent 6110 Quadrupole LC/MS.

Способ-Н: X-BRIDGE C18 (4,6 мм x 50 мм 3,5 мкм); Скорость потока: 1,8 мл/мин. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль бикарбонат аммония) и В: ацетонитрил. Градиент: 5%-90% В в 1,4 мин. Температура термостата: 50°C.

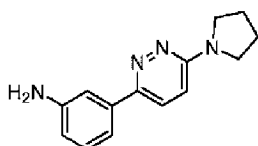
Синтез примера 42





Промежуточное соединение 1

3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)анилин



Карбонат натрия (8,69 г, 0,082 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиридазина (5,0 г, 0,027 2 ммоль) и (3-аминофенил)бороновой кислоты. HCl (5,19 г, 0,030 ммоль) в толуоле-этанол-воде (210 мл, 1:1:0,1 об/об./об.). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,1 г, 0,0027 ммоль). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. После расхода исходных веществ (контролировали с помощью TLC), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш; 4-6% MeOH в DCM) с получением 2,2 г соединения 3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)анилина в виде бледно-желтого твердого вещества.

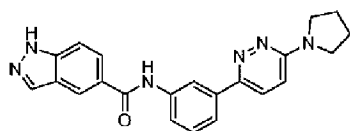
Выход: (2,2 г, 33%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 241,2; Rt=1,20 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,71 (д, J =9,2Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,59-6,56 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 4H), 2,00-1,97 (м, 4H).

Пример 42

N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-1H-индазол-5-карбоксамид



50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в EtOAc (1,1 мл, 1,6 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 1 (0,20 г, 0,83 ммоль), 1H-индазол-5-карбоновой кислоты (0,135 г, 0,83 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,53 г, 4,1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и

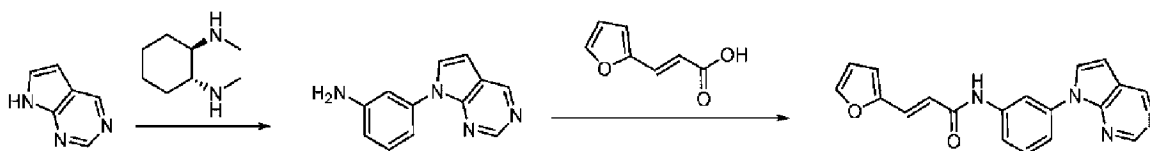
перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , органический продукт экстрагировали 10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$ мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента) с получением целевого продукта в виде беловатого твердого вещества.

Выход: (16 мг, 12%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 35,2 ;  $R_t=1,46$  мин (Способ-В).

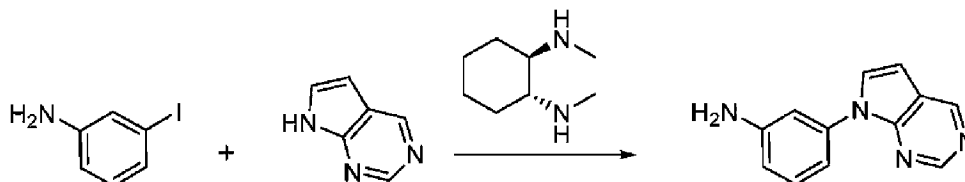
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,36 (с, 1H), 8,53-8,48(м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,86-7,83 (м, 2H), 7,76-7,64 (м, 2H), 7,45 (т,  $J=8$  Гц, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 3,53-3,51(м, 4H), 2,01-1,99 (м, 4H).

Синтез примера 43



Промежуточное соединение 2

3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)анилин



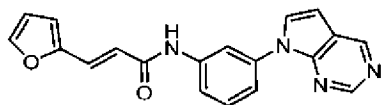
$\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,95 г, 9,23 ммоль, 2,2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,5 г, 4,19 ммоль, 1 экв.), 3-иоданилина (1,37 г, 6,29 ммоль, 1,5 экв.),  $\text{CuI}$  (0,056 г, 0,293 ммоль, 0,07 экв.) и транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,09 г, 0,629 ммоль, 0,15 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и продукт экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2 в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 10-15%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$  в качестве элюента) с получением 0,2 г 3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)анилина.

Выход: (0,2 г, 23%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 211,03;  $R_t=0,87$  мин (Способ-С).

## Пример 43

(E)-N-(3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



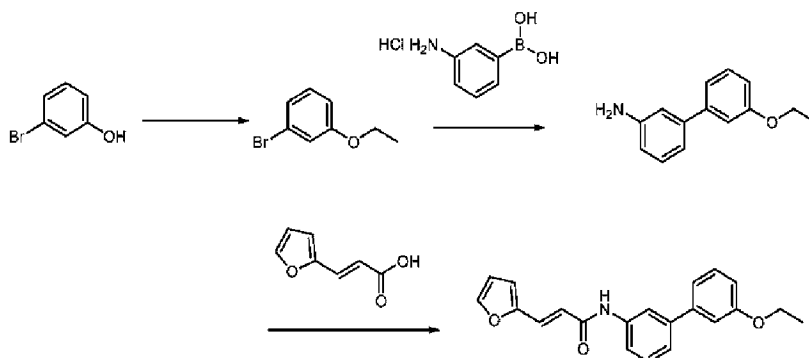
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (0,02 г, 6%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 331,18;  $R_t=1,69$  мин (Способ-С).

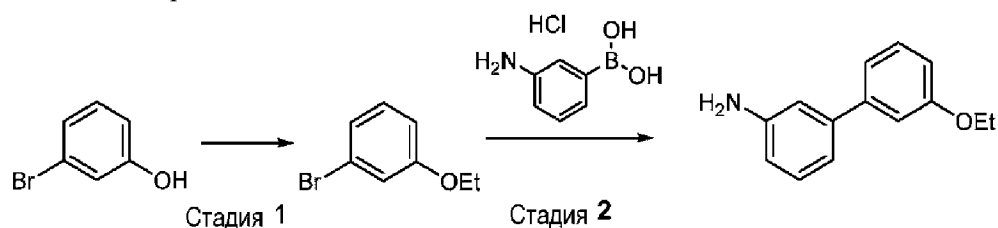
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,50 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,55-7,40 (м, 3H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,69-6,63 (м, 2H).

## Синтез примера 44



## Промежуточное соединение 3

3'-этоксифенил-3-амин



## Стадия 1

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (0,94 г, 39,2 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 3-бромфенола (2,0 г, 11,6 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли этилийодид (2,7 мл, 17,3 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (комн.темп.) в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и органический продукт экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт

очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60-120; 15% Этилацетат в гексанах в качестве элюента) с получением 1,8 г 1-бром-3-этоксibenзола.

Выход: (1,8 г, 77%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 202,0; Rt=3,13 мин (Способ-А).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14-7,07 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 2H), 6,83-6,80 (м, 1H), 4,03-3,98 (кв, J =7 Гц, 2H), 1,40 (т, J =7 Гц, 3H).

Стадия 2

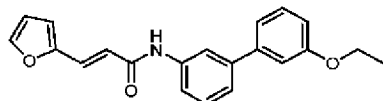
Карбонат натрия (1,43 г, 13,5 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 1-бром-3-этоксibenзола (0,900 г, 4,5 ммоль, 1 экв.) и 3-аминофенилбороновой кислоты гидрохлорида (0,77 г, 4,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле-этанол-воде (16 мл:16 мл:1,6 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли каталитическое количество тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,03 г, 0,9 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (300 мл), фильтровали через целита и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200; 25% этилацетата в гексанах в качестве элюента) с получением 700 мг 3'-этоксibenзил-3-амин.

Выход: (0,700 г).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 214,2; Rt=1,78 мин (Способ-В).

Пример 44

(E)-N-(3'-этоксibenзил-3-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



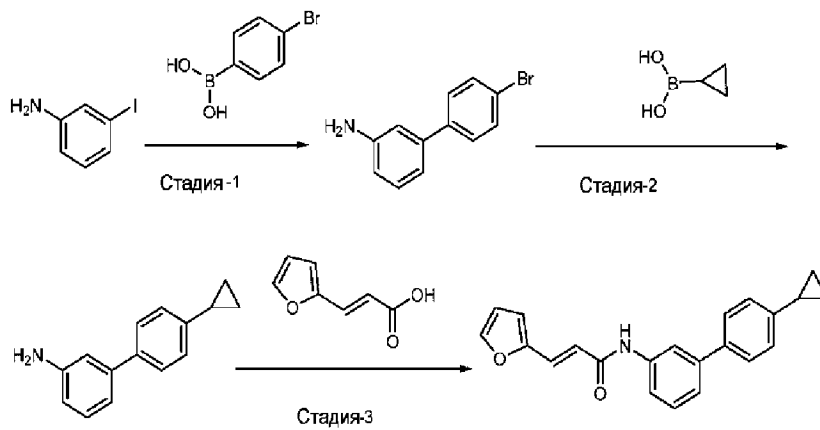
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (0,049 г, 15%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 334,2; Rt=2,09 мин (Способ-В).

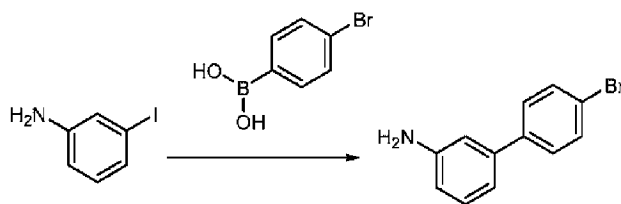
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,26 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 4H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,85-6,84 (м, 1H), 6,65-6,60 (м, 2H), 4,11-4,05 (кв, J =8,5 Гц, 2H), 1,34 (т, J =8,5 Гц, 3H).

Синтез примера 45



#### Промежуточное соединение 4

##### 4'-бромбифенил-3-амин



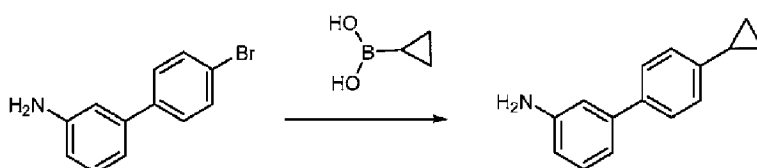
Карбонат натрия (2,9 г, 27,4 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 3-йоданилина (2,0 г, 9,1 ммоль, 1 экв.) и (4-бромфенил)бороновой кислоты (1,8 г, 9,1 ммоль, 11 экв.) в толуоле-этаноле-воде (40 мл-40 мл-4 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли каталитическое количество  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,0 г, 0,91 ммоль, 0,1 экв.). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл), фильтровали через целит и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах в качестве элюента) с получением 600 мг 4'-бромбифенил-3-амина.

Выход: (0,600 г, 26%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248,1 ;  $\text{Rt}=1,96$  мин (Способ-В).

#### Промежуточное соединение 5

##### 4'-циклопропилбифенил-3-амин



$\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,2 г, 5,7 ммоль, 3 экв.) добавляли к продукту аргоном раствору 4'-бромбифенил-3-амина (0,47 г, 1,9 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (0,33 г, 3,8 ммоль, 2 экв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,042 г, 0,19 ммоль, 0,1 экв.) и трициклогексилфосфина (20%

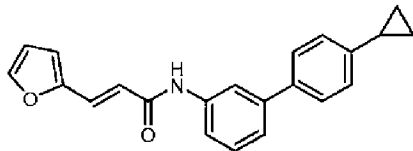
раствор в толуоле) (0,120 г, 0,19 ммоль, 0,1 экв.) в смеси толуол:вода (14 мл:1 мл). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и органический продукт экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 10-15% EtOAc в гексанах в качестве элюента) с получением 0,25 г 4'-циклопропилбифенил-3-амина.

Выход: (0,250 г, 63%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 210,2; Rt=1,90 мин (Способ-В).

Пример 45

(E)-N-(4'-циклопропилабифенил-3-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



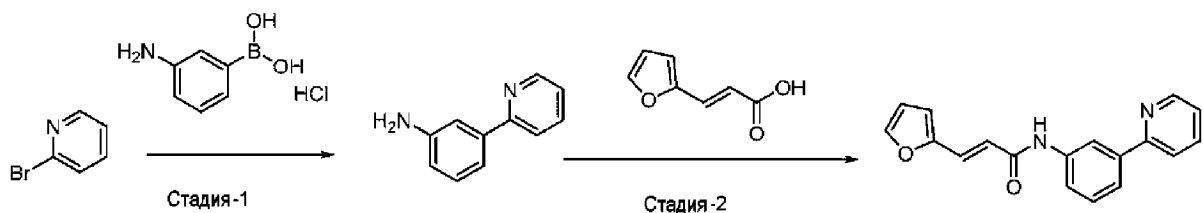
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выход: (0,143 г, 36%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 330,2 ; Rt=2,15 мин (Способ-В).

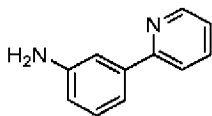
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,27 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,64 (д, J =8,8Гц, 1H), 7,50 (д, J =8,4Гц, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,18 (д, J =7,6Гц, 2H), 6,86 (м, 1H), 6,67-6,62 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,00-0,95(м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H).

Синтез примера 46



Промежуточное соединение 6

3-(пиридин-2-ил)анилин



Карбонат калия (2,63 г, 19,1 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бромпиридина (0,600 г, 6,37 ммоль, 1 экв.) и 3-аминофенилбороновой кислоты гидрохлорида (0,165 г, 0,95 ммоль, 0,15 экв.) в DME:воде (6 мл:0,15 мл). Реакционную

смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли каталитическое количество тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,737 г 0,63 ммоль, 0,1 экв.). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл), фильтровали через целит и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(пиридин-2-ил)анилина. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200; 35% этилацетата в гексанах в качестве элюента) с получением 300 мг 3-(пиридин-2-ил)анилина.

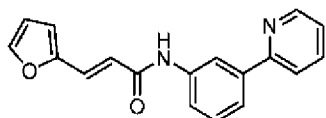
Выход: (0,300 г, 46%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 171,1; Rt=0,59 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68-8,66 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,76-6,73 (м, 1H), 3,77 (уш. с, 2H).

Пример 46

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)фенил)акриламид



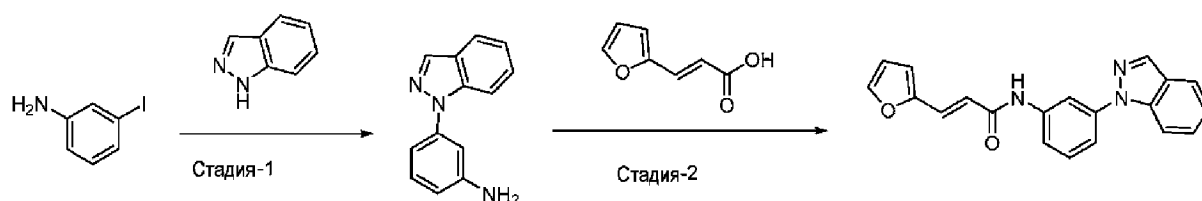
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,043 г, 26%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 291,2; Rt=1,69 мин (Способ-В).

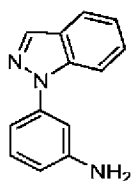
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36(с, 1H), 8,68 (д, J =5,2 Гц, 1H), 8,43(с, 1H), 7,91-7,90 (м, 2H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,75 (д, J =8 Гц, 1H), 7,47-7,36(м, 3H), 6,88-6,87 (м, 1H), 6,68-6,63 (м, 2H).

Синтез примера 47



Промежуточное соединение 7

3-(1H-индазол-1-ил)анилин



Стадия-1: K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,74 г, 17,6 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому

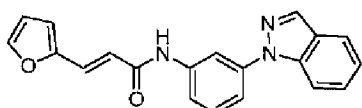
раствору 3-иоданилина (1,29 г, 5,9 ммоль, 1 экв.), индазола (0,700 г, 5,9 ммоль, 1 экв.), иодида меди(I) (CuI) (0,560 г, 2,9 ммоль, 0,5 экв.) и DMEDA (0,31 г, 3,5 ммоль, 0,6 экв.) в 1,4-диоксане: воде (30 мл:3 мл). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением неочищенных 3-(1H-индазол-1-ил)анилинов. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 20% EtOAc в гексанах в качестве элюента) с получением 0,5 г 3-(1H-индазол-1-ил)анилина.

Выход: (0,500 г, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,31 (с, 1H), 8,30-7,80 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,97-6,85(м, 1H), 6,59-6,57 (м, 1H), 5,42 (уш. с, 2H).

Пример 47

(E)-N-(3-(1H-индазол-1-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



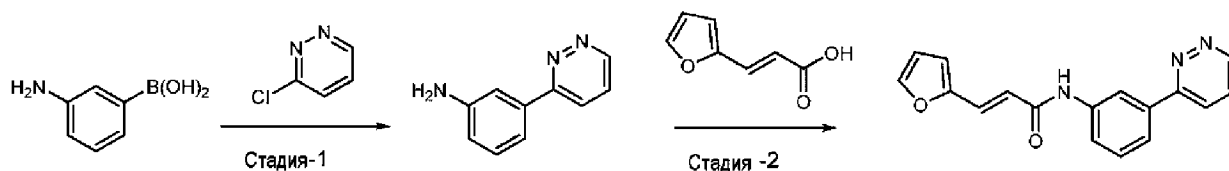
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (0,066 г, 21%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 33,02; Rt=2,01 мин (Способ-В).

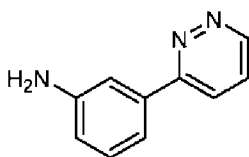
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,68-6,64 (м, 2H).

Синтез примера 48



Промежуточное соединение 8

3-(пиридазин-3-ил)анилин



Стадия-1: Карбонат цезия (5,5 г, 17,1 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому



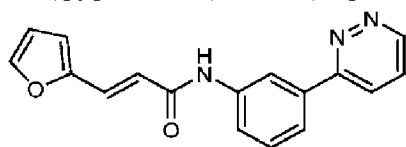
раствору 3-хлорпиридазина (0,650 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) и (3-аминофенил)бороновой кислоты (0,859 г, 6,27 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане:воде (20 мл, 2 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,658 г, 0,57 ммоль, 0,1 экв.). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через целит и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 50% EtOAc в гексанах в качестве элюента) с получением 60 мг 3-(пиридазин-3-ил)анилина.

Выход: (0,220 г).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 171,97 ; Rt=0,48 мин (Способ-С).

Пример 48

(E)-3-(фуран-2-ил)-N-(3-(пиридазин-3-ил)фенил)акриламид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде белого твердого вещества.

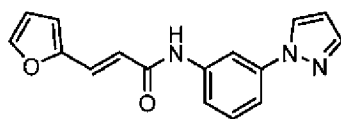
Выход: (0,016 г, 4%).

ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 290,09 Rt=1,74 мин (Способ-С).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,41 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,17(д, J =8,4 Гц 1H), 7,89-7,78 (м, 4H), 7,52 (т, J =8,4 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,64-6,3 (м, 2H).

Пример 49

(E)-N-(3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



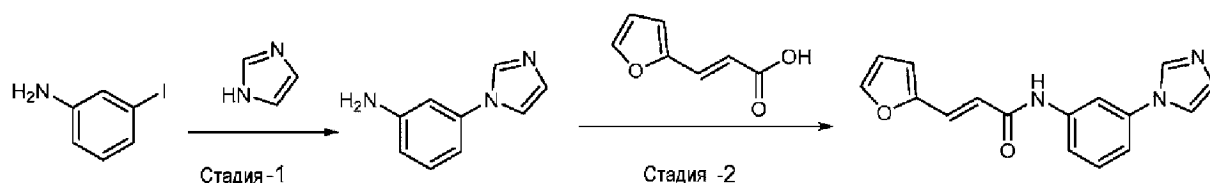
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (0,054 г, 17%).

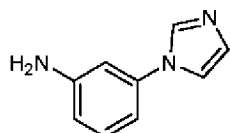
ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 278,17 ; Rt=1,92 мин (Способ-С).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,39 (с, 1H), 8,43-8,42 (м, 1H), 8,28-8,27 (м, 1H), 7,84-7,83 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 6,88 (д, J =3,6 Гц, 1H), 6,66-6,62 (м, 2H), 6,55 (с, 1H).

Синтез примера 50



Промежуточное соединение 9  
3-(1H-имидазол-1-ил)анилин



Стадия-1: К раствору 3-иоданилина (0,500 г, 2,28 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,233 г, 3,42 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (1,45 г, 6,85 ммоль, 3 экв.) и иодид меди(I) (0,043 г, 0,22 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, DMF выпаривали при пониженном давлении. Затем экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (230-400 силикагель), используя в качестве элюента 15% метанол в дихлорметане, с получением 3-(1H-имидазол-1-ил)анилина в виде коричневой смолы.

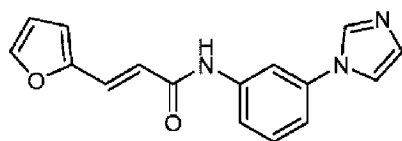
Выход: (0,150 г, 41%).

ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 160,08 ; Rt=4,61 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (с, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,77-6,74 (м, 1H), 6,68-6,64 (м, 2H), 3,86 (ушир., 2H).

Пример 50

(E)-N-(3-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



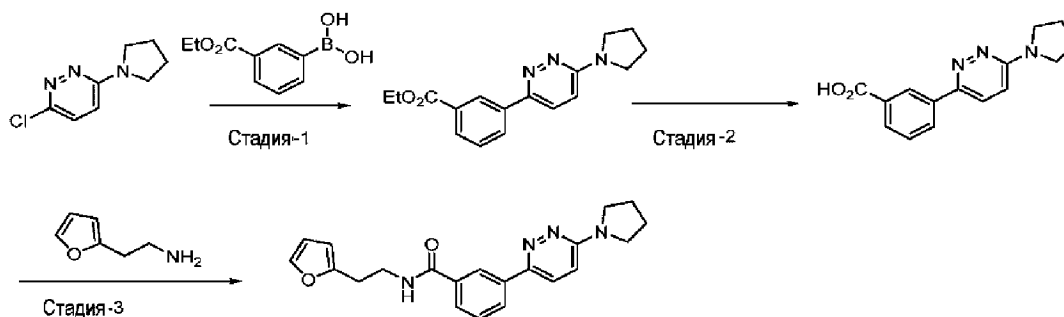
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде светло-желтого твердого вещества.

Выход: (0,026 г, 10%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 280,06; Rt=1,44 мин (Способ-А).

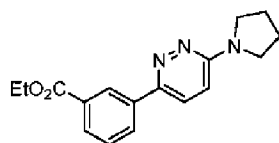
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 6,64 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,50-6,44 (м, 2H).

Синтез примера 51



Промежуточное соединение 10

Этил 3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензоат



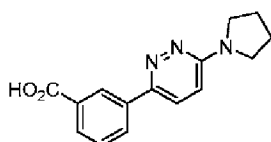
Стадия-1: Карбонат натрия (3,48 г, 32,8 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 3-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиридазина (2,0 г, 10,9 ммоль, 1 экв.) и (3-(этоксикарбонил)-фенил)бороновой кислоты (3,19 г, 16,4 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане:воде (40 мл: 4 мл). Смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли XPhos (2,08 г, 4,4 ммоль, 0,4 экв.) и Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,99 г, 1,1 ммоль, 0,1 экв.). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл), фильтровали через целит и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш; 30-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением в виде бледно-желтого твердого вещества 2,2 г этил 3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензоата.

Выход: (2,2 г, 67%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 298,01; Rt=1,57 мин (Способ-С).

Промежуточное соединение 11

3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензойная кислота



Стадия-2: LiOH·H<sub>2</sub>O (0,62 г, 14,8 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору этил 3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензоата (2,20 г, 0,74 ммоль, 1 экв.) в MeOH:воде (44 мл:4,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

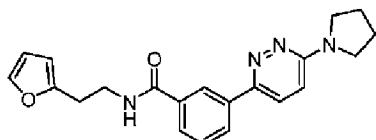
давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и подкисляли 2 н. HCl при 0°C. Продукт выпадал в осадок, который фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенной 3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензойной кислоты. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Выход: (1,0 г, 50%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 270,25; Rt=0,29 мин (Способ-А).

Пример 51

N-(2-(фуран-2-ил)этил)-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

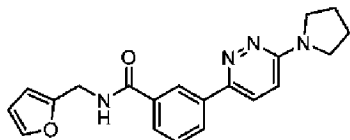
Выход: (0,075 г, 37%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 363,2 ; Rt=1,54 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,74-8,71 (т, J=5,6 Гц 1H), 8,45 (с, 1H), 8,16-8,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,99-7,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,84-7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 6,99-6,97 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,36-6,35 (м, 1H), 6,19-6,18 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 6H), 2,92-2,89 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,02-1,98 (м, 4H).

Пример 52

N-(фуран-2-илметил)-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

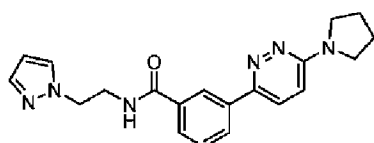
Выход: (0,060 г, 31%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 349,2; Rt=1,50 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,11-9,09 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,97-7,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,89-7,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 6,98-6,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,41-6,40 (м, 1H), 6,30-6,29 (м, 1H), 4,51-4,49 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 4H).

Пример 53

N-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде желтого твердого вещества.

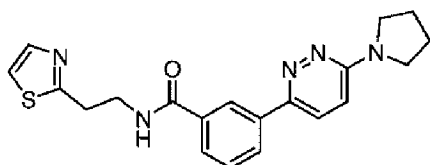
Выход: (0,071 г, 35%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 363,2; Rt=1,41 мин (Способ-В).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,72-8,69 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,16-8,14 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,95-7,92 (д, J =9,6 Гц, 1H), 7,82-7,80 (д, J =8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57-7,53 (т, J =8 Гц 1H), 7,46-7,45 (с, 1H), 6,98 (д, J =9,2 Гц, 1H), 6,23-6,21 (м, 1H), 4,32 (т, J =6,4 Гц, 2H), 3,69-3,64 (кв, J =6,4 Гц, 2H). 3,54-3,50 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 4H).

Пример 54

3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-N-(2-(тиазол-2-ил)этил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

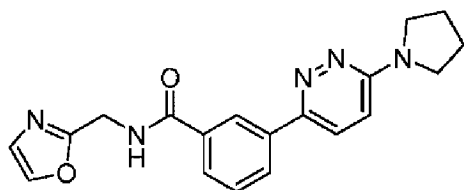
Выход: (0,0148 г, 6,56%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 380,20; Rt=1,41 мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20-8,19 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,80-7,78 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,70-7,68 (д, J =9,6 Гц, 1H), 7,54-7,50 (т, J =8 Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,73-6,71 (д, J =9,6 Гц, 1H), 3,96-3,91 (кв, J =6 Гц, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,36-3,33 (т, J =6 Гц, 2H), 2,10-2,06 (м, 4H).

Пример 55

N-(оксазол-2-илметил)-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде белого твердого вещества.

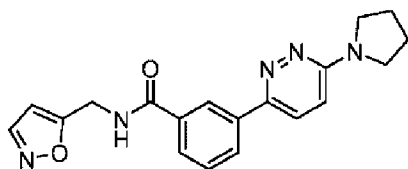
Выход: (0,025 г, 12%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 350,25 ; Rt=1,36 мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,29 (т, J =5,6 Гц, 1H), 8,52(с, 1H), 8,19 (д, J =8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,17 (с, 4H), 6,98 (д, J =9,6 Гц, 1H), 4,62 (д, J =6 Гц 2H), 3,52-3,51 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 4H).

Пример 56

N-(изоксазол-5-илметил)-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

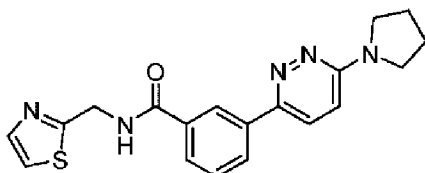
Выход: (0,048 г, 23%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 350,21 ; Rt=1,38 мин (Способ-С).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,32-9,29 (т, J =6 Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 2H), 8,20-8,18 (м, 1H), 7,98-7,96 (д, J =9,6 Гц, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,60-7,56 (т, J =7,6 Гц, 1H), 6,99-6,97 (д, J =9,6 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,67-4,65 (д, J =6 Гц, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,00 (м, 4H).

Пример 57

3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-N-(тиазол-2-илметил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

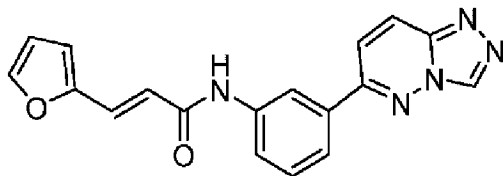
Выход: (0,022 г, 10%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 366,21; Rt=1,41 мин (Способ-С).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,55-9,52 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21-8,19 (д, J=8 Гц, 1H), 7,98-7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,92-7,90 (д, J =8 Гц, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,00-6,97 (д, J =9,6 Гц, 1H), 4,79-4,78 (д, J=6 Гц, 2H), 3,54-3,51 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 4H).

Пример 58

(E)-N-(3-([1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)фенил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, с использованием (E)-3-(фуран-2-ил)акриловой кислоты, и выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества.

Выход: (0,018 г, 4%).

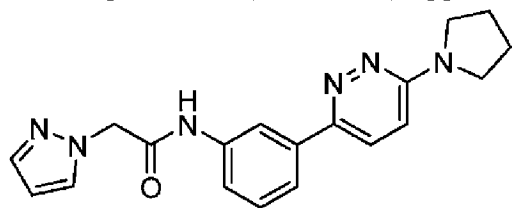
ES-MS  $[M+H]^+$ : 332,14; Rt=1,72 мин (Способ-А).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,48 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,49-8,47(м, 2H), 7,91-9,85 (м, 3H), 7,78 (д, J =8Гц, 1H), 7,55 (т, J =8Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,88 (д, J =3,6 Гц,

1H), 6,68-6,63 (м, 2H).

Пример 59

2-(1H-пиразол-1-ил)-N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

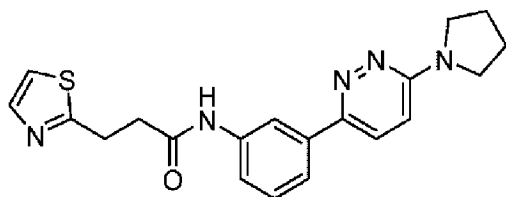
Выход: (57 мг, 26%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 349,24 ;  $R_t=1,38$  мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (с, 1H), 8,26-8,25 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,43-7,39(т,  $J=16$  Гц, 1H), 6,95-6,93 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 6,29-6,28 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,52-3,49 (м, 4H), 2,01-1,97 (м, 4H).

Пример 60

N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-3-(тиазол-2-ил)пропанамид



НАТУ (0,35 г, 0,93 ммоль) порциями добавляли к раствору DIPEA (0,32 мл, 1,87 ммоль) и 3-(тиазол-2-ил)пропановой кислоты (0,1 г, 0,625 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Затем, промежуточное соединение 1 (3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)анилин) (0,15 г, 0,625 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4% метанол в DCM в качестве элюента) с получением целевого соединения 3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)пропанамид в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (70 мг, 29%).

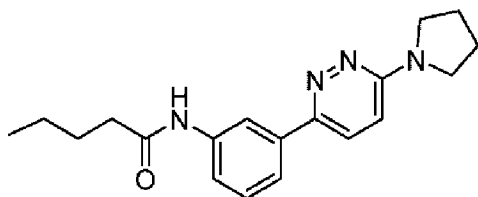
ES-MS  $[M+H]^+$ : 380,24 ;  $R_t=1,45$  мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,13 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,80-7,77 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 7,40-7,36 (т,  $J=16$  Гц, 1H), 6,95-6,93 (д,  $J=8$  Гц, 1H),

3,52-3,49 (м, 4H), 3,34-3,30 (м, 2H), 2,87-2,84 (т, J =8Гц, 2H), 2,01-1,97 (м, 4H).

Пример 61

N-(3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)пентанамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде не совсем белого твердого вещества.

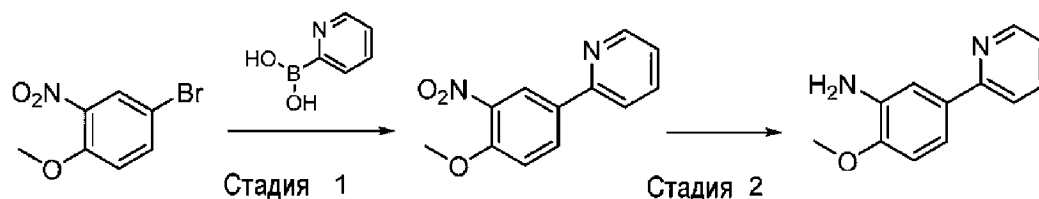
Выход: (68 мг).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 325,17 ; Rt=1,58 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,95 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,80-7,77 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,39-7,35 (т, J =8 Гц, 1H), 6,95-6,935 (д, J=9,2Гц, 1H), 3,52-3,49 (т, J=6,8Гц, 4H), 2,34-2,31 (т, J=7,6Гц, 2H), 2,01-1,97 (м, 4H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,36-1,31 (м, 2H), 0,92-0,89 (т, J =7,6 Гц,3H).

Промежуточное соединение 12

2-метокси-5-(пиридин-2-ил)анилин



Стадия 1

Карбонат калия (2,95 г, 21,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 4-бром-1-метокси-2-нитробензола (1,0 г, 4,34 ммоль) и соединения пиридин-2-илбороновой кислоты (0,636 г, 4,77 ммоль) в толуоле-этаноле (21 мл, 1:1 об./об.). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,150 г, 0,130 ммоль). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. После расхода исходных веществ (контролировали с помощью TLC), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш; 0-10% MeOH в DCM) с получением 0,1 г соединения 2-(4-метокси-3-нитрофенил)пиридина.

Выход: (0,1 г, 10,8%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 230,94; Rt=1,85 мин (Способ-В).

Стадия 2

Раствор соединения 2-(4-метокси-3-нитрофенил)пиридина (0,1 г, 0,431 ммоль) в



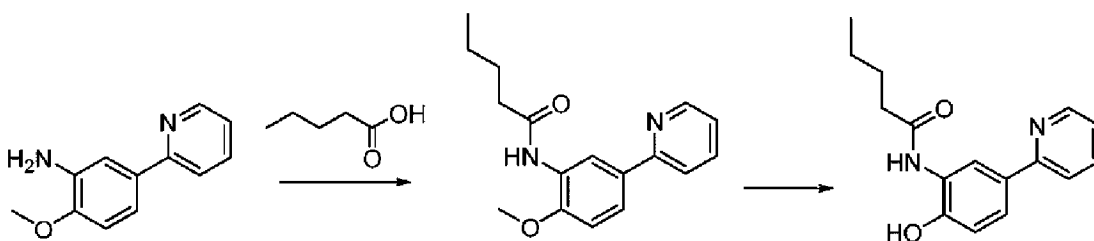
метаноле (10 мл) продували аргоном в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 10% палладий на угле (100 мг). Реакционную смесь гидрировали под баллонным давлением в течение 2 ч до завершения реакции (контролировали с помощью TLC). Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 7,5-3. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Выход: (0,1 г, неочищенное).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 201,08; Rt=0,77 мин (Способ-А).

Пример 62

N-(2-гидрокси-5-(пиридин-2-ил)фенил)пентанамид



N-(2-метокси-5-(пиридин-2-ил)фенил)пентанамид синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 42, и выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества.

Выход: (0,06 г, 42%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 285,02; Rt=1,66 мин (Способ-В).

Затем к перемешиваемому раствору N-(2-метокси-5-(пиридин-2-ил)фенил)пентанамид (0,06 г, 0,211 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1M раствор  $BBr_3$  в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч (до завершения реакции, контролировали с помощью TLC). Реакционную смесь гасили ледяной водой и твердое вещество отфильтровывали, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили в вакууме с получением продукта N-(2-гидрокси-5-(пиридин-2-ил)фенил)пентанамид в виде не совсем белого твердого вещества.

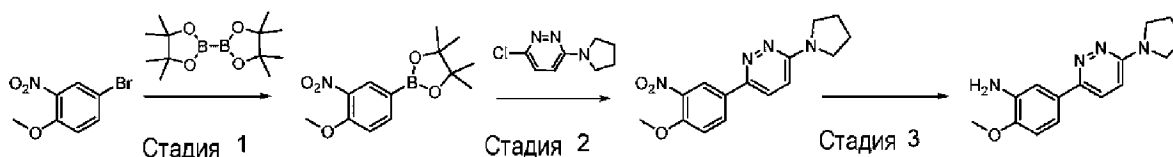
Выход: (0,02 г, 35%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 271,16 ; Rt=1,53 мин (Способ-В).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,14 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,59-8,58 (м, 1H), 8,48-8,47 (д, J=2Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,95-6,93 (д, J=8,4Гц, 1H), 2,44-2,40 (м, 2H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,39-1,33 (м, 2H), 0,92-0,89 (м, 3H).

Промежуточное соединение 13

2-метокси-5-{6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил}анилин



## Стадия 1

Ацетат калия (3,8 г, 0,0448 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 4-бром-1-метокси-2-нитробензола (2,0 г, 0,0078 ммоль) и бис(пинаколато)дидборана (3,9 г, 0,0157 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,172 г, 0,00023 ммоль). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. После расхода исходных веществ (контролировали с помощью TLC), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 3-(4-метокси-3-нитрофенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Выход: (2,5 г, неочищенное).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 280; Rt=3,40 мин (Способ-В).

## Стадия 2

Карбонат калия (2,47 г, 0,179 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 3-(4-метокси-3-нитрофенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,5 г, 0,089 ммоль) и соединения 3-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиридазин (1,6 г, 0,089 ммоль) в 1,4 диоксане-этанол-воде (21 мл, 1:1:0,1 об/об./об.). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,310 г, 0,0027 ммоль). Смесь снова продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. После расхода исходных веществ (контролировали с помощью TLC), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш; 4-6% метанол в DCM) с получением соединения 3-(4-метокси-3-нитрофенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридазин в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выход: (1,0 г, 41%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 301; Rt=1,46 мин (Способ-В).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49 (с, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 7,99-7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,448-7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,52-3,49 (м, 4H), 2,01-1,97 (м, 4H).

## Стадия 3

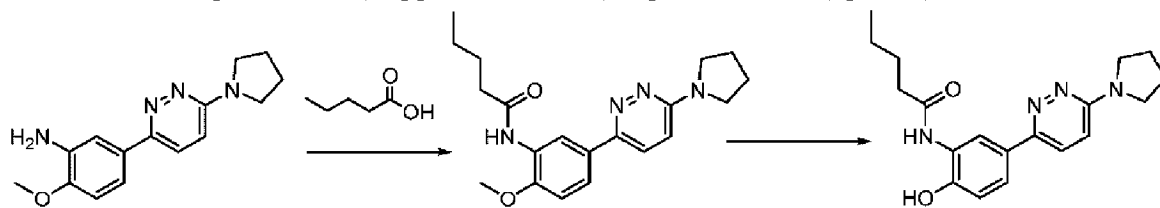
Раствор соединения 3-(4-метокси-3-нитрофенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридазин (0,5 г, 0,018 ммоль) в метаноле (10 мл) продували аргоном в течение 10 мин и добавляли 10% палладий на угле (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере гидрирования в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2-метокси-5-{6-(пирролидин-1-ил) пиридазин-3-ил}анилин. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Выход: (400 мг, 88,8%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 271,17;  $R_t=1,23$  мин (Способ-В).

Пример 63

N-(2-гидрокси-5(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)пентанамид



НАТУ (1,125 г, 2,962 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2-метокси-5-{6-(пирролидин-1-ил) пиридазин-3-ил}анилина (0,40 г, 1,48 ммоль), пентановой кислоты (0,181 г, 1,77 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,72 мл, 4,44 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4% метанол в DCM в качестве элюента) с получением продукта N-(2-метокси-5(6-(пирролидин-1-ил) пиридазин-3-ил)фенил)пентанамид в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (0,4 г, 76%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 355 ;  $R_t=1,67$  мин (Способ-В).

Затем, к перемешиваемому раствору соединения N-(2-метокси-5(6-(пирролидин-1-ил) пиридазин-3-ил)фенил)пентанамид (0,4 г, 0,11 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1 М раствор  $VBt_3$  в тетрагидрофуране (2,2 мл, 0,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч до завершения реакции (контролировали с помощью TLC). После завершения реакции, добавляли ледяную воду и твердое вещество отфильтровывали, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили в вакууме с получением N-(2-гидрокси-5(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)фенил)пентанамид в виде не совсем белого твердого вещества.

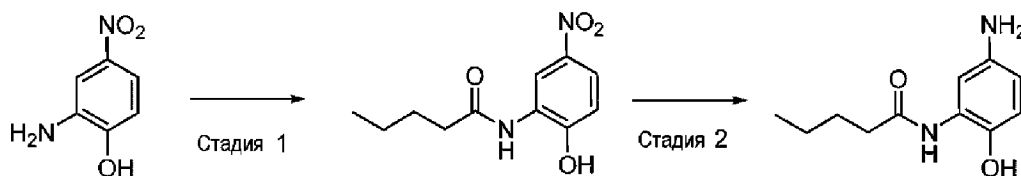
Выход: (0,150 мг, 40%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 341,25 ;  $R_t=1,50$  мин (Способ-В).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,13 (уш. с, 1H), 8,52-8,51 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,55-7,53 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 6,82-6,80 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,36-6,34 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 4H), 2,33-2,30 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 4H), 1,59-1,55 (м, 2H), 1,33-1,31 (м, 2H), 0,92-0,88 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 14

N-(5-амино-2-гидроксифенил)пентанамид



## Стадия 1

НАТУ (7,40 г, 19,47 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2-амино-4-нитрофенола (1,5 г, 9,74 ммоль), пентановой кислоты (1,19 г, 11,66 ммоль) и диизопропилэтиламина (8,91 мл, 48,70 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4% метанола в DCM в качестве элюента) с получением продукта N-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пентанамид в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (1,0 г, 43%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 237,08; Rt=2,012 мин (Способ-С).

## Стадия 2

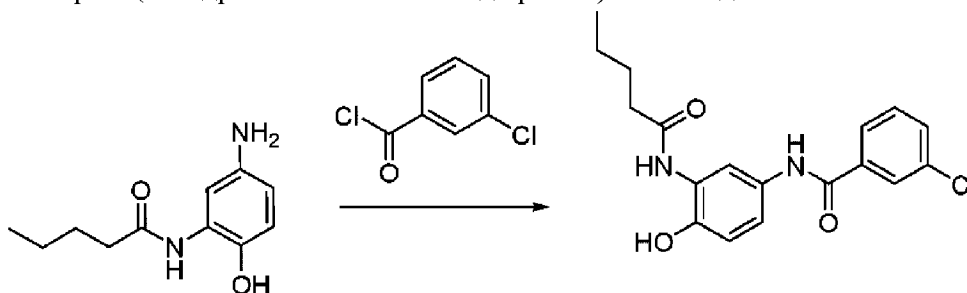
10% Pd на угле (200 мг) добавляли к раствору соединения N-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пентанамид (0,380 г, 1,59 ммоль) в метаноле в атмосфере аргона. Реакционную смесь продували газообразным водородом в течение 2 ч до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения N-(5-амино-2-гидроксифенил)пентанамид. Неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Выход: (0,3 г, неочищенное).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 209,08; Rt=1,34мин (Способ-В).

## Пример 64

3-хлор-N-(4-гидрокси-3-пентанамидофенил)бензамид



3-Хлорбензол-1-сульфонилхлорид (0,24 мл, 1,6 ммоль) добавляли к

перемешиваемому раствору N-(5-амино-2-гидроксифенил)пентанамида (0,300 г, 1,79 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C, затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4% метанола в DCM в качестве элюента) с получением продукта 3-хлор-N-(4-гидрокси-3-пентанамидофенил)бензамид.

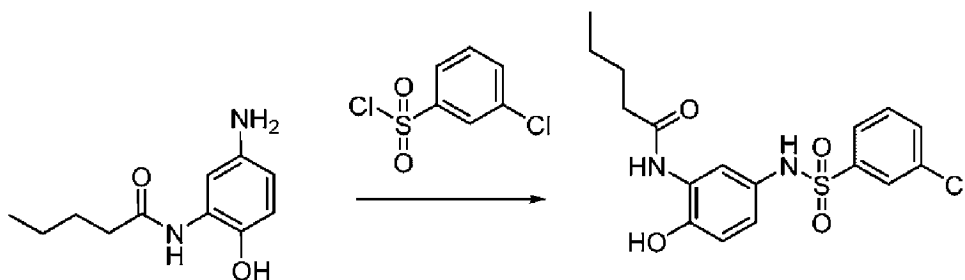
Выход: (76 мг).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 345,14;  $R_t=2,13$  мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,16 (с, 1H), 9-10 (уш. с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99-7,98 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 6,65-7,64 (м, 1H), 7,56-7,52 (т,  $J=8$  Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 6,83-6,81 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,35-2,45 (т, 2H), 1,59-1,55 (м, 2H), 1,36-1,30 (м, 2H), 0,92-0,88 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Пример 65

N-(5-(3-хлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксифенил)пентанамид



Соединение N-(5-амино-2-гидроксифенил)пентанамид (0,3 г, 1,44 ммоль) добавляли в пиридин (5 мл). Реакционную массу перемешивали охлаждали до 0°C и затем добавляли 3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид (0,344 г, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 2-4% метанола в DCM в качестве элюента) с получением продукта N-(5-(3-хлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксифенил)пентанамид.

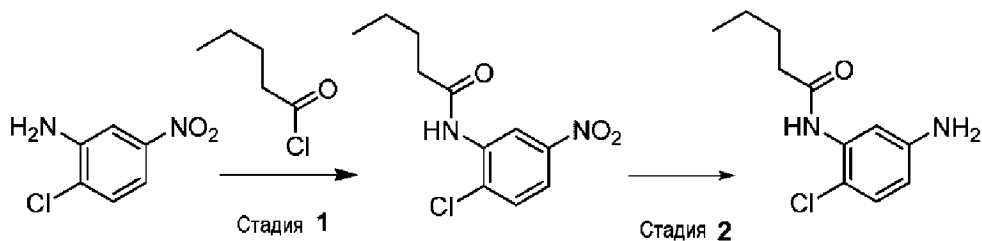
Выход: (60 мг).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 383,14;  $R_t=2,02$  мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,89 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,69-7,67 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 3H), 6,71-6,69 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 6,62-6,60 (дд,  $J=11$  Гц, 1H), 2,37-2,33 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 1,32-1,26 (м, 2H), 0,90-0,86 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15

## N-(5-амино-2-хлорфенил)пентанамид



## Стадия 1

Смесь 3-хлор-6-нитропиридин-2-амина (500 мг, 2,88 ммоль), пентаноилхлорида (381 мг, 3,16 ммоль) и пиридина (340 мг, 4,31 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью Biotage (Петролейный эфир : этилацетат=8:1) с получением N-(3-хлор-6-нитропиридин-2-ил)пентанамид в виде желтого твердого вещества.

Выход: (690 мг, 88,2%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 257,0 (Способ-F).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,80 (1 H, с), 8,72 (1 H, д,  $J=2,8$  Гц), 8,02-7,99 (1 H, дд,  $J=2,8$  Гц, 8,8 Гц), 7,80 (1 H, д,  $J=9,2$  Гц), 2,48 (2 H, т,  $J=7,6$  Гц), 1,64-1,57 (2 H, м), 1,40-1,31 (2 H, м), 0,91 (3 H, т,  $J=7,2$  Гц).

## Стадия 2

К раствору N-(2-хлор-5-нитрофенил)пентанамид (450 мг, 1,75 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли никель Ренея (513 мг, 8,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч под водородом. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью Biotage (петролейный эфир : этилацетат=3:2) с получением N-(5-амино-2-хлорфенил)пентанамид в виде желтого масла.

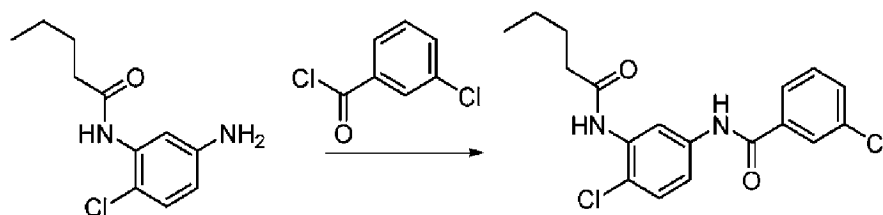
Выход: (120 мг, 29,2%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 227,1 (Способ-G).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,08 (1 H, с), 7,04 (1 H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,93 (1 H, с), 6,37-6,35 (1 H, дд,  $J=2,4$  Гц, 8,4 Гц), 5,25 (2 H, с), 2,32 (2 H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,60-1,53 (2 H, м), 1,38-1,28 (2 H, м), 0,90 (3 H, т,  $J=7,2$  Гц).

## Пример 66

## 3-хлор-N-(4-хлор-3-пентанамидофенил)бензамид



Смесь N-(5-амино-2-хлорфенил)пентанамид (80 мг, 0,352 ммоль), 3-

хлорбензоилхлорида (67,7 мг, 0,387 ммоль) и пиридина (83 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (бикарбонат аммония/вода/ацетонитрил) с получением 3-хлор-N-(4-хлор-3-пентанамидофенил)-бензамида в виде белого твердого вещества.

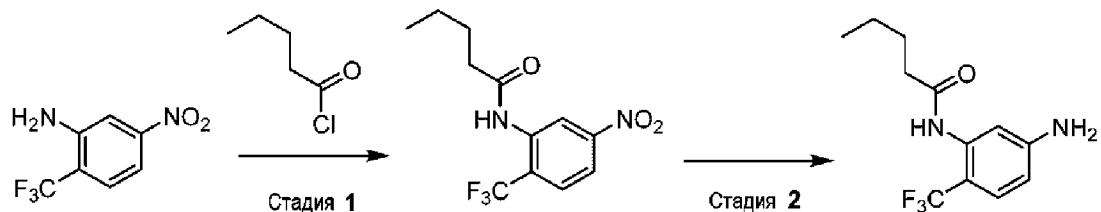
Выход: (60,5 мг, 47,2%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 365,1 (Способ-Н).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,47 (1 H, с), 9,46 (1 H, с), 8,13 (1 H, д,  $J=2,4$  Гц), 8,02 (1 H, т,  $J=2,0$  Гц), 7,93-7,91 (1 H, м), 7,70-7,66 (1 H, м), 7,58 (1 H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,46 (1 H, д,  $J=8,8$  Гц), 2,39 (2 H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,63-1,56 (2 H, м), 1,40-1,31 (2 H, м), 0,92 (3 H, т,  $J=7,2$  Гц).

Промежуточное соединение 16

N-(5-амино-2-(трифторметил)фенил)пентанамид



Стадия 1

К смеси 5-нитро-2-(трифторметил)анилина (170 мг, 0,82 ммоль) и пиридина (148 мг, 1,23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли раствор пентаноилхлорида (129 мг, 1,64 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат=73:27) с получением N-(5-нитро-2-(трифторметил)-фенил)пентанамида в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,21 г, 87,8%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 291,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,84 (1 H, с), 8,37 (1 H, с), 8,21 (1 H, д,  $J=8,8$  Гц), 8,04 (1 H, д,  $J=8,8$  Гц), 2,41 (2 H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,60-1,57 (2 H, м), 1,36-1,31 (2 H, м), 0,90 (3 H, т,  $J=7,2$  Гц).

Стадия 2

Смесь N-[5-нитро-2-(трифторметил)фенил]пентанамида (210 мг, 0,72 ммоль) и никеля Ренея (50 мг) в метанол (20 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь фильтровали для удаления никеля Ренея. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат=1:1) с получением N-(5-амино-2-(трифторметил)фенил)пентанамида в виде желтого твердого вещества.

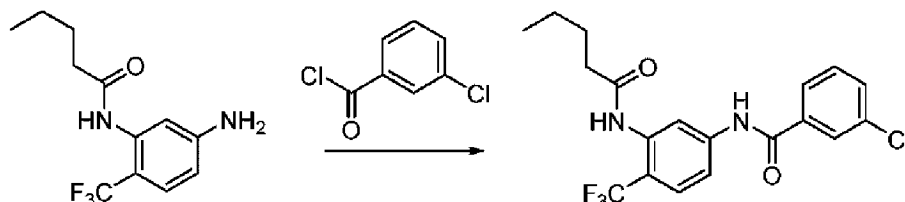
Выход: (0,15 г, 79,7%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 261,0 (Способ-Е).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,13 (1 H, с), 7,27 (1 H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,56 (1 H, с), 6,48 (1 H, д,  $J=8,4$  Гц), 5,83 (2 H, с), 2,26 (2 H, т,  $J=6,8$  Гц), 1,55-1,52 (2 H, м), 1,34-1,28 (2 H, м), 0,89 (3 H, т,  $J=7,2$  Гц).

Пример 67

3-хлор-N-(3-пентанамидо-4-(трифторметил)фенил)бензамид



К смеси N-[5-амино-2-(трифторметил)фенил]пентанамида (150 мг, 0,57 ммоль) и пиридина (136 мг, 1,72 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 3-хлорбензоилхлорид (151 мг, 864 мкмоль) в DCM (3 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокий pH) с получением 3-хлор-N-(3-пентанамидо-4-(трифторметил)фенил)бензамида в виде белого твердого вещества.

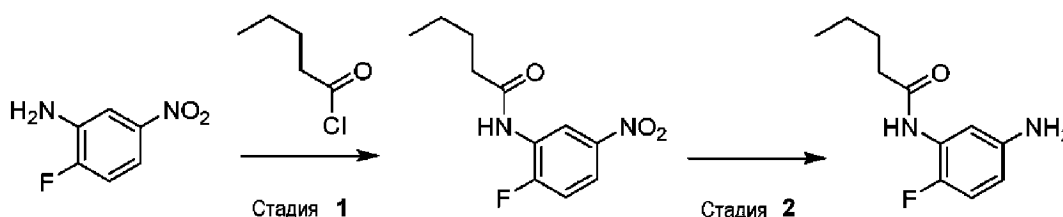
Выход: (0,0944 г, выход 41,2%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 399,1 (Способ-Е).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,67 (1 H, с), 9,54 (1 H, с), 8,04 (1 H, с), 7,94-7,90 (3 H, м), 7,71 (2 H, т,  $J=9,2$  Гц), 7,59 (1 H, т,  $J=8,0$  Гц), 2,34 (2 H, т,  $J=6,8$  Гц), 1,60-1,56 (2 H, м), 1,37-1,32 (2 H, м), 0,81 (3 H, т,  $J=7,6$  Гц).

Промежуточное соединение 17

2. N-(5-амино-2-фторфенил)пентанамид



Стадия 1

К смеси 2-фтор-5-нитроанилина (468 мг, 3,0 ммоль) и пиридина (474 мг, 6,0 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли раствор пентаноилхлорида (540 мг, 4,5 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, смесь растворяли в DCM (100 мл). Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат=90:10) с получением N-(2-фтор-5-нитрофенил)пентанамида в виде белого твердого вещества.

Выход: (500 мг, 69,4%).



ES-MS  $[M+H]^+$ : 241,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,12 (1 H, с), 9,00-8,98 (1 H, м), 8,03-8,01 (1 H, м), 7,55 (1 H, т,  $J=10$  Гц), 2,50-2,43 (2 H, м), 1,60-1,56 (2 H, м), 1,36-1,30 (2 H, м), 0,92-0,86 (3 H, м).

Стадия 2

Смесь N-(2-фтор-5-нитрофенил)пентанамида (500 мг, 2,08 ммоль) и никеля Ренея (50 мг) в метаноле (40 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь фильтровали для удаления никеля Ренея. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=35:65) с получением N-(5-амино-2-фторфенил)пентанамида в виде белого твердого вещества.

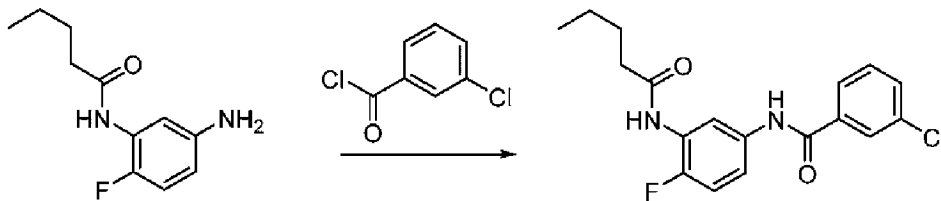
Выход: (350 мг, 80%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 211,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,32 (1 H, с), 7,10-7,08 (1 H, м), 6,86-6,81 (1 H, м), 6,27-6,24 (1 H, м), 4,92 (2 H, с), 2,32 (2 H, т,  $J=6,8$  Гц), 1,56-1,50 (2 H, м), 1,33-1,28 (2 H, м), 0,88 (3 H, т,  $J=6,8$  Гц).

Пример 68

3-хлор-N-(4-фтор-3-пентанамидофенил)бензамид



К смеси N-(5-амино-2-фторфенил)пентанамида (106 мг, 0,504 ммоль) и пиридина (79,1 мг, 1,00 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли раствор 3-хлорбензоилхлорида (132 мг, 756 мкмоль) в DCM (1 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокий pH) с получением 3-хлор-N-(4-фтор-3-пентанамидофенил)бензамида в виде белого твердого вещества.

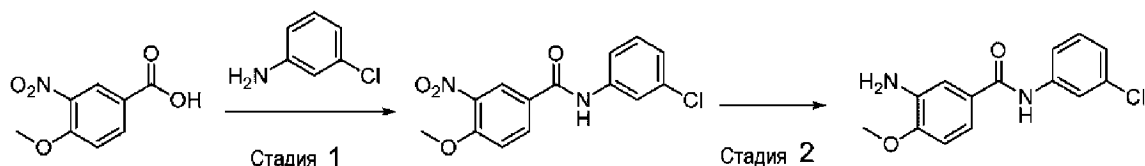
Выход: (64,1 мг, 36,6%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 349,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,4 (1 H, с), 9,68 (1 H, с), 8,28-8,26 (1 H, м), 8,01 (1 H, с), 7,92-7,90 (1 H, м), 7,68-7,65 (1 H, м), 7,61-7,55 (2 H, м), 7,25-7,20 (1 H, м), 2,38 (2 H, т,  $J=7,6$  Гц), 1,60-1,54 (2 H, м), 1,36-1,31 (2 H, м), 0,90 (3 H, т,  $J=7,6$  Гц).

Промежуточное соединение 18

3-амино-N-(3-хлорфенил)-4-метоксибензамид



## Стадия 1

НАТУ (5,7 г, 15,2 ммоль) добавляли порциями к раствору DIPEA (5,23 мл, 30,4 ммоль) и соединения 4-метокси-3-нитробензойной кислоты (2,0 г, 10,1 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Затем, 3-хлоранилин (1,4 г, 11,1 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя в качестве элюента 50-60% этилацетата в петролейном эфире, с получением N-(3-хлорфенил)-4-метокси-3-нитробензамида в виде не совсем белого твердого вещества.

Выход: (1,75 г, 56%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 307,08 ; Rt=2,23 мин (Способ-С).

## Стадия 2

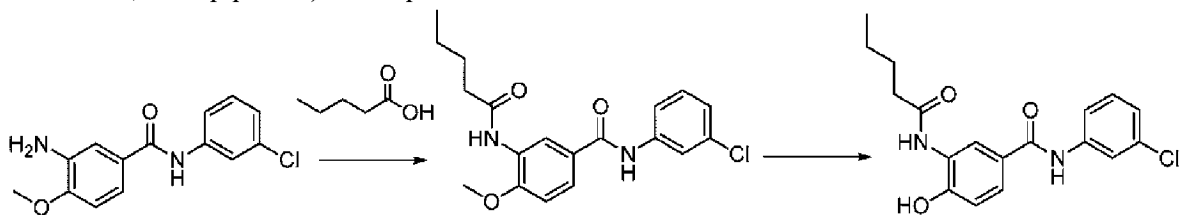
Уксусную кислоту (1,75 мл, 1,0 об.) медленно добавляли к суспензии порошка железа (Fe) (3,1 г, 57,1 ммоль) и соединения N-(3-хлорфенил)-4-метокси-3-нитробензамида (1,75 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая чистое соединение 3-амино-N-(3-хлорфенил)-4-метоксибензамид в виде густой жидкости.

Выход: (1,2 г, 76%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 277,03; Rt=1,86 мин (Способ-С).

## Пример 69

N-(3-хлорфенил)-4-гидрокси-3-пентанамидобензамид



НАТУ (0,165 г, 0,4 ммоль) добавляли порциями к раствору DIPEA (0,12 мл, 0,7 ммоль) и соединения 3-амино-N-(3-хлорфенил)-4-метоксибензамид (0,1 г, 0,36 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при той же температуре. Затем пентановую кислоту (0,045 г, 0,4 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора

бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения N-(3-хлорфенил)-4-метокси-3-пентанамидобензамид. Неочищенный продукт использовали для следующего как таковой без какой-либо очистки.

Выход: (0,08 г, неочищенный).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 359,24; Rt=2,19 мин (Способ-С).

Затем,  $BBr_3$  (1M в DCM; 1,1 мл, 1,1 ммоль) добавляли к раствору соединения N-(3-хлорфенил)-4-метокси-3-пентанамидобензамида (0,08 г, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора бикарбоната натрия, органический продукт экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя в качестве элюента 2-3% метанола в DCM, с получением N-(3-хлорфенил)-4-гидрокси-3-пентанамидобензамида в виде не совсем белого твердого вещества.

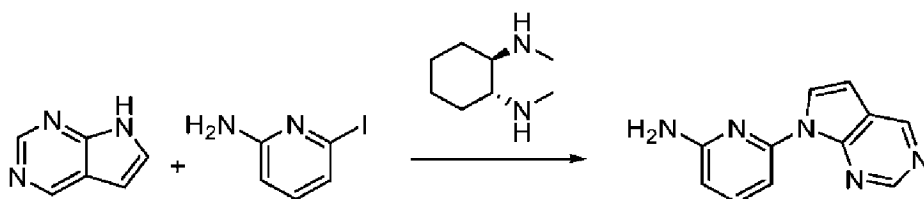
Выход: (0,020 г).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 345,22; Rt=2,08 мин (Способ-С).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,50 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,33-8,33 (д, J=2Гц, 1H), 7,94-7,93 (т, J=4 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,63-7,60 (д, J=4 Гц, 1H), 7,37-7,33 (т, J=8Гц, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,96-6,94 (д, J=8Гц, 1H), 2,43-2,39 (т, J=8Гц, 2H), 1,60-1,56 (м, 2H), 1,36-1,31 (м, 2H), 0,92-0,88 (т, J=8Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19

6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-амин



Смесь 7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,839 ммоль), 6-йодпиридин-2-амина (200 мг, 1,00 ммоль), йодида лямбда1-меди(1+) (15,9 мг, 0,0839 ммоль), трикалийфосфата (390 мг, 1,84 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (23,7 мг, 0,167 ммоль) в 1,4-диоксане заменили воздух аргоном и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-амина в виде белого твердого вещества.

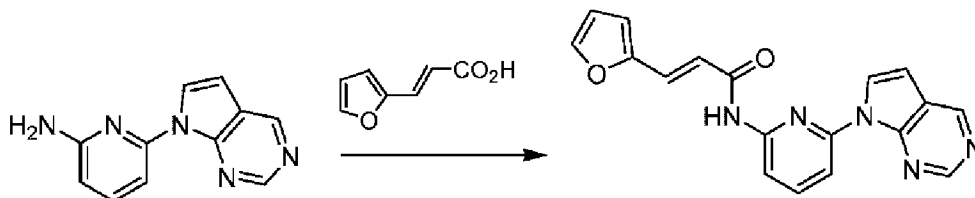
Выход: (0,070 г, 33,2%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 212,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  9,02 (1H, с), 8,74 (1H, с), 8,38 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,87 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,63 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 6,81 (1H, д,  $J=4,0$  Гц), 6,52 (1H, т,  $J=7,6$  Гц).

Пример 70

(E)-N-(6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



Раствор (2E)-3-(фуран-2-ил)проп-2-еновой кислоты (214 мг, 1,55 ммоль), NATU (589 мг, 1,55 ммоль) и пиридина (0,2 мл) в NMP (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 6-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-2-амин (55 мг, 0,260 ммоль) и перемешивали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Смесь очищали на колонке с обращенной фазой (0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением (E)-N-(6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламид в виде белого твердого вещества.

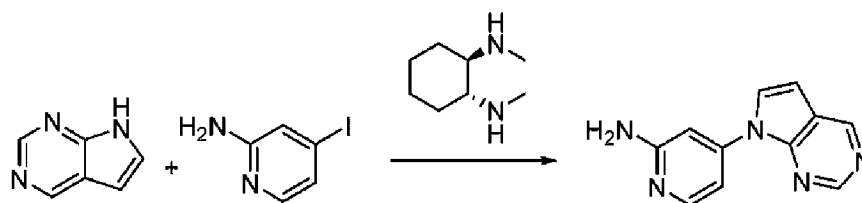
Выход: (19,9 мг, 25,2%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 332,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,9 (1H, с), 9,18 (1H, с), 8,99 (1H, с), 8,43 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 8,38 (1H, д,  $J=4,0$  Гц), 8,19 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 8,08 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 7,87 (1H, с), 7,49 (1H, д,  $J=15,6$  Гц), 6,96 (1H, д,  $J=4,0$  Гц), 6,91 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 6,85 (1H, д,  $J=15,6$  Гц), 6,66-6,45 (1H, м).

Промежуточное соединение 20

4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-амин



Смесь 7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (300 мг, 2,5 ммоль), 4-йодпиридин-2-амин (832 мг, 3,78 ммоль), йодида лямбда1-меди(1+) (48,0 мг, 0,25 ммоль), трикалийфосфата (1,16 г, 5,5 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (71,0 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане заменяли воздух аргоном и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (DCM: этилацетат =2:1) с получением 4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-амин (494 мг, 93,6%) в виде белого твердого вещества.

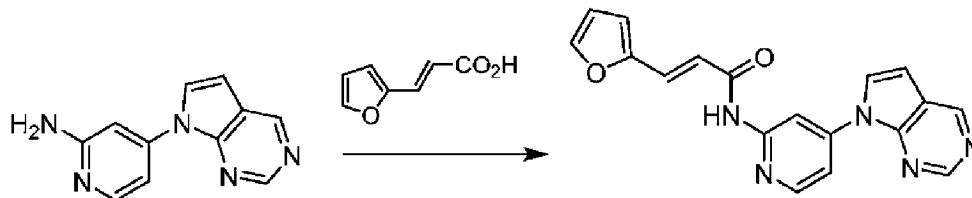
Выход: (0,494 г, 93,6%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 212,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,15 (1H, с), 8,94 (1H, с), 8,09-8,06 (2H, м), 7,26 (1H, с), 7,10-7,08 (1H, м), 6,90 (1H, т,  $J=4,0$  Гц), 6,25 (2H, с).

Пример 71

(E)-N-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламид



Раствор (2E)-3-(фуран-2-ил)проп-2-еновой кислоты (392 мг, 2,80 ммоль), НАТУ (1,06 г, 2,8 ммоль), диизопропилэтиламина (361 мг, 200 мг) и пиридина (0,2 мл) в NMP (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 6-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-2-амин (100 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением (E)-N-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) пиридин-2-ил)-3-(фуран-2-ил)акриламида в виде белого твердого вещества.

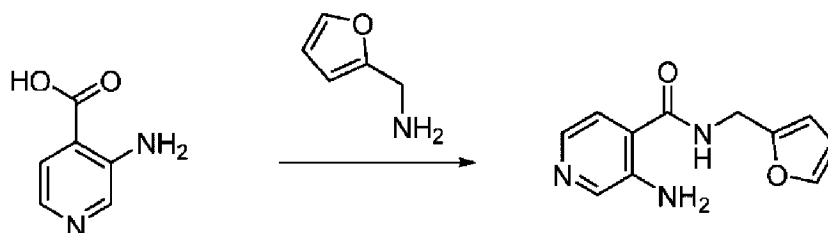
Выход: (68,6 мг, 44,1%).

ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 332,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,9 (1H, с), 9,18 (1H, с), 9,05 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 8,97 (1H, с), 8,49 (1H, д,  $J=5,2$  Гц), 8,18 (1H, д,  $J=4,0$  Гц), 7,86 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,80 (1H, дд,  $J=2,0, 2,0$  Гц), 7,49 (1H, д,  $J=15,2$  Гц), 6,98 (1H, д,  $J=3,6$  Гц), 6,90 (1H, д,  $J=3,6$  Гц), 6,85 (1H, д,  $J=15,6$  Гц), 6,65 (1H, дд,  $J=1,6, 2,0$  Гц).

Промежуточное соединение 21

3-амино-N-(фуран-2-илметил)изоникотинамид



Смесь 3-аминопиридин-4-карбоновой кислоты (690 мг, 4,99 ммоль), 1-(фуран-2-ил)метанамина (580 мг, 5,98 ммоль), НАТУ (570 мг, 1,5 ммоль) и этилбис(пропан-2-ил)амина (1,92 г, 14,9 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокий pH) с получением 3-амино-N-(фуран-2-илметил)изоникотинамида в виде желтого масла.

Выход: (300 мг, 27,7%).

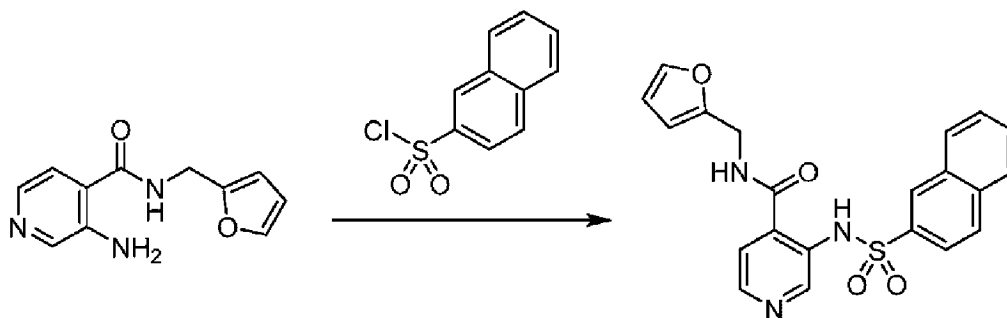
ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,01-8,98 (1H, м), 8,13 (1H, с), 7,73 (1H, д,  $J=5,2$

Гц), 7,57 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=5,2 Гц), 6,49 (1H, с), 6,40-6,39 (1H, м), 6,28-6,27 (1H, м), 4,42 (2H, д, J=5,6 Гц).

Пример 72

N-(фуран-2-илметил)-3-(нафталин-2-сульфонамидо)изоникотинамид



Смесь 3-амино-N-[(фуран-2-ил)метил]пиридин-4-карбоксамида (300 мг, 1,38 ммоль) и нафталин-2-сульфонилхлорида (405 мг, 1,79 ммоль) в пиридине (1 мл) подвергали воздействию излучения в микроволновой печи на установке Biotage Smith Synthesis при 100°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокий pH) с получением N-(фуран-2-илметил)-3-(нафталин-2-сульфонамидо)изоникотинамида в виде белого твердого вещества.

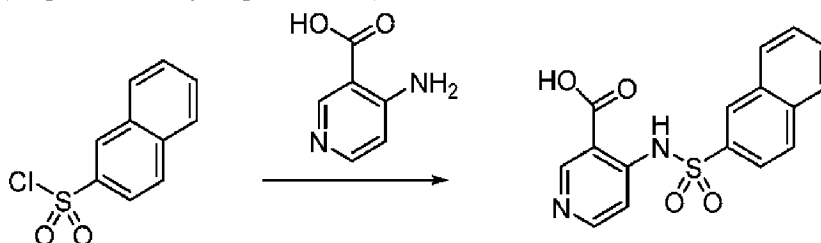
Выход: (91,7 мг, 16,3%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408,1 (Способ-Е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,03 (1H, ушир.с), 9,55 (1H, ушир.с), 8,70 (1H, с), 8,48 (1H, с), 8,33 (1H, ушир.с) 8,15-8,13 (1H, м), 8,03-8,01 (2H, м), 7,72-7,64 (3H, м), 7,60-7,57 (2H, м), 6,42-6,40 (1H, м), 6,28-6,27 (1H, м), 4,36-4,35 (2H, м).

Промежуточное соединение 22

4-(нафталин-2-сульфонамидо)никотиновая кислота



Раствор нафталин-2-сульфонилхлорида (393 мг, 1,74 ммоль), 4-аминоникотиновой кислоты (200 мг, 1,0 ммоль) и диизопропилэтиламина (935 мг, 7,25 ммоль) в этаноле/воде=3:1 (12 мл) перемешивали в микроволновой печи при 85°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением 4-(нафталин-2-сульфонамидо)никотиновой кислоты в виде твердого вещества.

Выход: (139 мг, 42,3%).

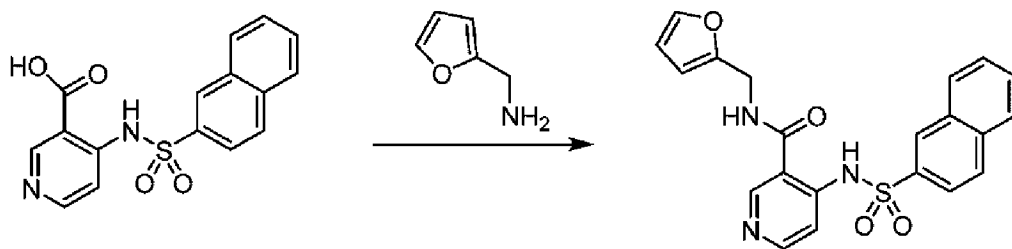
ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 329,1 (Способ-Е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (1H, с), 8,53 (1H, с), 8,17-8,12 (2H, м), 8,04 (1H,

д,  $J=8,8$  Гц), 8,00-7,98 (1H, м), 7,81 (1H, дд,  $J=1,6, 2,0$  Гц), 7,68-7,61 (2H, м), 7,33 (1H, д,  $J=6,0$  Гц).

### Пример 73

#### N-(фуран-2-илметил)-4-(нафталин-2-сульфонамидо)никотинамид



Раствор 4-(нафталин-2-сульфонамидо)никотиновой кислоты (139 мг, 0,42 ммоль), НАТУ (192 мг, 0,51 ммоль) и диизопропилэтиламина (163 мг, 1,26 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К раствору добавляли 1-(фуран-2-ил)метанамин (62 мг, 0,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали на колонке с обращенной фазой (С18, 0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением N-(фуран-2-илметил)-4-(нафталин-2-сульфонамидо)никотинамида в виде белого твердого вещества.

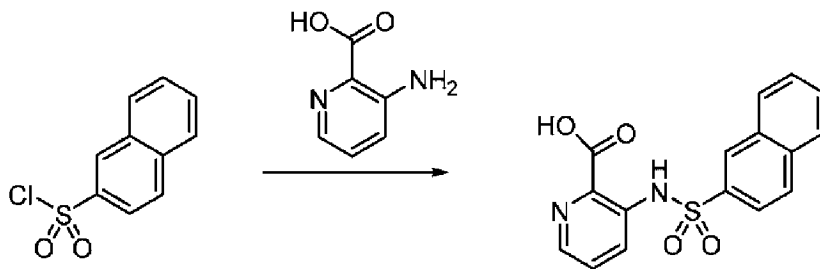
Выход: (55,4 мг, 16,5%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 408,2 (Способ-F).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,9 (1H, ушир.с), 8,76 (1H, с), 8,43 (1H, м), 8,16-8,09 (2H, м), 7,98 (3H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,75-7,73 (1H, м), 7,66-7,60 (2H, м), 7,50 (1H, с), 7,38 (1H, с), 6,27 (2H, д,  $J=23,2$  Н), 4,51 (2H, д,  $J=6,0$  Гц).

### Промежуточное соединение 23

#### 3-(нафталин-2-сульфонамидо)пиколиновая кислота



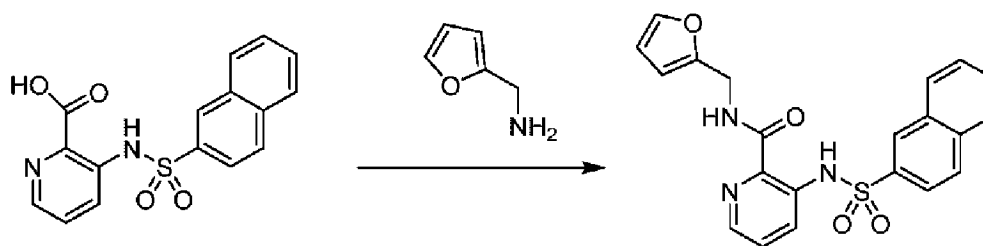
Раствор нафталин-2-сульфонилхлорида (339 мг, 1,50 ммоль), 3-аминоникотиновой кислоты (138 мг, 1,0 ммоль) и диизопропилэтиламина (774 мг, 6,0 ммоль) в этаноле/воде=3:1 (12 мл) нагревали в микроволновой печи при 85°C. перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с обращенной фазой (С18, 0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением 3-(нафталин-2-сульфонамидо)пиколиновой кислоты в виде масла.

Выход: (310 мг, неочищенное).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 329,1 (Способ-F).

## Пример 74

## N-(фуран-2-илметил)-3-(нафталин-2-сульфонамидо)пиколинамид



Раствор 3-(нафталин-2-сульфонамидо)пиколиновой кислоты (74,6 мг, 0,22 ммоль, 22% чистота), НАТУ (83,6 мг, 0,44 ммоль) и диизопропилэтиламина (85,1 мг, 0,66 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(фуран-2-ил)метанамин (42,7 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали на колонке с обращенной фазой (С18, 0,01% аммиака и бикарбоната аммония в воде и ацетонитриле) с получением N-(фуран-2-илметил)-3-(нафталин-2-сульфонамидо)пиколинамида в виде белого твердого вещества.

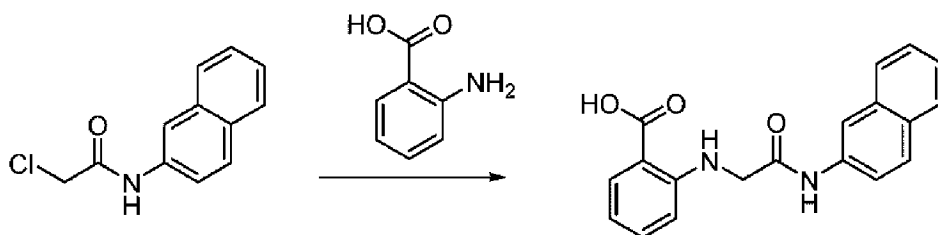
Выход: (14,4 мг, 16,0%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 408,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,3 (1H, с), 9,59 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,24 (1H, д,  $J=9,2$  Гц), 8,15 (1H, д,  $J=7,2$  Гц), 8,07-8,00 (3H, м), 7,77 (1H, дд,  $J=1,6, 2,0$  Гц), 7,73-7,65 (2H, м), 7,57 (2H, т,  $J=12,0$  Гц), 6,39 (1H, дд,  $J=1,6, 2,0$  Гц), 6,23 (1H, с), 4,44 (2H, д,  $J=6,0$  Гц).

## Промежуточное соединение 24

## 2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензойная кислота



К раствору 2-хлор-N-(нафталин-2-ил)ацетамида (657 мг, 3,00 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (452 мг, 3,3 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (1,55 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (С18, ацетонитрил/вода (FA)) с получением 2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензойной кислоты в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (115 мг, 11,9%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 321,1 (Способ-Е).

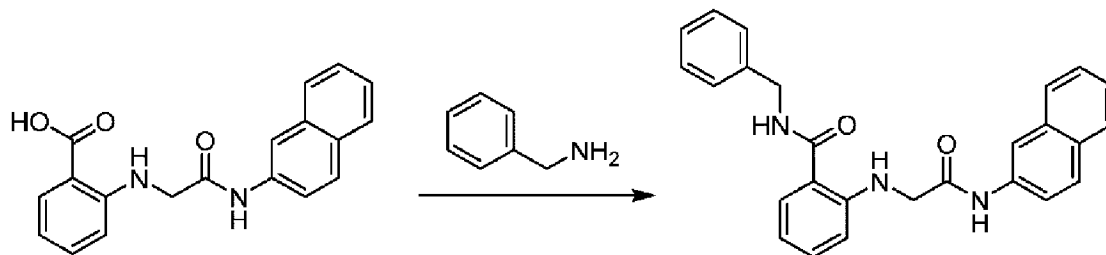
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,6 (1H, с), 10,5 (1H, с), 8,33 (2H, с), 7,89-7,81 (4H,



м), 7,65-7,62 (1H, м), 7,50-7,46 (1H, м), 7,43-7,38 (2H, м), 6,65-6,60 (2H, м), 4,15 (2H, с).

### Пример 75

N-Бензил-2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензамид



Смесь 2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензойной кислоты (30 мг, 94 мкмоль), HATU (41,8 мг, 110 мкмоль) и DIPEA (36 мг, 280 мкмоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К раствору добавляли бензилметанамин (15,0 мг, 140 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали на колонке с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/вода (бикарбонат аммония)) с получением N-бензил-2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензамида в виде белого твердого вещества.

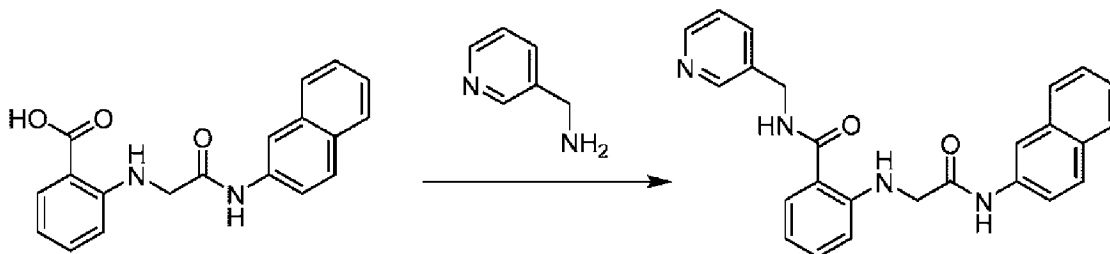
Выход: (15,7 мг, 40,8%).

ES-MS  $[M+H]^+$ : 410,1 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  8,22 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 7,83-7,77 (3H, м), 7,60-7,57 (2H, м), 7,47-7,34 (7H, м), 7,28 (1H, д,  $J=7,2$  Гц), 6,76-6,69 (2H, м), 4,61 (2H, с), 4,09 (2H, с).

### Пример 76

2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)-N-(пиридин-3-илметил)бензамид



Смесь 2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)бензойной кислоты (35 мг, 110 мкмоль), HATU (46,0 мг, 120 мкмоль) и DIPEA (42,6 мг, 330 мкмоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К раствору добавляли пиридин-3-илметанамин (17,3 мг, 160 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали на колонке с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/вода (бикарбонат аммония)) с получением 2-((2-(нафталин-2-иламино)-2-оксоэтил)амино)-N-(пиридин-3-илметил)бензамида в виде белого твердого вещества.

Выход: (25,1 мг, 55,3%).

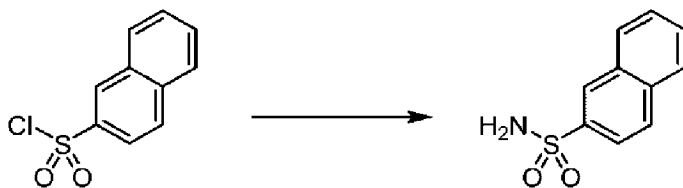
ES-MS  $[M+H]^+$ : 411,2 (Способ-Е).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,4 (1H, с), 9,02 (1H, с), 8,68 (1H, с), 8,57 (1H, д,  $J=4,8$  Гц), 8,32 (2H, с), 7,98 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,89-7,80 (3H, м), 7,67 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 7,48 (1H, т,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 7,35-7,32 (1H, м), 6,66-6,61 (2H,

м), 4,53 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,06 (2H, с).

Промежуточное соединение 25

Нафталин-2-сульфонамид



Смесь нафталин-2-сульфонилхлорида (226 мг, 1,0 ммоль) и гидроксида аммония (424 мг, 4 ммоль, 33% в воде) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования смеси в вакууме остаток добавляли к воде. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили с получением нафталин-2-сульфонамида в виде белого твердого вещества.

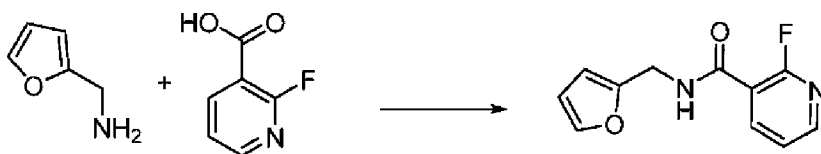
Выход: (173 мг, 83,6%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 208,1 (Способ-Е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,44 (1H, с), 8,14 (2H, т, J=7,6 Гц), 8,04 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,89 (1H, дд, J=1,6, 1,6 Гц), 7,71-7,64 (2H, м), 7,46 (2H, с).

Промежуточное соединение 26

2-фтор-N-(фуран-2-илметил)никотинамид



Смесь 2-фторникотиновой кислоты (100 мг, 710 мкмоль), HATU (269 мг, 780 мкмоль) и DIPEA (2374 мг, 2,13 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К раствору добавляли фуран-2-илметанамин (69,0 мг, 710 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали на колонке с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/вода (бикарбонат аммония)) с получением 2-фтор-N-(фуран-2-илметил)никотинамида в виде белого твердого вещества.

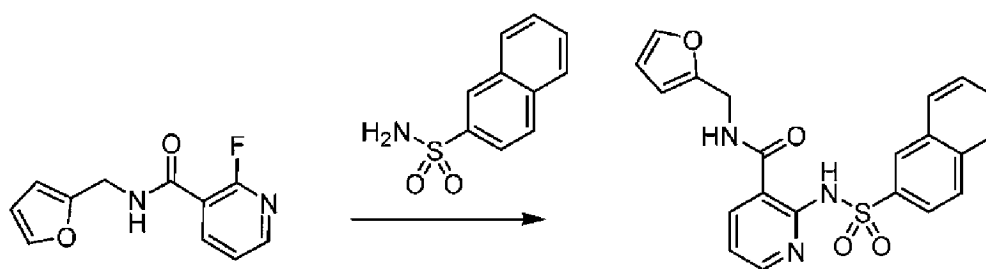
Выход: (97,0 мг, 62,1%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 221,1 (Способ-Е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,00 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,19-8,14 (1H, м), 7,61 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,48-7,44 (1H, м), 7,43-6,42 (1H, м), 6,31 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,76 (2H, д, J=6,0 Гц).

Пример 77

N-(фуран-2-илметил)-2-(нафталин-2-сульфонамидо)никотинамид



Смесь 2-фтор-N-(фуран-2-илметил)никотинамида (77 мг, 350 мкмоль), нафталин-2-сульфонамида (73 мг, 350 мкмоль) и карбоната цезия (341 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (7 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь добавляли в воду и экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:метанол=20:1) и колонки с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/вода (FA)) с получением 2-фтор-N-(фуран-2-илметил)никотинамида в виде белого твердого вещества.

Выход: (24,6 мг, 17,3%).

ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408,1 (Способ-Е).

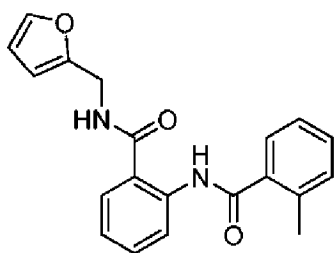
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8,56 (1H, с), 8,40-8,29 (1H, м), 8,10-7,93 (5H, м), 7,67-7,59 (2H, м), 7,36 (1H, с), 6,95 (1H, т, J=6,0 Гц), 6,26 (2H, д, J=19,2 Гц), 4,54 (2H, с).

Примеры 78-84, имеющие формулу (IA)

Следующие примеры 78-84 были приобретены и протестированы в анализе, как описано ниже. Эти соединения были получены от Specs (Нидерланды). Результаты тестирования представлены в таблице 5 ниже.

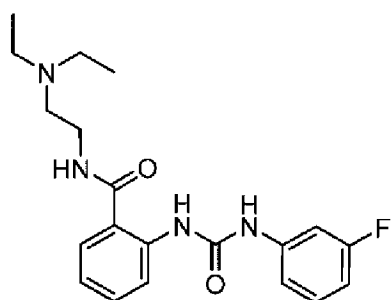
Пример 78

N-(фуран-2-илметил)-2-(2-метилбензамидо)бензамид



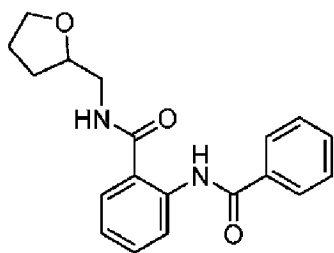
Пример 79

N-(2-(диэтиламино)этил)-2-(3-(3-фторфенил)уреидо)бензамид



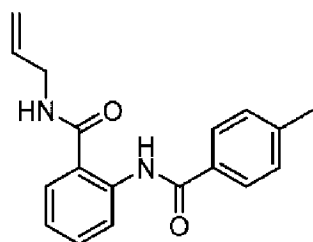
## Пример 80

2-бензамидо-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид



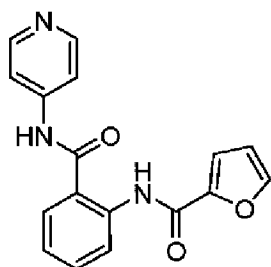
## Пример 81

N-аллил-2-(4-метилбензамидо)бензамид



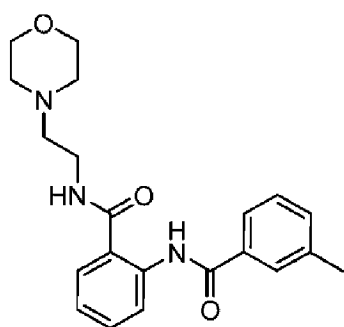
## Пример 82

N-(2-(пиридин-4-илкарбамоил)фенил)фуран-2-карбоксамид



## Пример 83

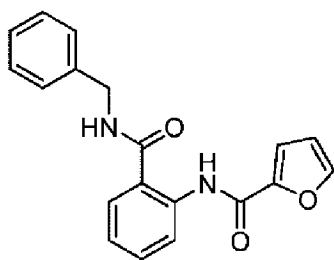
2-(3-метилбензамидо)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид



## Пример 84

N-(2-(бензилкарбамоил)фенил)фуран-2-карбоксамид





### Биологические анализы

Соединения по изобретению способны аллостерически связываться с ферментом галактоцереброзидазой, тем самым стабилизируя фермент против денатурации, и, как ожидается, усиливают его каталитическую активность.

#### *Дифференциальная сканирующая флуориметрия (DSF).*

Способность соединений по изобретению стабилизировать галактоцереброзидазу оценивали методом дифференциальной сканирующей флуориметрии. Термическую денатурацию очищенного нативного фермента человека контролировали в присутствии внешнего флуоресцентного зонда SYPRO Orange (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Соединения растворяли в 100% DMSO и разбавляли белковым буфером до достижения конечных концентраций 1% DMSO.

Чистый белок галактоцереброзидазы (два источника: подарок от коммерческого поставщика Chiesi and R&D Systems) 12,5 мкл 1,5 мкМ в 50 мМ Hepes 100 мМ NaCl pH 7,06 (конечная концентрация 0,75 мкМ) с Sypro Orange 20X и 12,5 мкл растворов различных соединений распределяли в 96-луночные планшеты для ПЦР (LightCycler480 Multiwell Plate 96, Roche Diagnostics).

Планшеты загружали в LightCycler 480 System II (Roche Applied Science, Indianapolis) для термической денатурации. Увеличение интенсивности флуоресценции SYPRO Orange, связанное с разворачиванием белка (λвозбуждение=465 нм, λэмиссии=580 нм), отслеживали как меру термической денатурации. Кривые разворачивания регистрировали от 20 до 95°C при скорости сканирования 2°C/мин. Экспериментальные кривые разворачивания были сглажены, нормализованы и проанализированы с использованием собственного программного обеспечения. Температуру плавления (T<sub>m</sub>) рассчитывалась как температура, при которой половина белка находится в развернутом состоянии. ΔT<sub>m</sub> рассчитывается как значение T<sub>m</sub> белка в присутствии соединения-субстрата по отношению к значению T<sub>m</sub> в отсутствие соединения.

Соединения по изобретению протестировали в одном из доступных рекомбинантных белков или в обоих из них, и их активность относится к одному и/или обоим белкам.

Способность стабилизировать галактоцереброзидазу против денатурации при 30 мкМ обозначается следующим образом:

- ΔT<sub>m</sub> GALC > 1 представлено как A
- ΔT<sub>m</sub> GALC от 0,5 до 1 представлено как B

- $\Delta T_m$  GALC от 0,1 до 0,5 представлено как C
- ND означает не определено

Таблица 1

Результаты анализа для коммерчески доступных примеров 1-28, имеющих формулу (IA)

Пример #	диапазон
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	C
7	C
8	B
9	A
10	B
11	B
12	A
13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	C
19	B
20	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	A
26	A
27	C
28	C

Таблица 2

Результаты анализа для коммерчески доступных примеров 29-41, имеющих формулу (IB)

Пример #	диапазон
29	В
30	В
31	А
32	С
33	С
34	А
35	А
36	С
37	С
38	В
39	В
40	В
41	С

Таблица 3

Результаты анализа для синтезированных примеров 42-71, имеющих формулу (IB)

Пример #	диапазон
42	В
43	А
44	А
45	А
46	В
47	А
48	А
49	А
50	С
51	В
52	ND
53	ND
54	В
55	С
56	С

57	C
58	C
59	C
60	B
61	B
62	A
63	B
64	B
65	A
66	ND
67	ND
68	ND
69	A
70	B
71	C

Таблица 4

Результаты анализа для синтезированных примеров 72-77, имеющих формулу (IA)

Пример #	диапазон
72	B
73	A
74	B
75	ND
76	ND
77	ND

Таблица 5

Результаты анализа для коммерчески доступных примеров 78-84, имеющих формулу (IA)

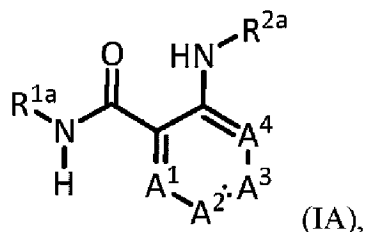
Пример #	диапазон
78	C
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	C



Все публикации, приведенные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки. Хотя изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что модификации могут быть сделаны без отступления от сущности изобретения. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Изобретение также относится к следующим конкретным вариантам осуществления, обозначенным как [1] для первого варианта осуществления, [2] для второго варианта осуществления и так далее:

[1] Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, NH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{1-4}$  алкокси и  $-CN$ ;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной,  $CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

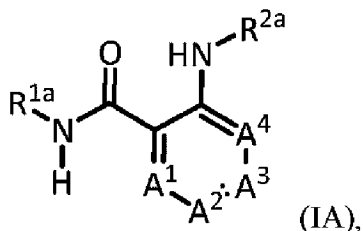
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)R^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2R^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные

алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, обязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$\text{Ra}^a$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{6-10}$  арила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, обязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $\text{Rb}^a$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа обязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[2] Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления или  $\alpha$ -синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

$\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ ;

каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкокси и  $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$

$_{10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил

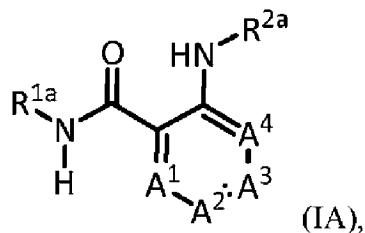
или -(5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероцикл, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[3] Способ по [2], где лизосомную болезнь накопления лечат или предотвращают.

[4] Способ по [2] или [3], где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

[5] Способ по [2], где α-синуклеинопатию лечат или предотвращают.

[6] Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> и A<sup>4</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3a</sup>);

каждый R<sup>3a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>1-4</sub> алкокси и -CN;

R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклические и алкилгетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероцикл и алкилгетероцикл необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R<sup>2a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)R<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)NHR<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклические и алкилгетероциклические

группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$\text{Ra}^a$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{6-10}$  арила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $\text{Rb}^a$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора,

где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA).

[7] Способ по любому из [1] - [6], где  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  представляют собой СН.

[8] Способ по любому из [1] - [6], где один из  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  представляет собой  $\text{C}(\text{R}^{3a})$  и те, которые не являются  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ , представляют собой СН.

[9] Способ по любому из [1]-[6], где два из  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$  представляет собой  $\text{C}(\text{R}^{3a})$  и те, которые не являются  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ , представляют собой СН.

[10] Способ по любому из [1] - [6], где  $\text{A}^1$  представляет собой N и  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ .

[11] Способ по любому из [1]-[6], где  $\text{A}^2$  представляет собой N и  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^3$  и  $\text{A}^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ .

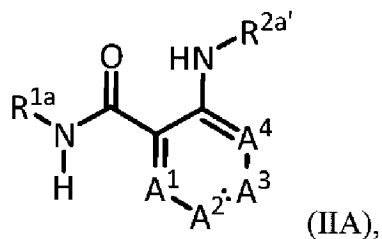
[12] Способ по любому из [1]-[6], где  $\text{A}^3$  представляет собой N и  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  и  $\text{A}^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ .

[13] Способ по любому из [1] - [6], где  $A^4$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

[14] Способ по любому из [1] - [6], где два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N и те, которые не являются N, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

[15] Способ по любому из [1] - [6], где три из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N и тот, который не является N, выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

[16] Способ по любому из [1] - [6], где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IIA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, СН и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(R^a)_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

$R^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)-

$C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или (5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа обязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[17] Способ по [16], где 1) когда  $A^1$  представляет собой  $N$  и  $R^{2a'}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^{a'}$ , тогда  $Ra^{a'}$  является отличным от (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; или 2) когда  $A^4$  представляет собой  $N$ , тогда  $R^{2a'}$  является отличным от  $C(=O)Ra^{a'}$ .

[18] Способ по любому из [1] - [17], где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, где указанный арил или алкиларил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в [1].

[19] Способ по любому из [1] - [17], где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, обязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в [1].

[20] Способ по любому из [1] - [17] или [19], где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил.

[21] Способ по любому из [1] - [17] или [19], где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4})$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

[22] Способ по любому из [1] - [17], [19] или [20], где  $R^{1a}$  представляет собой бензил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из

группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

[23] Способ по любому из [1] - [17], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{Rb}^a$  имеет значение, как определено выше; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, и где  $\text{Rb}^a$  имеет значение, как определено в [1].

[24] Способ по любому из [1] - [17], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил или алкилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{Rb}^a$  имеет значение, как определено в [1].

[25] Способ по любому из [1] - [17] или [24], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

[26] Способ по любому из [1] - [17] или [24], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{Rb}^a$  имеет значение, как определено в [1].

[27] Способ по любому из [1] - [17], [24] или [26], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой незамещенный фуран-2-илметил.

[28] Способ по любому из [1]-[17], [24] или [26], где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.



[29] Способ по любому из [1] - [20], [23], [24], [27] или [27], где  $Rb^a$  представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

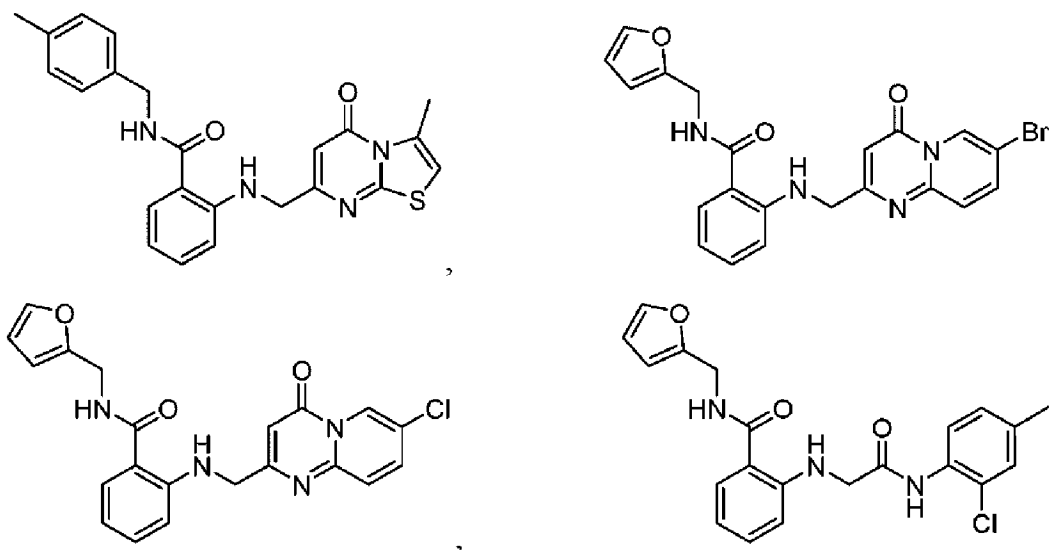
[30] Способ по любому из [1] - [29], где  $R^{2a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил, где указанная алкилгетероарильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где  $Ra^a$  и  $Rb^a$  имеют значение, как указано в [1].

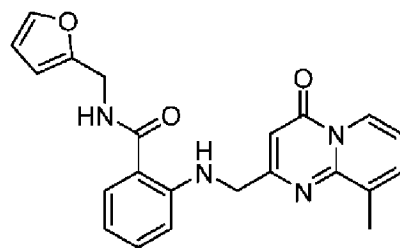
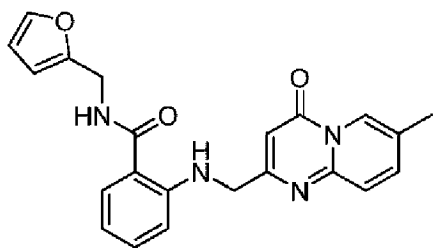
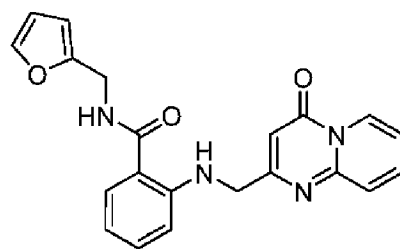
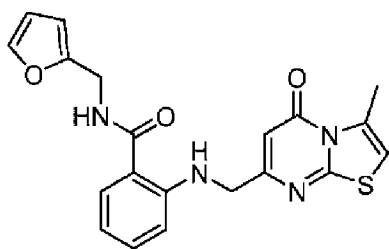
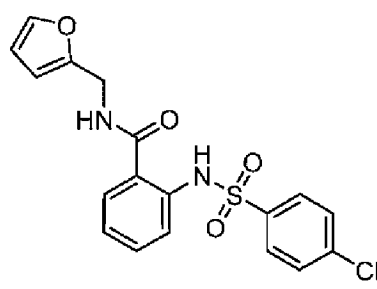
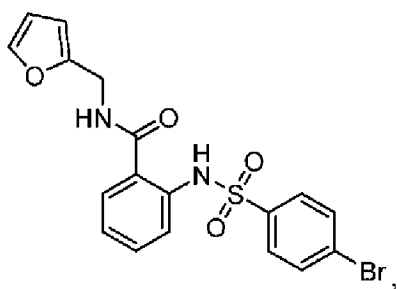
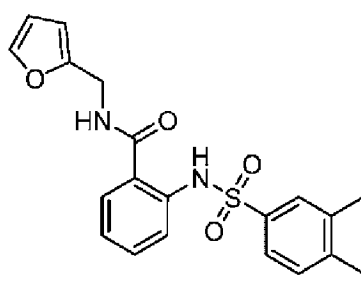
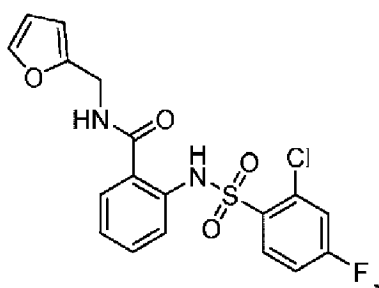
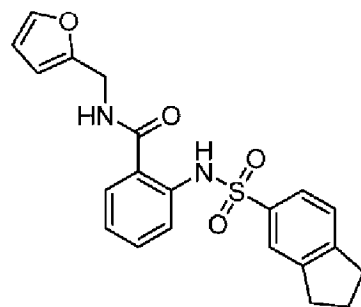
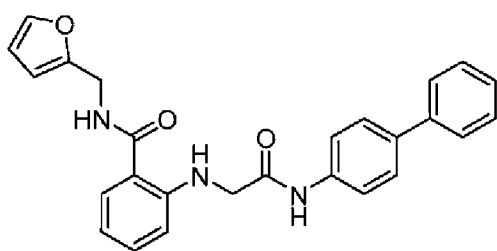
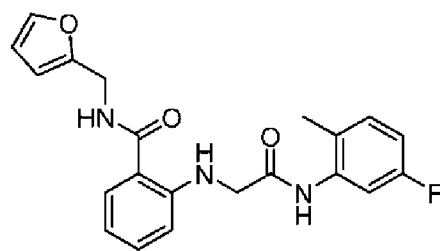
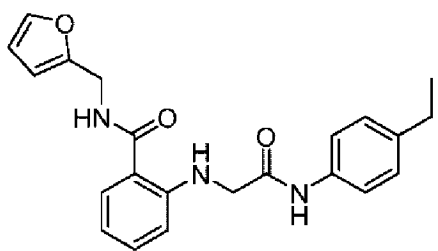
[31] Способ по любому из [1]-[29], где  $R^{2a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$  или  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ , где  $Ra^a$  имеет значение, как определено в [1].

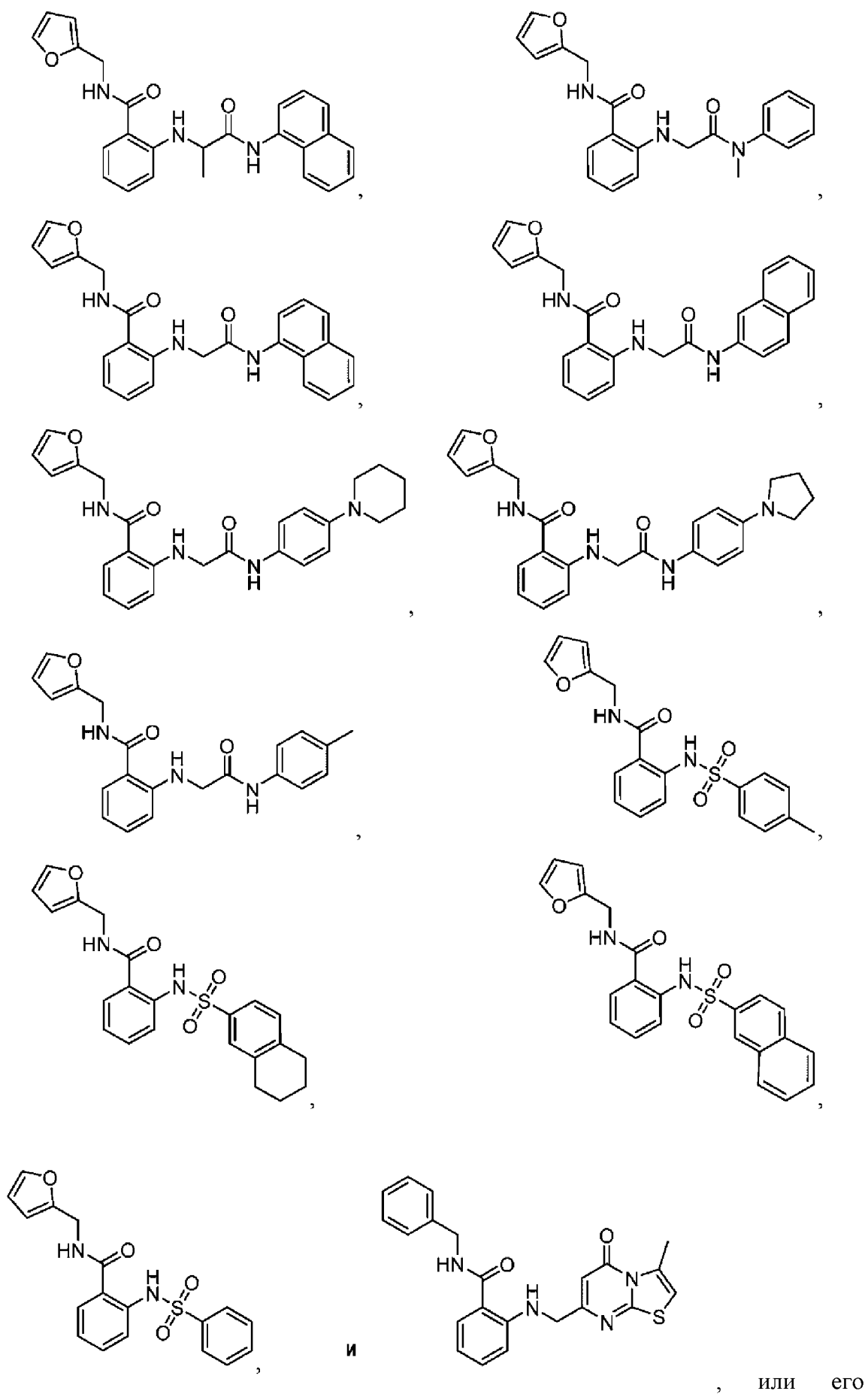
[32] Способ по любому из [1]-[29], где  $R^{2a}$  представляет собой  $-S(=O)_2Ra^a$ , где  $Ra^a$  имеет значение, как определено в [1].

[33] Способ по любому из [1]-[29], где  $Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, и где указанный арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

[34] Способ по любому из [1]-[6], где соединение формулы (IA) выбрано из группы, состоящей из

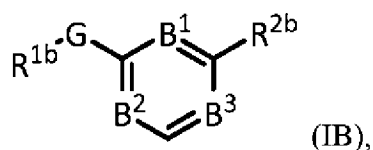






фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[35] Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -OH, C<sub>1-4</sub> алкокси и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом;

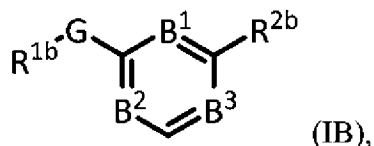
R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup> или -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -OR<sup>b</sup> и -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>, присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>;

$Ra^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил, (5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[36] Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления или  $\alpha$ -синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

$G$  представляет собой  $-C(=O)-NH-$  или  $-NH-C(=O)-$ ;

$B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из  $N$ ,  $CH$  и  $C(R^{3b})$ ;

каждый  $R^{3b}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $CN$ ;

$R^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-C_{2-4}$  алкилен- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{2-4}$  алкилен-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{2-4}$  алкенил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-

членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup> или -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -ORb<sup>b</sup> и -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>, присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>;

Ra<sup>b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый Rb<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>3-10</sub> циклоалкил, -(5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероциклил или необязательно замещенный -C<sub>6-10</sub> арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

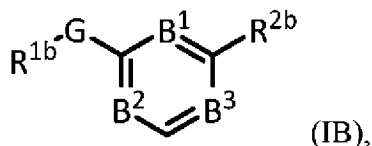
[37] Способ по [36], где лизосомную болезнь накопления лечат или предотвращают.

[38] Способ по [36] или [37], где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

[39] Способ по [36], где α-синуклеинопатию лечат или предотвращают.

[40] Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

соединения формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -OH, C<sub>1-4</sub> алкокси и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, обязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup> или -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, где указанные арильные и гетероарильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub> алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -OR<sup>b</sup> и -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, обязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, обязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил обязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

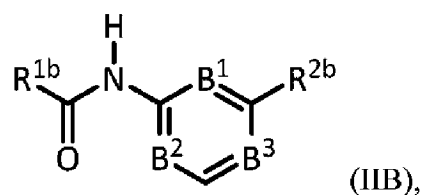
R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>, присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>;

Ra<sup>b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub>

алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

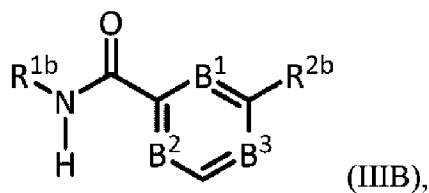
каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, -C(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>3-10</sub> циклоалкил, -(5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероциклил или необязательно замещенный -C<sub>6-10</sub> арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[41] Способ по любому из [35]-[40], включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB), где G представляет собой -C(=O)-NH-, которое представляет собой соединение формулы (IIВ):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> имеют значения, как определено в [35].

[42] Способ по любому из [35]-[40], включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB), где G представляет собой -NH-C(=O)-, которое представляет собой соединение формулы (IIIВ):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> имеют значения, как определено в [35].

[43] Способ по любому из [35]-[42], где B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой СН.

[44] Способ по любому из [35]-[42], где один из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляет собой C(R<sup>3b</sup>) и те, которые не являются C(R<sup>3b</sup>), представляют собой СН.

[45] Способ по любому из [35] - [42], где два из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляет собой C(R<sup>3b</sup>) и тот, который не является C(R<sup>3b</sup>), представляет собой СН.

[46] Способ по любому из [35]-[42], где один из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляет собой N.

[47] Способ по любому из [35]-[42], где два из B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой N.



[48] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляют собой N.

[49] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^1$  представляет собой N и  $V^2$  и  $V^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и  $C(R^{3b})$ .

[50] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^2$  представляет собой N и  $V^1$  и  $V^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и  $C(R^{3b})$ .

[51] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^3$  представляет собой N и  $V^1$  и  $V^2$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и  $C(R^{3b})$ .

[52] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^1$  и  $V^2$  оба представляют собой N и  $V^3$  представляет собой CN или  $C(R^{3b})$ .

[53] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^1$  и  $V^3$  оба представляют собой N и  $V^2$  представляет собой CN или  $C(R^{3b})$ .

[54] Способ по любому из [35] - [42], где  $V^2$  и  $V^3$  оба представляют собой N и  $V^1$  представляет собой CN или  $C(R^{3b})$ .

[55] Способ по любому из [35] - [54], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^{b}$ ,  $-SR^{b}$ ,  $-N(R^{b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{b}$  имеет значение, как определено в [35].

[56] Способ по любому из [35] - [54], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^{b}$ ,  $-SR^{b}$ ,  $-N(R^{b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{b}$  имеет значение, как определено в [35].

[57] Способ по любому из [35] - [54] или [56], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

[58] Способ по любому из [35] - [54], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^{b}$ ,  $-SR^{b}$ ,  $-N(R^{b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{b}$  имеет значение, как определено в [35]; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

[59] Способ по любому из [35] - [54], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{2-4}$  алкенил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил, алкилгетероарил или алкенилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-N(R^{1b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в [35].

[60] Способ по любому из [35]-[54] или [59], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4} алкил)_2$ ,  $-NH(C_{1-4} алкил)$  и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

[61] Способ по любому из [35]-[54] или [59], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-N(R^{1a})_2$ ,  $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в п. 35.

[62] Способ по любому из [35]-[54] или [59], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{2-4}$  алкенил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{2-4}$  алкенил- $(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-N(R^{1a})_2$ ,  $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в [35].

[63] Способ по любому из [35] - [54], [59] или [62], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил-этилен.

[64] Способ по любому из [35] - [54], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-N(R^{1b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где  $R^{1b}$

имеет значение, как определено в [35].

[65] Способ по любому из [35] - [54] или [64], где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил.

[66] Способ по любому из [35] - [54] или [64], где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, замещенный  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$  или  $-N(R^{1b})_2$ , где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в [35].

[67] Способ по любому из [35]-[54], [64] или [66], где каждый  $R^{1b}$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)R^{1b}$ ,  $-S(=O)_2R^{1b}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[68] Способ по любому из [35]-[67], где  $R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)R^{2b}$ ,  $-S(=O)_2R^{2b}$ ,  $-C(=O)-NH-R^{2b}$ ,  $-S(=O)_2-NH-R^{2b}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C(=O)R^{2b}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-S(=O)_2R^{2b}$  или  $-N(R^{2b})_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-OR^{2b}$ ,  $-SR^{2b}$ ,  $-N(R^{2b})_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-OR^{2b}$  и  $-N(R^{2b})_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

[69] Способ по любому из [35]-[68], где  $R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$  гетероарил, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-OR^{2b}$ ,  $-SR^{2b}$ ,  $-N(R^{2b})_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-OR^{2b}$  и  $-N(R^{2b})_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в [35].

[70] Способ по любому из [35] - [67], где  $R^{2b}$  представляет собой  $-S(=O)_2R^{2b}$ ,  $-C(=O)-NH-R^{2b}$ ,  $-S(=O)_2-NH-R^{2b}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C(=O)R^{2b}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $-S(=O)_2R^{2b}$  или  $-N(R^{2b})_2$ , где  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в [35].

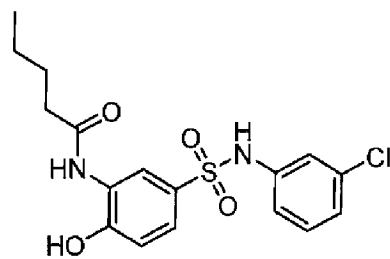
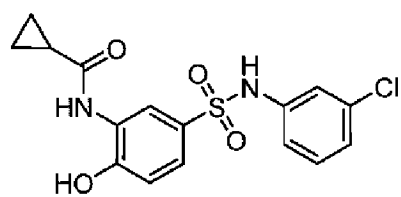
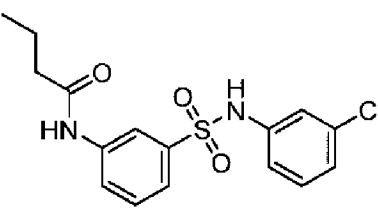
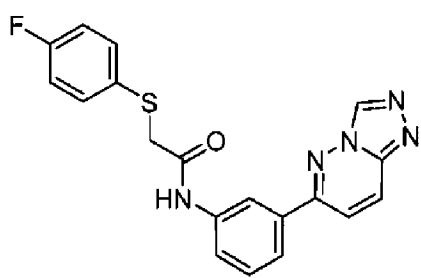
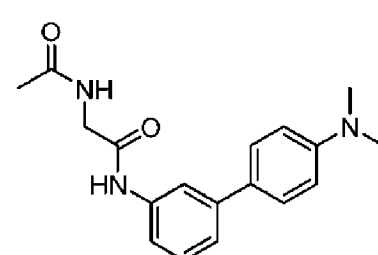
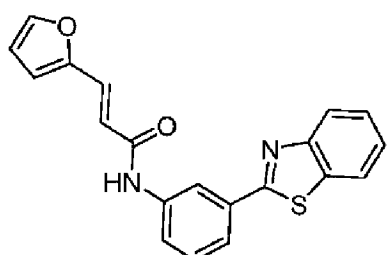
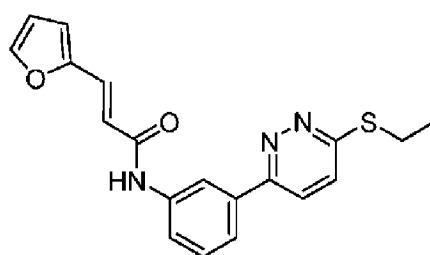
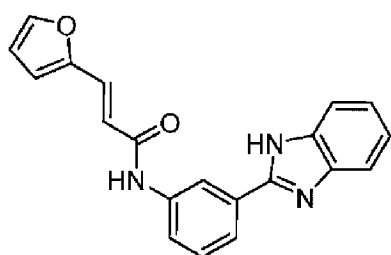
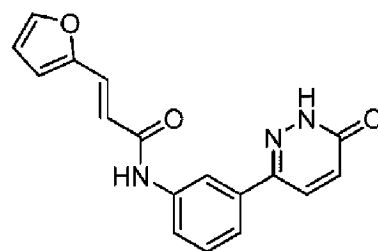
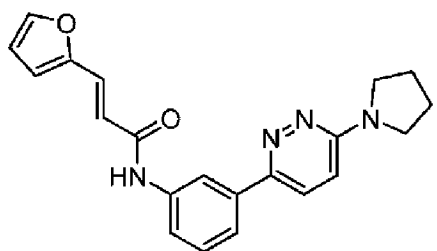
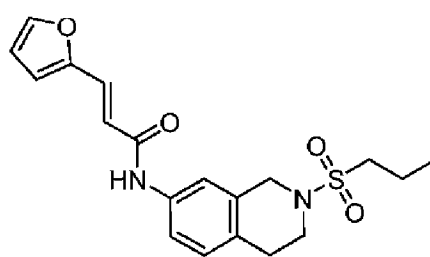
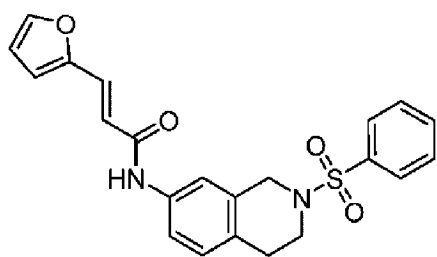
[71] Способ по любому из [35] - [67] или [70], где  $R^{2b}$  представляет собой  $-C(=O)-NH-R^{2b}$  или  $-S(=O)_2-NH-R^{2b}$ , где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{2b}$ ,  $-SR^{2b}$ ,  $-N(R^{2b})_2$  и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

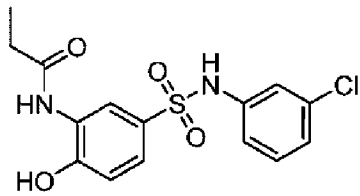
[72] Способ по любому из [35] - [67], где  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное N-содержащее гетероциклическое кольцо, замещенное по N-атому  $-S(=O)_2Ra^b$ ; где  $Ra^b$  имеет значение, как определено в [35].

[73] Способ по любому из [35] - [72], где  $Rb^b$  представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

[74] Способ по любому из [35] - [72], где  $Rb^b$  представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(5-6-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил или  $-C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, CN,  $-O(C_{1-4}$  алкил),  $-S(C_{1-4}$  алкил),  $-NH(C_{1-4}$  алкил),  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ , и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора.

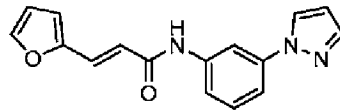
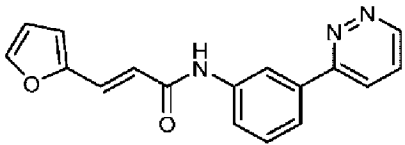
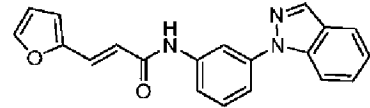
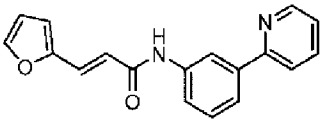
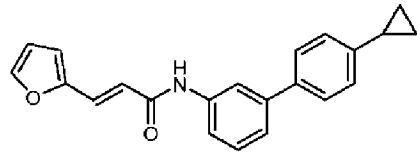
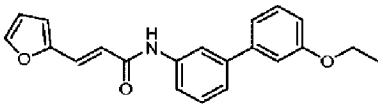
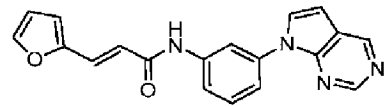
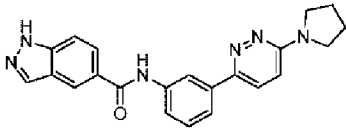
[75] Способ по любому из [35] - [41], где соединение выбрано из группы, состоящей из



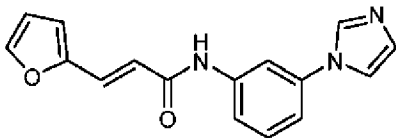


, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[76] Способ по любому из [35]-[41], где соединение выбрано из группы, состоящей из

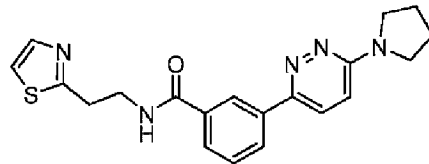
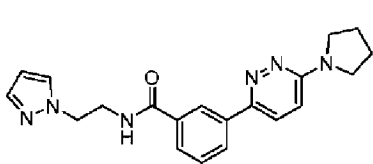
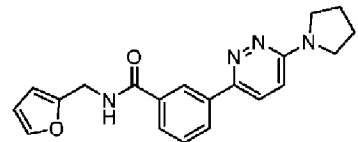
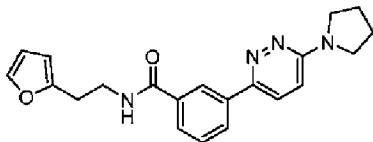


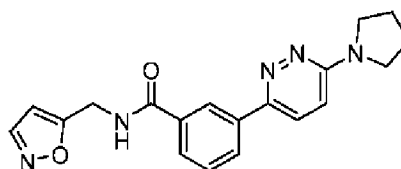
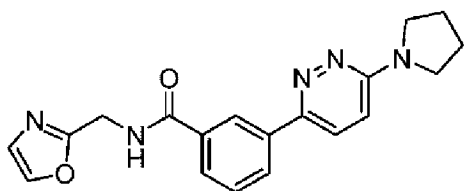
и



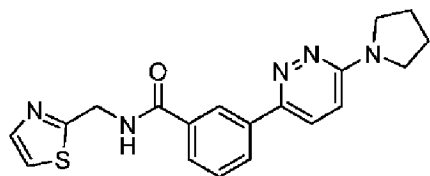
, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[77] Способ по любому из [35]-[40] или [42], где соединение выбрано из группы, состоящей из





и



, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[78] Способ по любому из [1]-[77], дополнительно включающий введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

[79] Способ по [78], где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии.

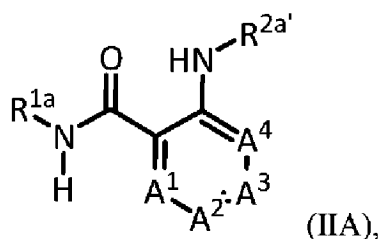
[80] Способ по [79], где фермент представляет собой галактоцереброзидазу или ее аналог.

[81] Способ по [78], где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона.

[82] Способ по [81], где низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом.

[83] Способ по [81] или [82], где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

[84] Соединение формулы (IIA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C( $R^{3a}$ ), при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные,

гетероциклические и алкилгетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$\text{R}^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^{a'}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^{a'}$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{NHRa}^{a'}$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra}^{a'})_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{Ra}^{a'})_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

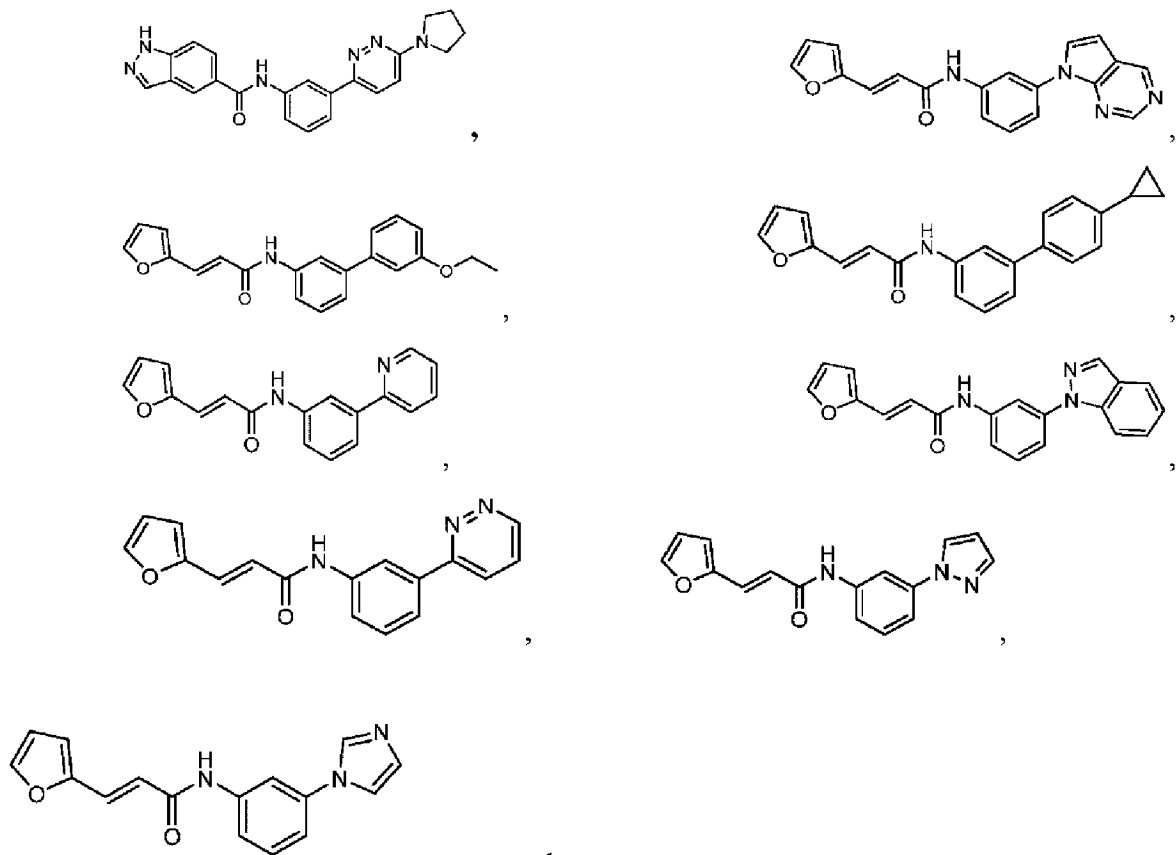
$\text{Ra}^{a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{6-10}$  арила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклические и алкилгетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $\text{Rb}^a$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или -(5-10-членный)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[85] Соединение по [84], где 1) когда  $\text{A}^1$  представляет собой  $\text{N}$  и  $\text{R}^{2a'}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{NHRa}^{a'}$ , тогда  $\text{Ra}^{a'}$  является отличным от -(5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; или 2) когда  $\text{A}^4$  представляет собой  $\text{N}$ , тогда  $\text{R}^{2a'}$  является отличным от  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^{a'}$ .

[86] Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения, выбрано из группы, состоящей из

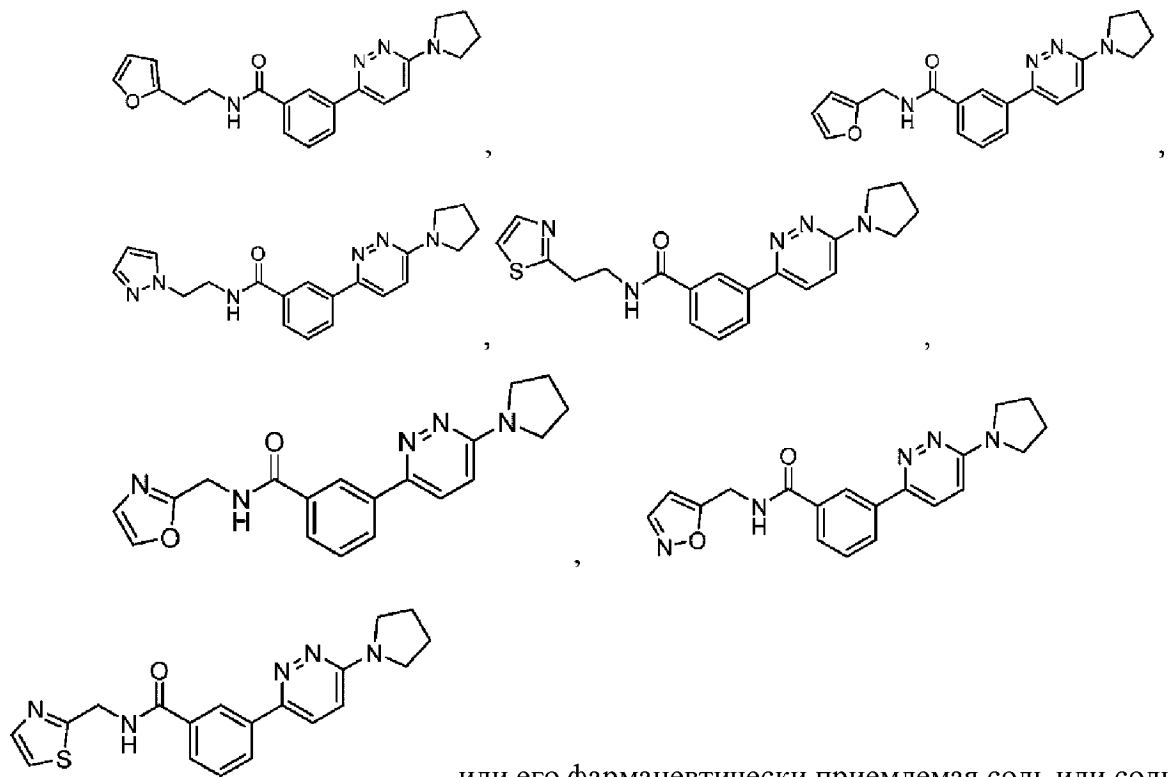




и

, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[87] Соединение, выбранное из группы, состоящей из

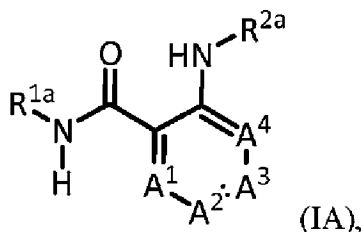


и

, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[88] Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где соединение формулы

(IA) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{1-4}$  алкокси и  $-CN$ ;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

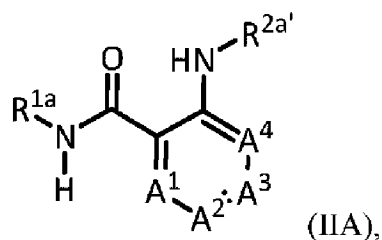
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$

$_{10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[89] Фармацевтическая композиция по [88], где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IIA), имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и  $CN$ ;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арила,  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым)

кольцом;

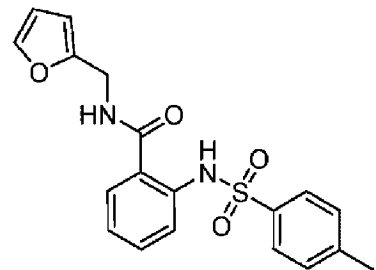
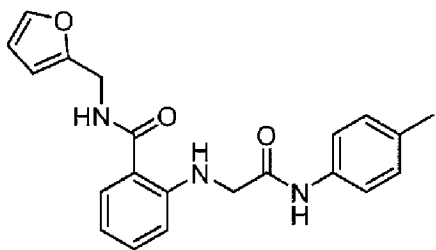
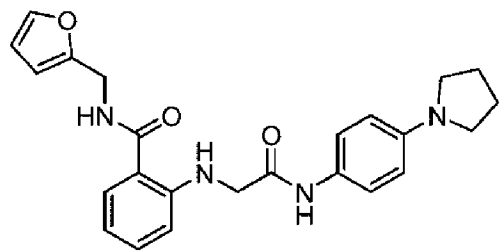
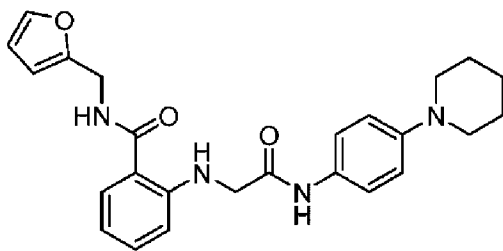
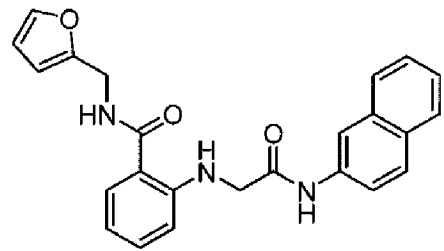
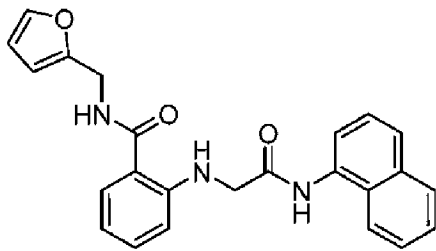
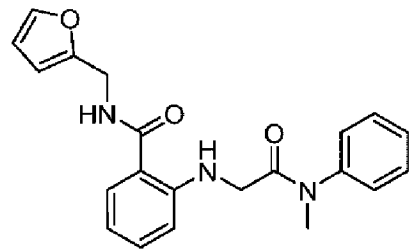
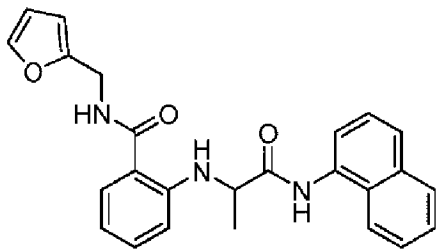
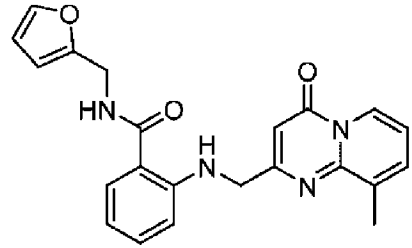
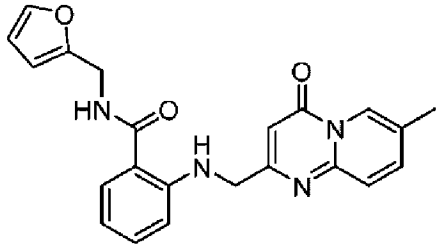
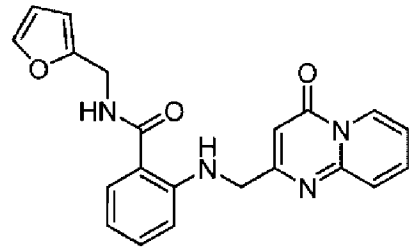
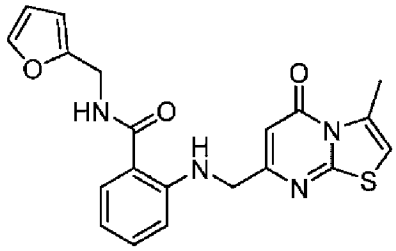
$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

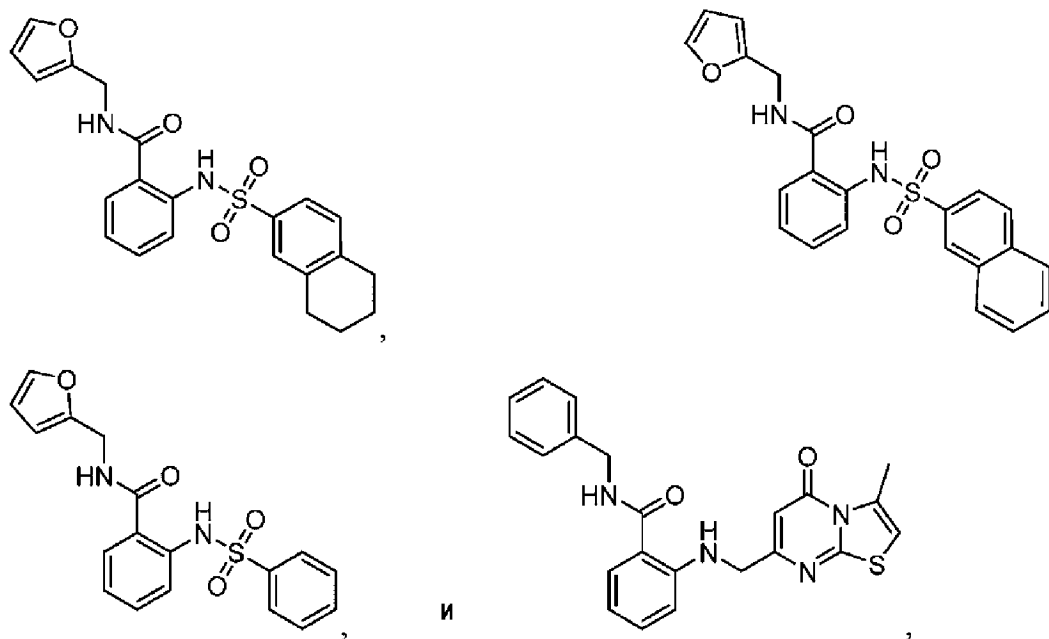
$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или -(5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[90] Фармацевтическая композиция по п. 88, где соединение формулы (IA) выбрано из группы, состоящей из

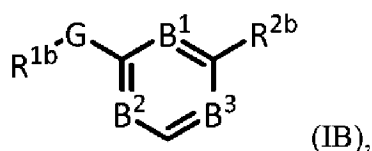






или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[91] Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где соединение формулы (IB) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкокси и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-

членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup> или -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -ORb<sup>b</sup> и -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

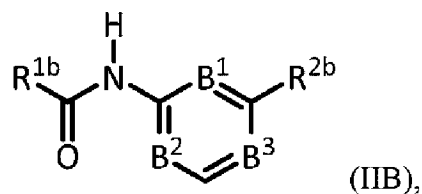
R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>, присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>;

Ra<sup>b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый Rb<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>3-10</sub> циклоалкил, -(5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероциклил или необязательно замещенный -C<sub>6-10</sub> арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

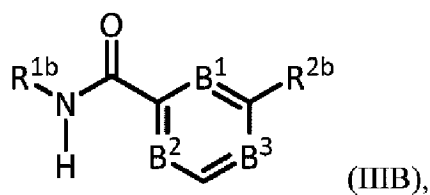
[92] Фармацевтическая композиция по [91], включающая эффективное количество соединения формулы (IV), где G представляет собой -C(=O)-NH-, которое представляет собой соединение формулы (IV):





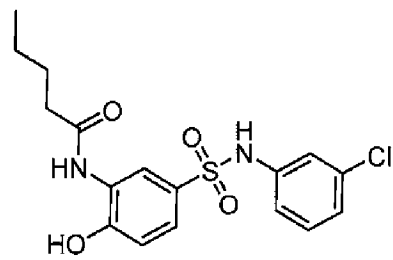
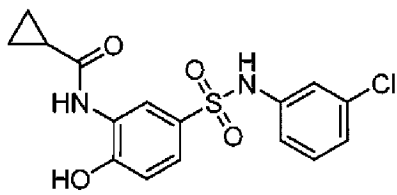
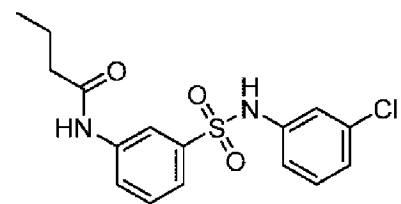
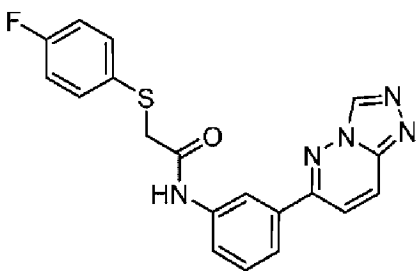
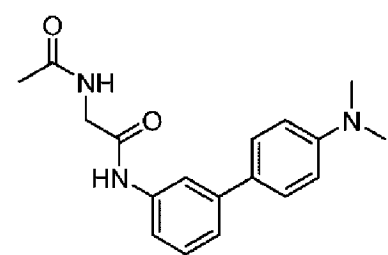
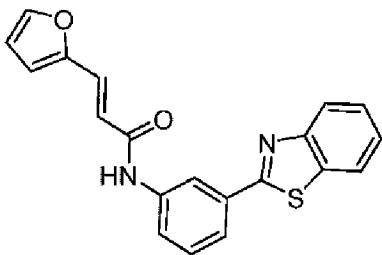
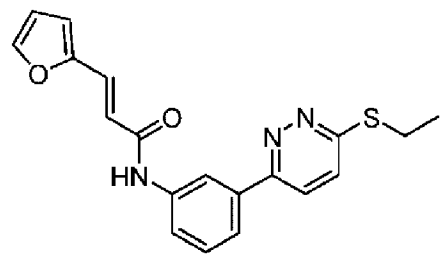
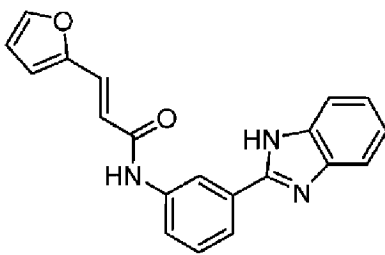
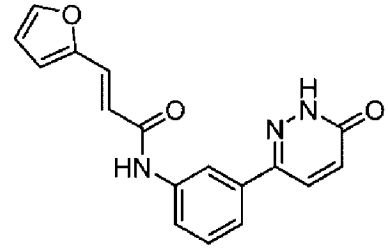
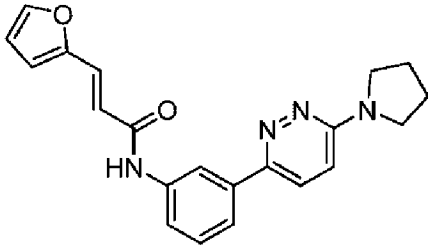
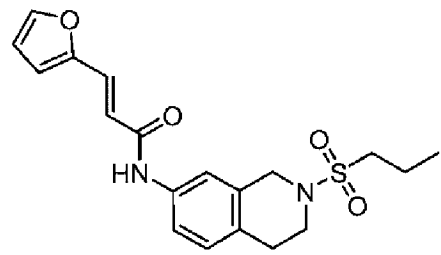
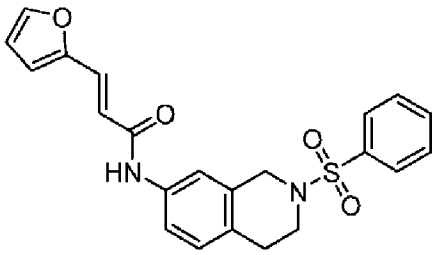
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в [91].

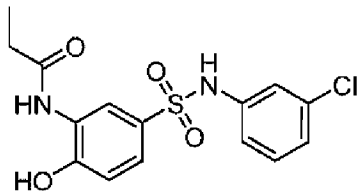
[93] Фармацевтическая композиция по [91], включающая эффективное количество соединения формулы (IIb), где G представляет собой  $-NH-C(=O)-$ , которое представляет собой соединение формулы (IIIb):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в [91].

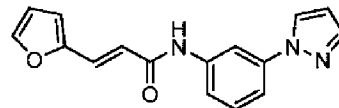
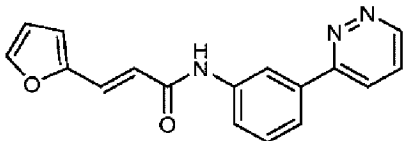
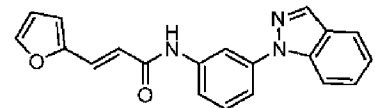
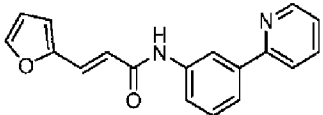
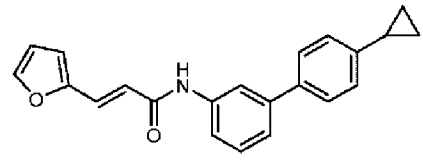
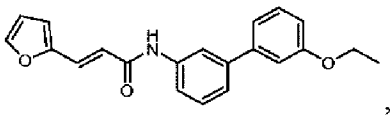
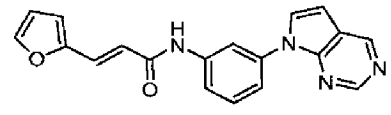
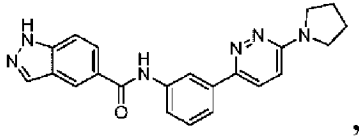
[94] Фармацевтическая композиция по [91] или [92], где соединение выбрано из группы, состоящей из



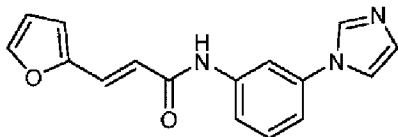


, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[95] Фармацевтическая композиция по [91] или [92], где соединение выбрано из группы, состоящей из

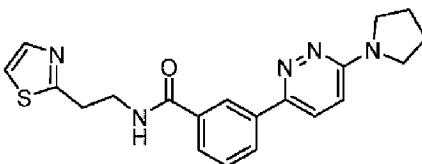
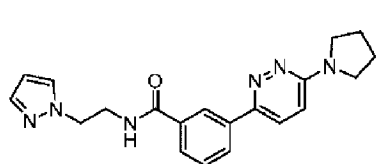
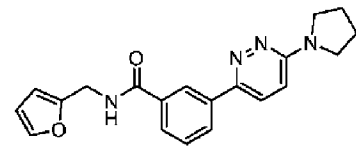
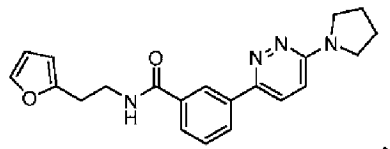


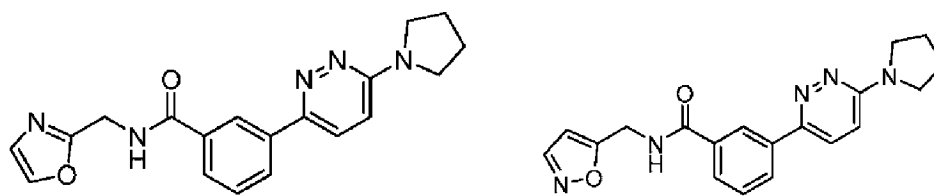
и



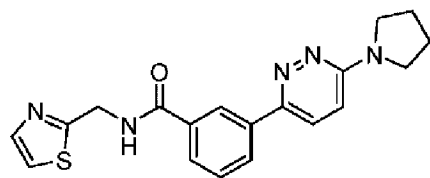
, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[96] Фармацевтическая композиция по [91] или [93], где соединение выбрано из группы, состоящей из



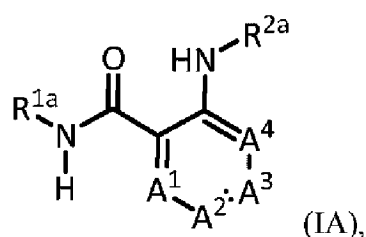


и



, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[97] Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в качестве лекарственного средства, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{1-4}$  алкокси и  $-CN$ ;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

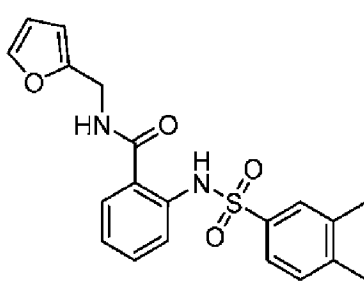
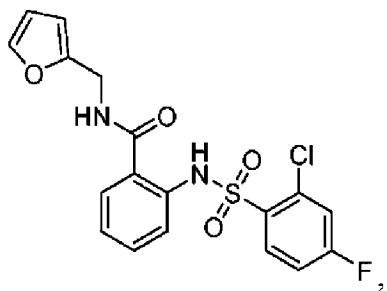
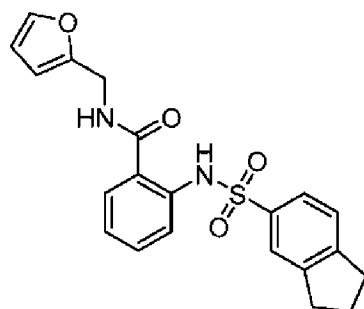
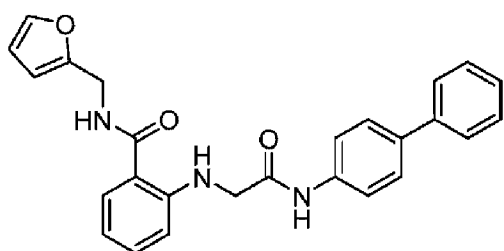
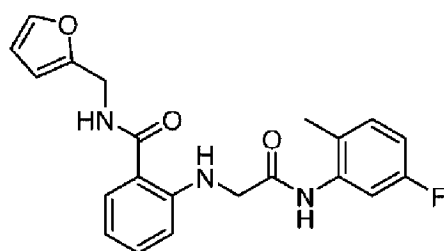
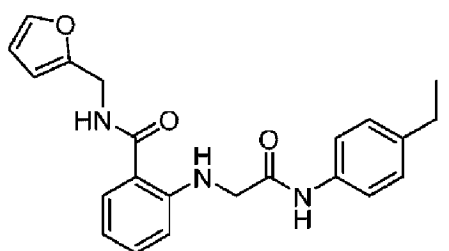
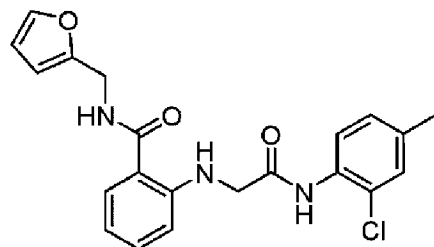
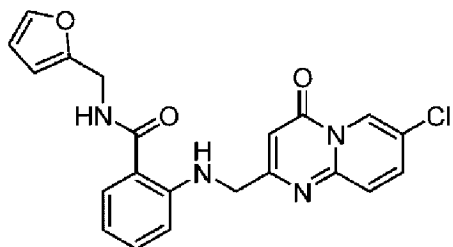
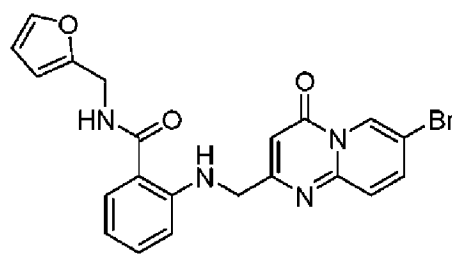
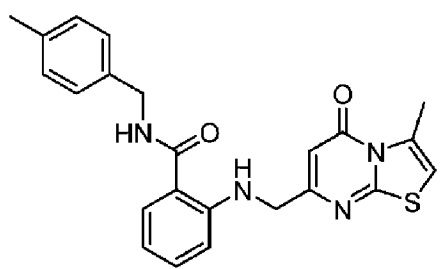
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-$

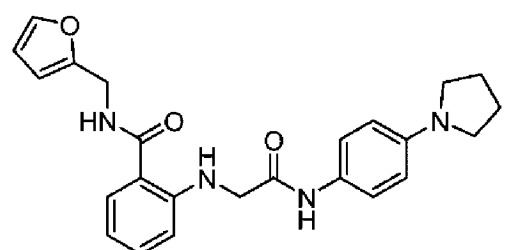
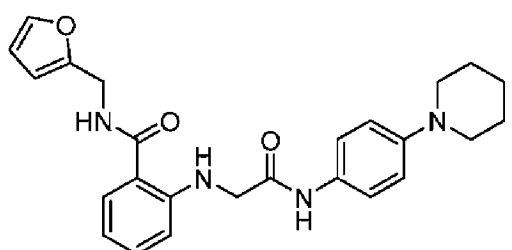
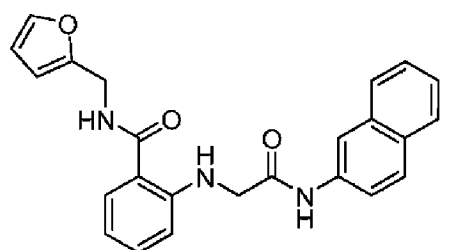
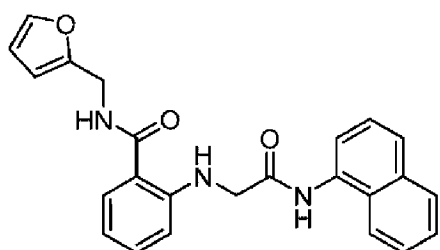
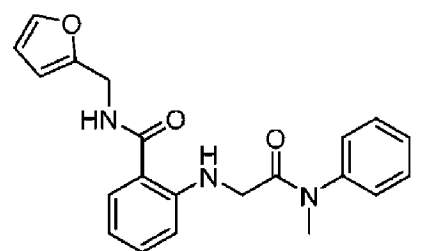
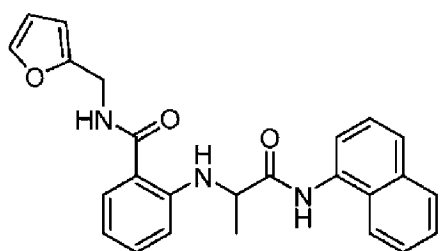
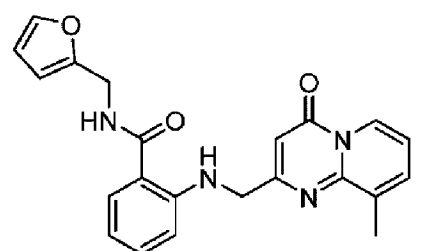
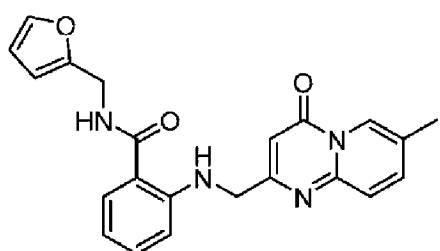
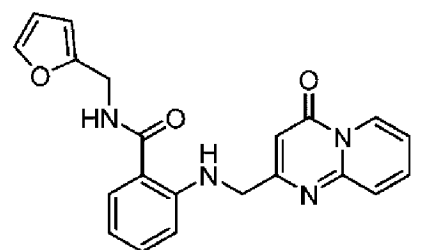
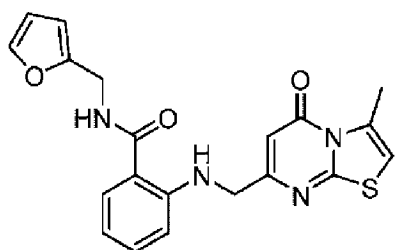
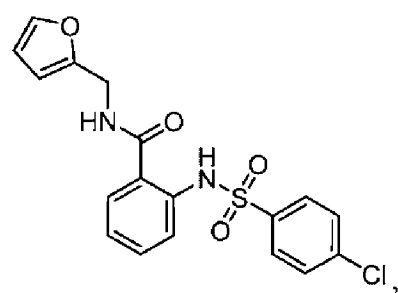
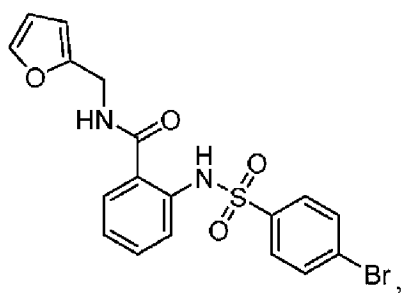
$C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

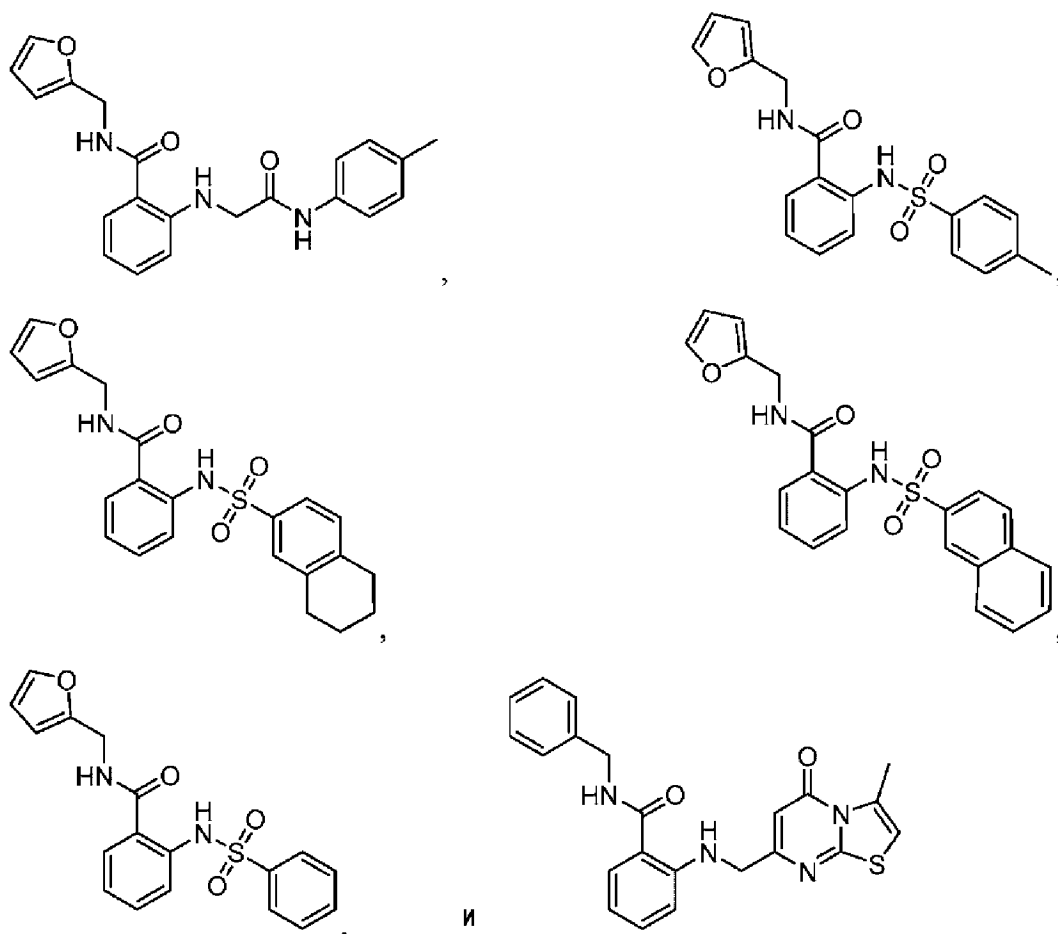
$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[98] Соединение для применения по [97], где соединение выбрано из группы, состоящей из

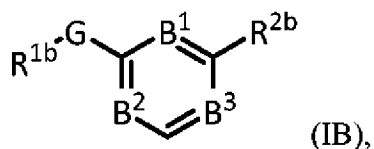






или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[99] Соединение формулы (IB), имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в качестве лекарственного средства, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -OH, C<sub>1-4</sub> алкокси и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями,



каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

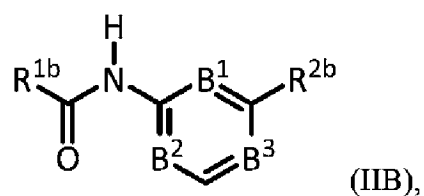
$\text{R}^{2b}$  представляет собой  $-\text{C}_{6-10}$  арил,  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$  или  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$  и  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

$\text{R}^{2b}$  и  $\text{R}^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ;

$\text{Ra}^b$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{C}_{6-10}$  арила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $\text{C}_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

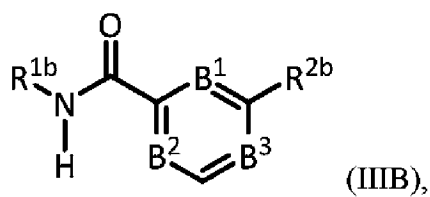
каждый  $\text{R}^b$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-\text{C}_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

[100] Соединение для применения по [99], которое представляет собой соединение формулы (ПВ):



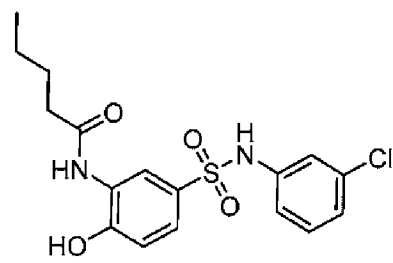
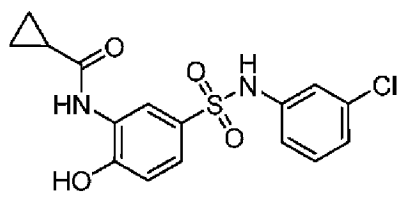
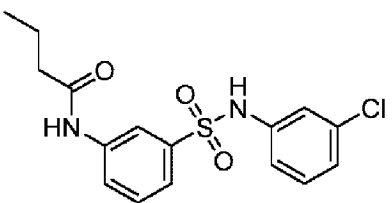
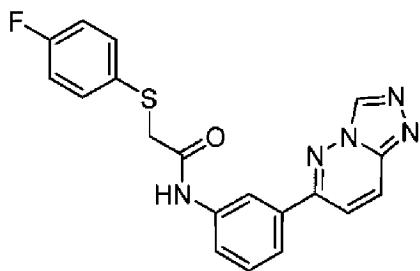
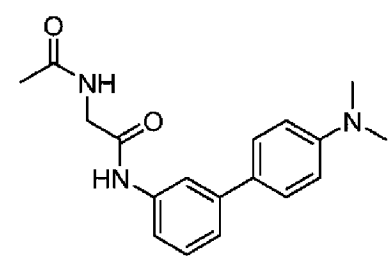
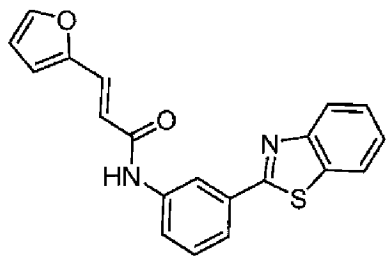
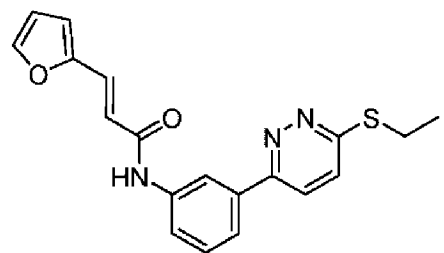
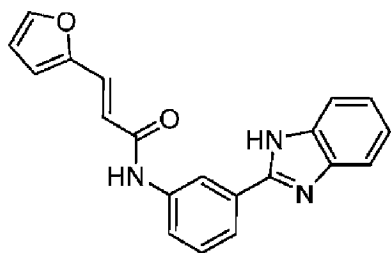
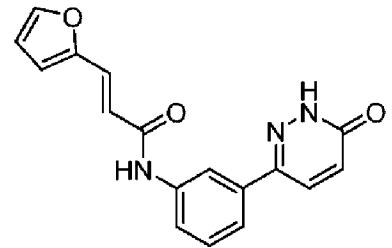
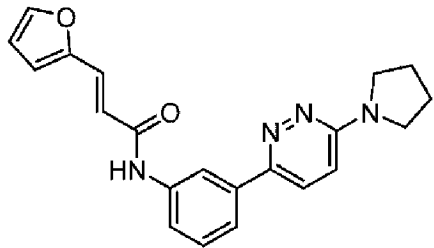
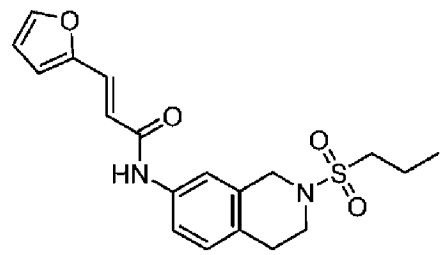
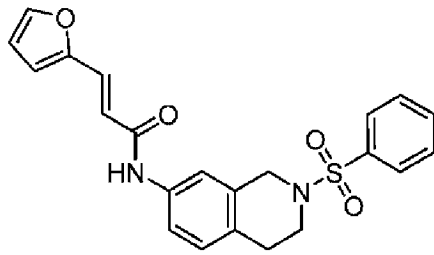
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в [99].

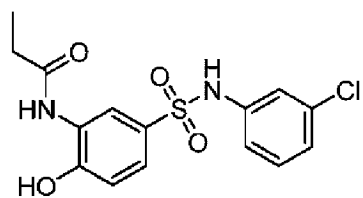
[101] Соединение для применения по [99], которое представляет собой соединение формулы (IIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в [99].

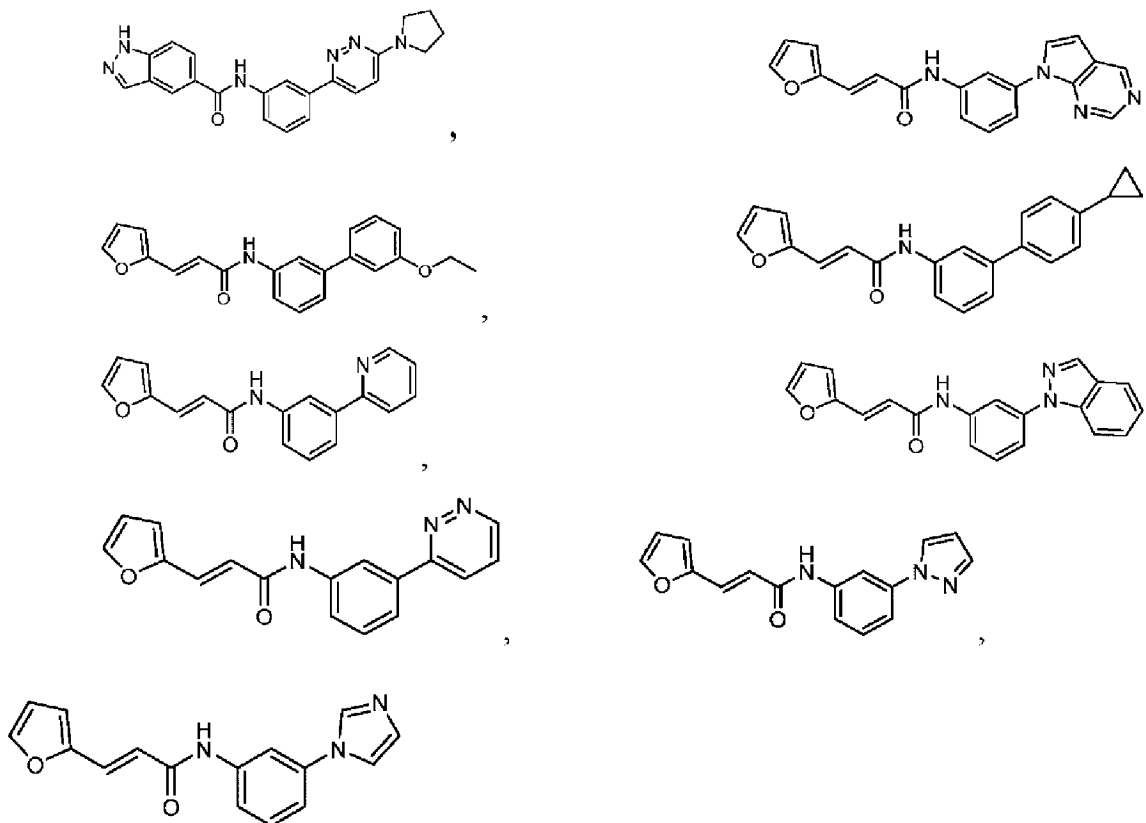
[102] Соединение для применения по [99] или [100], где соединение выбрано из группы, состоящей из





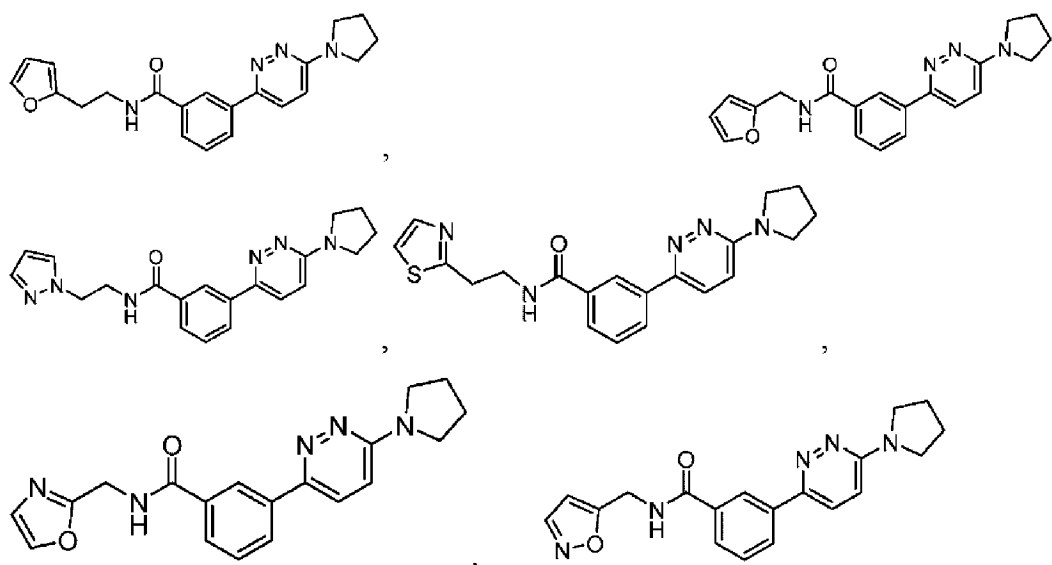
и CC(=O)Nc1ccc(O)c(S(=O)(=O)Nc2ccc(Cl)cc2)c1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[103] Соединение для применения по [99] или [100], где соединение выбрано из группы, состоящей из

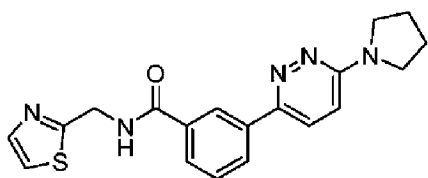


и CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)C=Cc2occc2)c1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[104] Соединение для применения по [99] или [101], где соединение выбрано из группы, состоящей из



и



, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[105] Соединение для применения по любому из [97]-[104], где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления

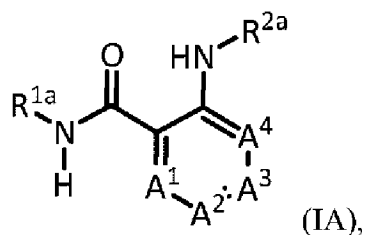
[106] Соединение для применения по [105], где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

[107] Соединение для применения по любому из [97]-[104], где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике и  $\alpha$ -синуклеинопатии.

[108] Соединение для применения по любому из [97]-[104], где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодиетрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CN и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и -CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

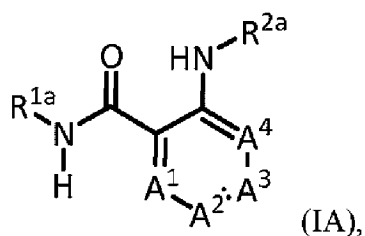
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил,

алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^{b^a}$ ,  $-SR^{b^a}$ ,  $-N(R^{b^a})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $R^{b^a}$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

2. Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления или  $\alpha$ -синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и  $-CN$ ;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $CN$ ,  $-OR^{b^a}$ ,  $-SR^{b^a}$ ,  $-N(R^{b^a})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3

атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

3. Способ по п. 2, где лизосомную болезнь накопления лечат или предотвращают.

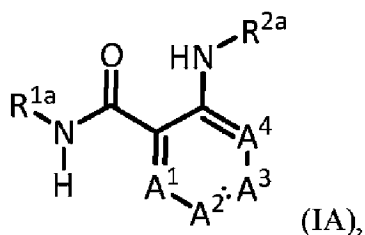
4. Способ по п.п. 2 или 3, где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

5. Способ по п. 2, где  $\alpha$ -синуклеинопатию лечат или предотвращают.

6. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий



введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C( $R^{3a}$ );

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, - $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил), - $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и -CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из - $C_{1-4}$  алкила, - $C_{3-10}$  циклоалкила, - $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила, - $C_{6-10}$  арила, - $C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, - $C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и - $C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, CN, -OR $^b$ , -SR $^b$ , -N(R $^b$ ) $_2$ , - $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного - $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из - $C_{1-4}$  алкила, -C(=O)Ra $^a$ , -C(=O)NHRa $^a$ , -S(=O) $_2$ Ra $^a$ , - $C_{1-4}$  алкил-C(=O)Ra $^a$ , - $C_{1-4}$  алкил-C(=O)NHRa $^a$ , - $C_{1-4}$  алкил-C(=O)N(Ra $^a$ ) $_2$ , - $C_{1-4}$  алкил-S(=O) $_2$ Ra $^a$ , - $C_{1-4}$  алкил-S(=O) $_2$ -N(Ra $^a$ ) $_2$ , - $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила, - $C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, - $C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и - $C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -C(=O)Ra $^a$ , -OR $^b$ , -SR $^b$ , -N(R $^b$ ) $_2$ , (=O), - $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора,

где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобально-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA).

7. Способ по любому из п.п. 1-6, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой СН.

8. Способ по любому из п.п. 1-6, где один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляет собой  $C(R^{3a})$  и те, которые не являются  $C(R^{3a})$ , представляют собой СН.

9. Способ по любому из п.п. 1-6, где два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляет собой  $C(R^{3a})$  и те, которые не являются  $C(R^{3a})$ , представляют собой СН.

10. Способ по любому из п.п. 1-6, где  $A^1$  представляет собой N и  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

11. Способ по любому из п.п. 1-6, где  $A^2$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

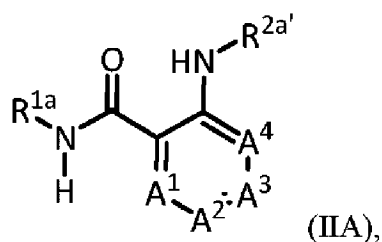
12. Способ по любому из п.п. 1-6, где  $A^3$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

13. Способ по любому из п.п. 1-6, где  $A^4$  представляет собой N и  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

14. Способ по любому из п.п. 1-6, где два из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N и те, которые не являются N, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

15. Способ по любому из п.п. 1-6, где три из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N и тот, который не является N, выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3a})$ .

16. Способ по любому из п.п. 1-6, где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IIA):



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и -CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHR^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(R^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2N(R^a)_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный

циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

17. Способ по п. 16, где 1) когда  $A^1$  представляет собой N и  $R^{2a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ , тогда  $Ra^a$  является отличным от  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; или 2) когда  $A^4$  представляет собой N, тогда  $R^{2a}$  является отличным от  $-C(=O)Ra^a$ .

18. Способ по любому из п.п. 1-17, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в п. 1.

19. Способ по любому из п.п. 1-17, где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в п. 1.

20. Способ по любому из п.п. 1-17 или 19, где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил.

21. Способ по любому из п.п. 1-17 или 19, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

22. Способ по любому из п.п. 1-17, 19 или 20, где  $R^{1a}$  представляет собой бензил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$  алкила,  $-S(C_{1-4})$  алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

23. Способ по любому из п.п. 1-17, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{3-10}$  циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$

$_{10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено выше; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, и где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в п. 1.

24. Способ по любому из п.п. 1-17, где  $R^{1a}$  представляет собой -(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил или алкилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в п. 1.

25. Способ по любому из п.п. 1-17 или 24, где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный -(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил или -(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкил,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

26. Способ по любому из п.п. 1-17 или 24, где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где  $Rb^a$  имеет значение, как определено в п. 1.

27. Способ по любому из п.п. 1-17, 24 или 26, где  $R^{1a}$  представляет собой незамещенный фуран-2-илметил.

28. Способ по любому из п.п. 1-17, 24 или 26, где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

29. Способ по любому из п.п. 1-20, 23, 24, 27 или 27, где  $Rb^a$  представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

30. Способ по любому из п.п. 1-29, где  $R^{2a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарил, где указанная алкилгетероарильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и -

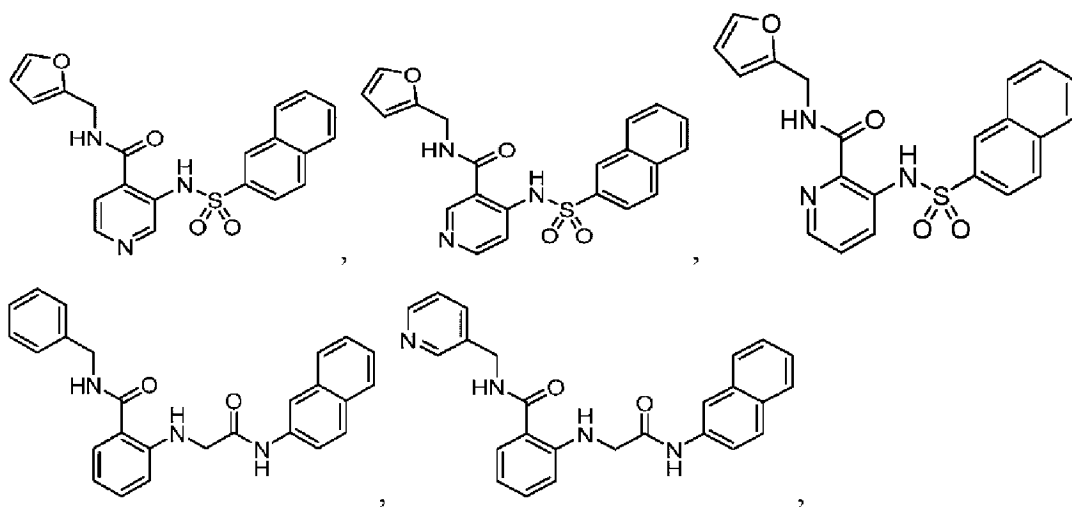
(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где Ra<sup>a</sup> и Rb<sup>a</sup> имеют значение, как указано в п. 1.

31. Способ по любому из п.п. 1-29, где R<sup>2a</sup> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)NHRa<sup>a</sup> или -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, где Ra<sup>a</sup> имеет значение, как определено в п. 1.

32. Способ по любому из п.п. 1-29, где R<sup>2a</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, где Ra<sup>a</sup> имеет значение, как определено в п. 1.

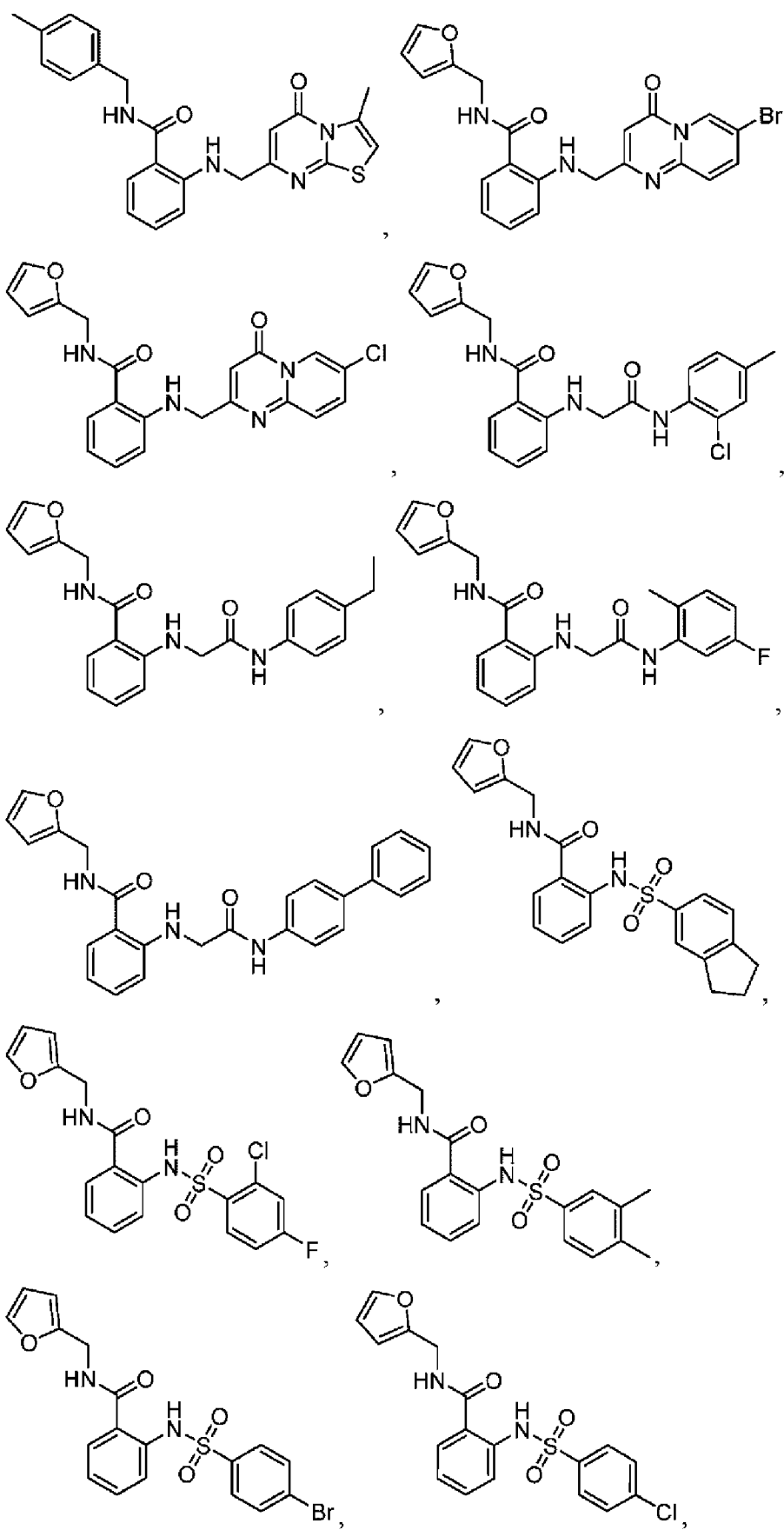
33. Способ по любому из п.п. 1-29, где Ra<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, и где указанный арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

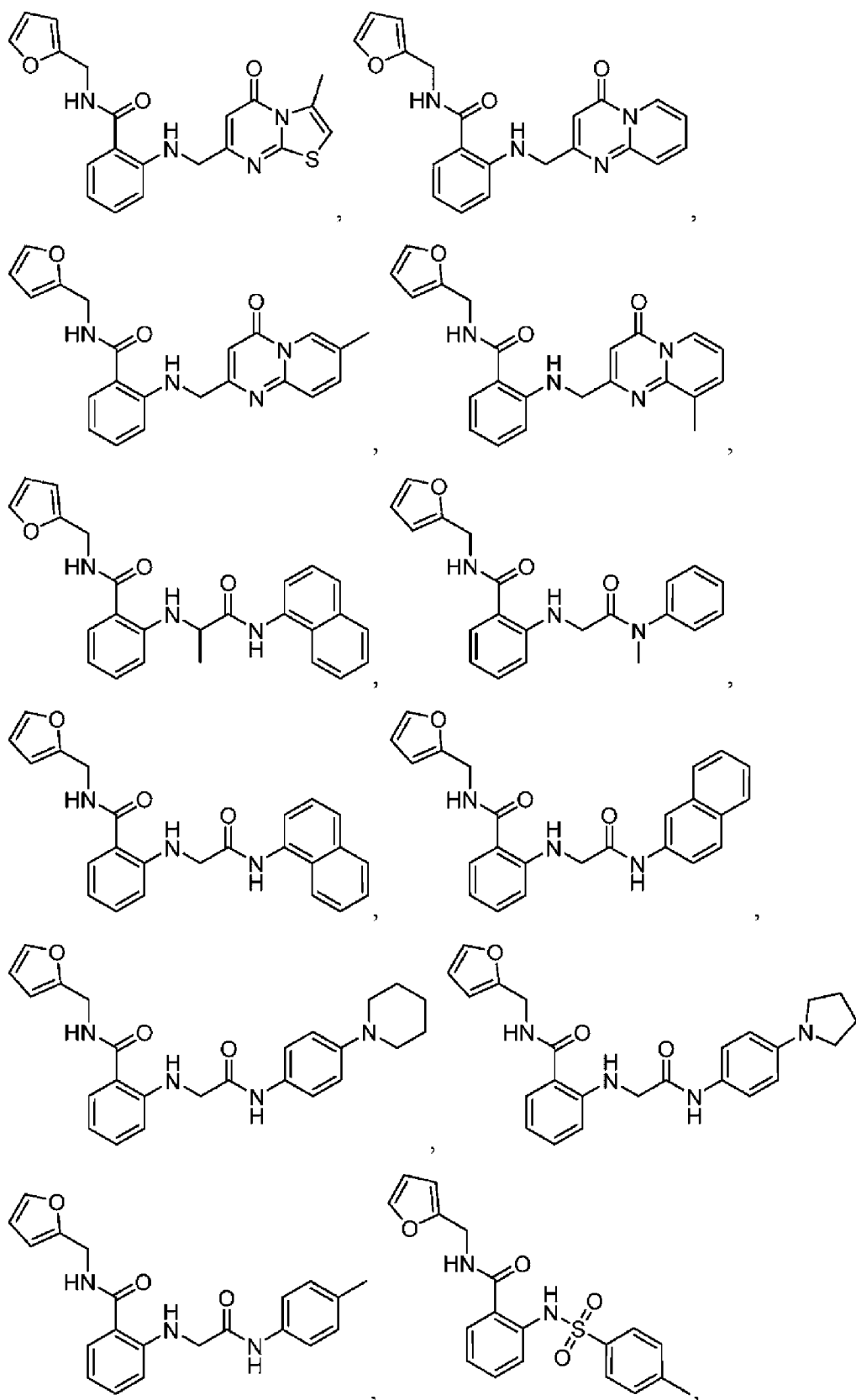
34. Способ по п. 16, где соединение выбрано из группы, состоящей из



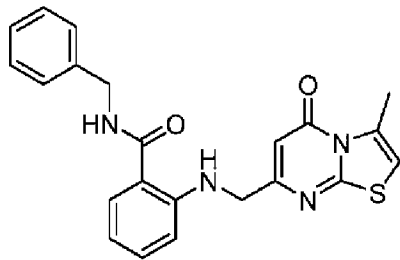
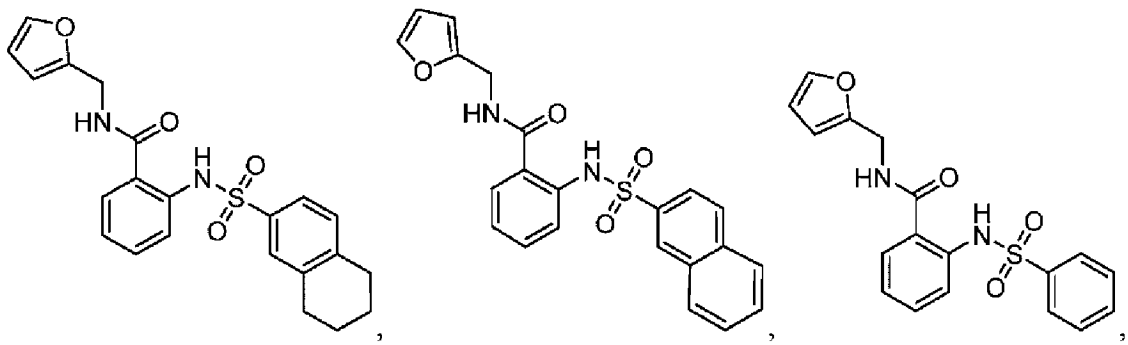
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

35. Способ по любому из п.п. 1-6, где соединение формулы (IA) выбрано из группы, состоящей из



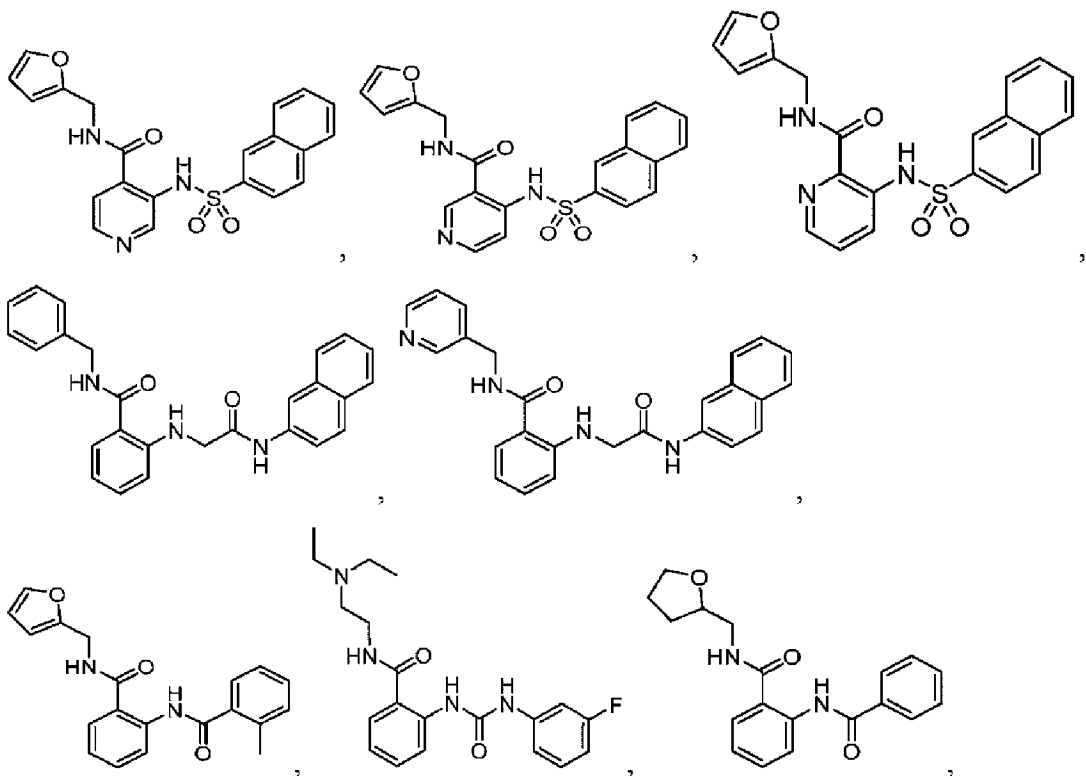


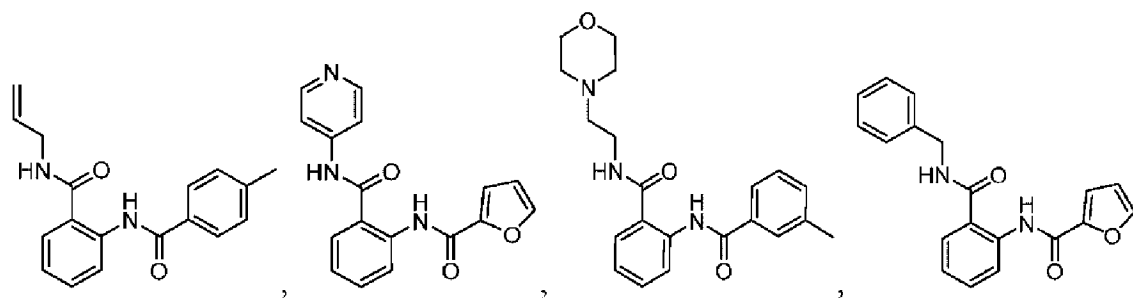




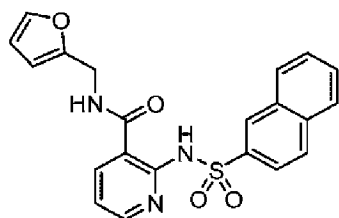
и , или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

36. Способ по любому из п.п. 1-6, где соединение формулы (IA) выбрано из группы, состоящей из



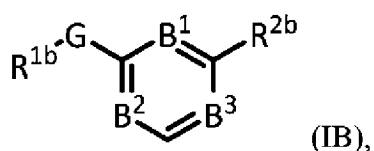


и



, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

37. Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности галактоцереброзидазы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, галоген(C<sub>1-4</sub> алкил), -OH, C<sub>1-4</sub> алкокси, галоген(C<sub>1-4</sub> алкокси) и CN;

R<sup>1b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>2-4</sub> алкилен-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

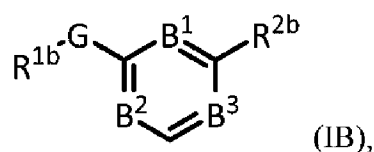
$R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил,  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(Rb^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-ORb^b$  и  $-N(Rb^b)_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

$R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный  $-S(=O)_2Ra^b$ ;

$Ra^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10-членного)-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^b$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10-членный)-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

38. Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления или  $\alpha$ -синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

G представляет собой  $-C(=O)-NH-$  или  $-NH-C(=O)-$ ;

$B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3b})$ ;

каждый  $R^{3b}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и  $CN$ ;

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-C_{2-4}$  алкилен- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{2-4}$  алкилен-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{2-4}$  алкенил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил, (5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(R^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $CN$ ,  $-OR^b$  и  $-N(R^b)_2$ , обязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил обязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

$R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный  $-S(=O)_2Ra^b$ ;

$Ra^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, обязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил,

гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

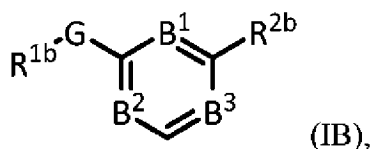
каждый  $R^{1b}$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

39. Способ по п. 38, где лизосомную болезнь накопления лечат или предотвращают.

40. Способ по п.п. 38 или 39, где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

41. Способ по п. 38, где  $\alpha$ -синуклеинопатию лечат или предотвращают.

42. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

G представляет собой  $-C(=O)-NH-$  или  $-NH-C(=O)-$ ;

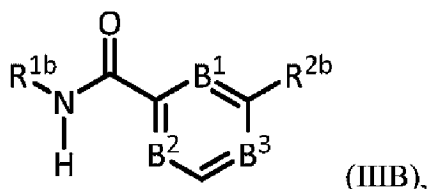
$B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3b})$ ;

каждый  $R^{3b}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-C_{2-4}$  алкилен- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{2-4}$  алкилен- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{2-4}$  алкенил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-N(R^{1b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^b$





или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в п. 37.

45. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой СН.
46. Способ по любому из п.п. 37-44, где один из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $C(R^{3b})$  и те, которые не являются  $C(R^{3b})$ , представляют собой СН.
47. Способ по любому из п.п. 37-44, где два из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $C(R^{3b})$  и тот, который не является  $C(R^{3b})$ , представляет собой СН.
48. Способ по любому из п.п. 37-44, где один из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой N.
49. Способ по любому из п.п. 37-44, где два из  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой N.
50. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой N.
51. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^1$  представляет собой N и  $B^2$  и  $B^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ .
52. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^2$  представляет собой N и  $B^1$  и  $B^3$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ .
53. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^3$  представляет собой N и  $B^1$  и  $B^2$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из СН и  $C(R^{3b})$ .
54. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^1$  и  $B^2$  оба представляют собой N и  $B^3$  представляет собой СН или  $C(R^{3b})$ .
55. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^1$  и  $B^3$  оба представляют собой N и  $B^2$  представляет собой СН или  $C(R^{3b})$ .
56. Способ по любому из п.п. 37-44, где  $B^2$  и  $B^3$  оба представляют собой N и  $B^1$  представляет собой СН или  $C(R^{3b})$ .
57. Способ по любому из п.п. 37-56, где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-OR^{b}$ ,  $-SR^{b}$ ,  $-N(R^{b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{b}$  имеет значение, как определено в п. 37.
58. Способ по любому из п.п. 37-56, где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-OR^{b}$ ,  $-SR^{b}$ ,  $-N(R^{b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где  $R^{b}$  имеет

значение, как определено в п. 37.

59. Способ по любому из п.п. 37-56 или 58, где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4}$  алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

60. Способ по любому из п.п. 37-56, где  $R^{1b}$  представляет собой  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-N(R^{1b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2,9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в п. 35; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

61. Способ по любому из п.п. 37-56, где  $R^{1b}$  представляет собой  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{2,4}$  алкенил- $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, где указанный гетероарил, алкилгетероарил или алкенилгетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-N(R^{1b})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2,9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в п. 37.

62. Способ по любому из п.п. 37-57 или 61, где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ алкила,  $-S(C_{1-4})$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  алкил) и  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

63. Способ по любому из п.п. 37-56 или 61, где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-N(R^{1a})_2$ ,  $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10-членного)-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10-членного)-C_{2,9}$  гетероциклила, где  $R^{1b}$  имеет значение, как определено в п. 37.

64. Способ по любому из п.п. 37-56 или 61, где  $R^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-C_{2,4}$  алкенил- $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил или  $-C_{2,4}$  алкенил- $-(5-10-членный)-C_{1-9}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ , -



$\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила, где  $\text{Rb}^b$  имеет значение, как определено в п. 37.

65. Способ по любому из п.п. 37-56, 61 или 64, где  $\text{R}^{1b}$  представляет собой незамещенный фуран-2-ил-этилен.

66. Способ по любому из п.п. 37-56, где  $\text{R}^{1b}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^b$ ,  $-\text{SRb}^b$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом, где  $\text{Rb}^b$  имеет значение, как определено в п. 37.

67. Способ по любому из п.п. 37-56 или 66, где  $\text{R}^{1b}$  представляет собой незамещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил.

68. Способ по любому из п.п. 37-56 или 66, где  $\text{R}^{1b}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный  $-\text{ORb}^b$ ,  $-\text{SRb}^b$  или  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ , где  $\text{Rb}^b$  имеет значение, как определено в п. 37.

69. Способ по любому из п.п. 37-56, 66 или 68, где каждый  $\text{Rb}^b$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-\text{C}_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

70. Способ по любому из п.п. 37-69, где  $\text{R}^{2b}$  представляет собой  $-\text{C}_{6-10}$  арил,  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$  или  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^b$ ,  $-\text{SRb}^b$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^b$  и  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ , необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

71. Способ по любому из п.п. 37-70, где  $\text{R}^{2b}$  представляет собой  $-\text{C}_{6-10}$  арил или  $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$  гетероарил, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^b$ ,  $-\text{SRb}^b$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-\text{OR}^b$  и  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , необязательно замещенного  $-\text{C}_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклила и  $-\text{C}_{3-10}$  циклоалкила; и где указанный арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; где  $\text{R}^b$  имеет значение, как определено в п. 37.

72. Способ по любому из п.п. 37-69, где  $\text{R}^{2b}$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$  или  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , где  $\text{Ra}^b$  и  $\text{R}^b$  имеют значения, как определено в п. 37.

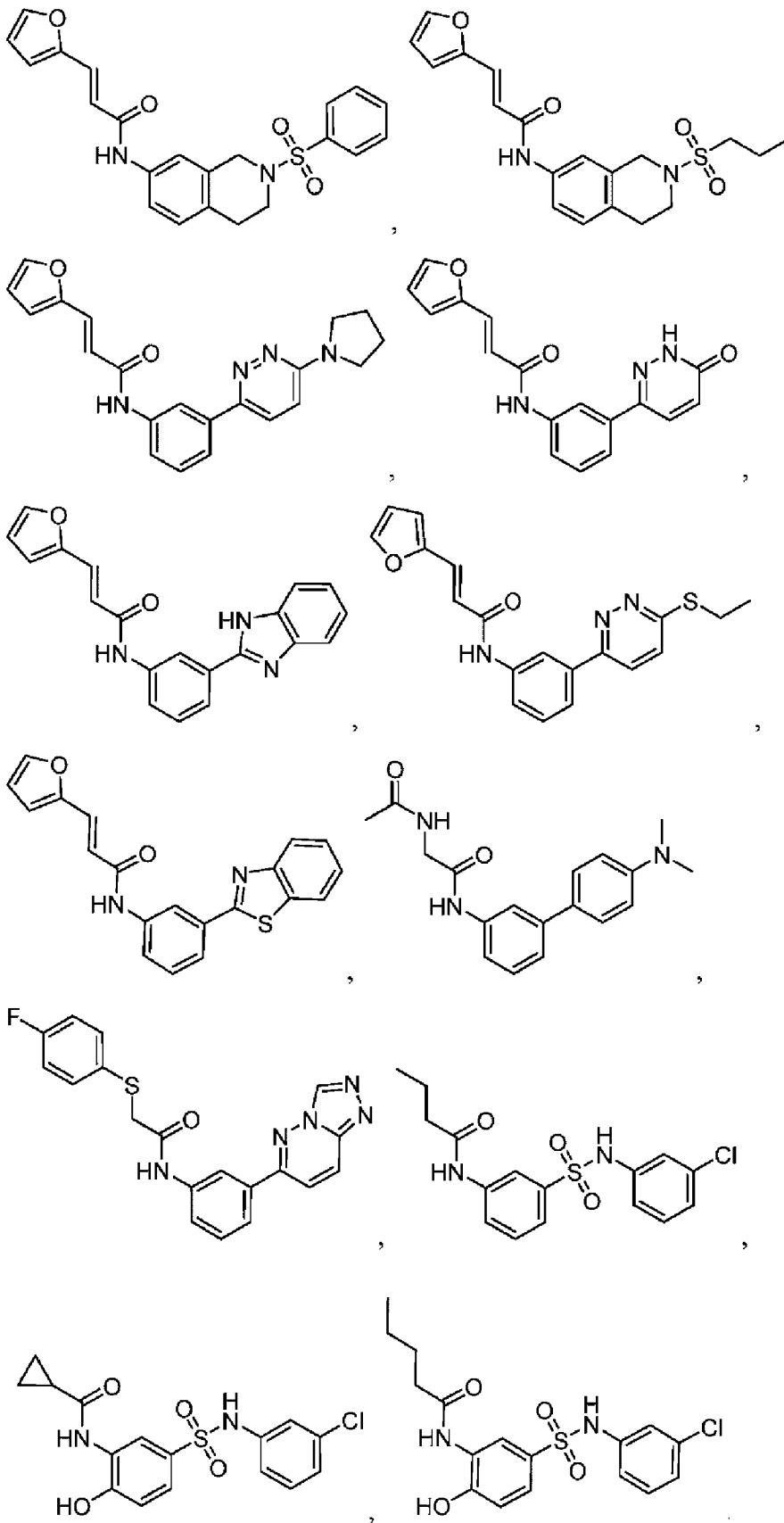
73. Способ по любому из п.п. 37-69 или 72, где  $\text{R}^{2b}$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$  или  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ , где  $\text{Ra}^b$  представляет собой  $-\text{C}_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$  и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена.

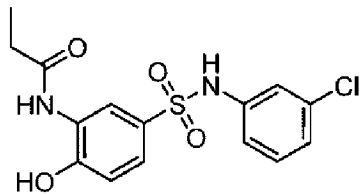
74. Способ по любому из п.п. 37-69, где  $\text{R}^{2b}$  и  $\text{R}^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное N-содержащее гетероциклическое кольцо, замещенное по N-атому  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ; где  $\text{Ra}^b$  имеет значение, как определено в п. 37.

75. Способ по любому из п.п. 37-74, где  $\text{R}^b$  представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил.

76. Способ по любому из п.п. 37-74, где  $\text{R}^b$  представляет собой водород,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $-(5-6\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$  гетероциклил или  $-\text{C}_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  алкил),  $-\text{S}(\text{C}_{1-4}$  алкил),  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  алкил) $_2$  и  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора.

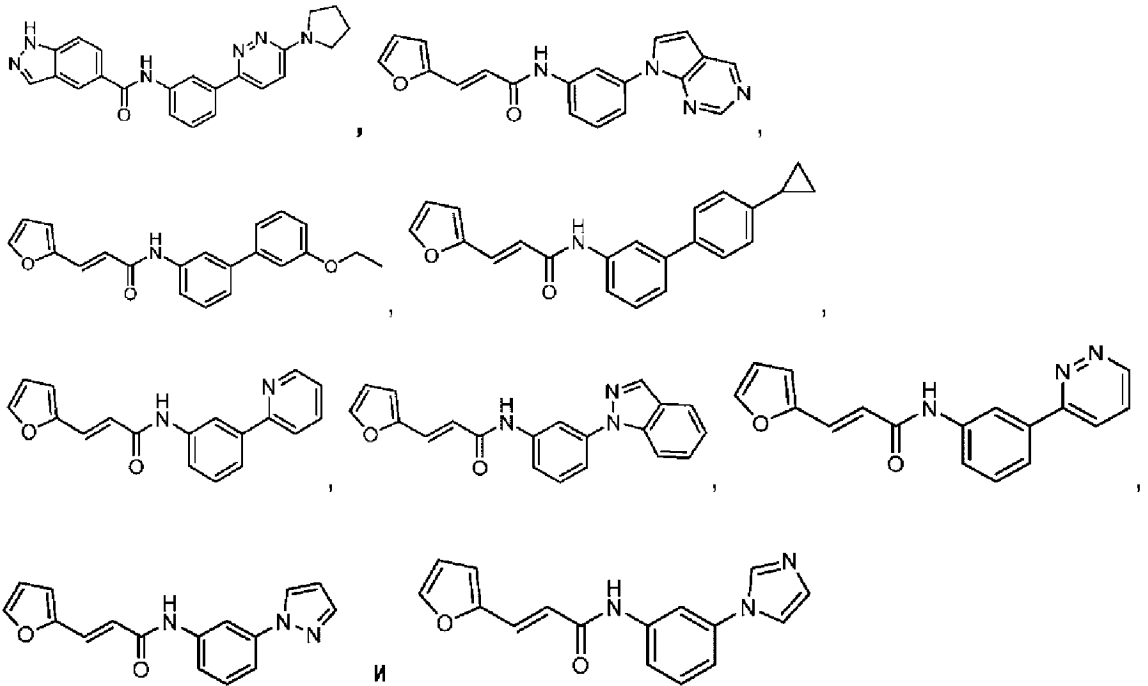
77. Способ по любому из п.п. 37-43, где соединение выбрано из группы, состоящей из





, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

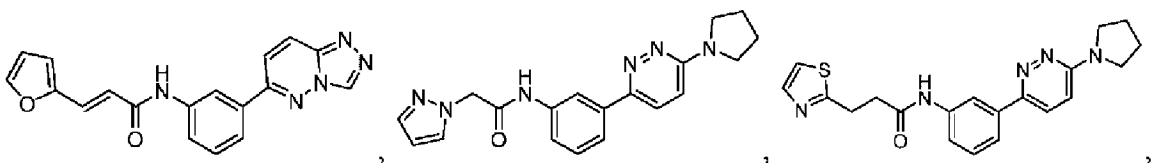
78. Способ по любому из п.п. 37-43, где соединение выбрано из группы, состоящей из

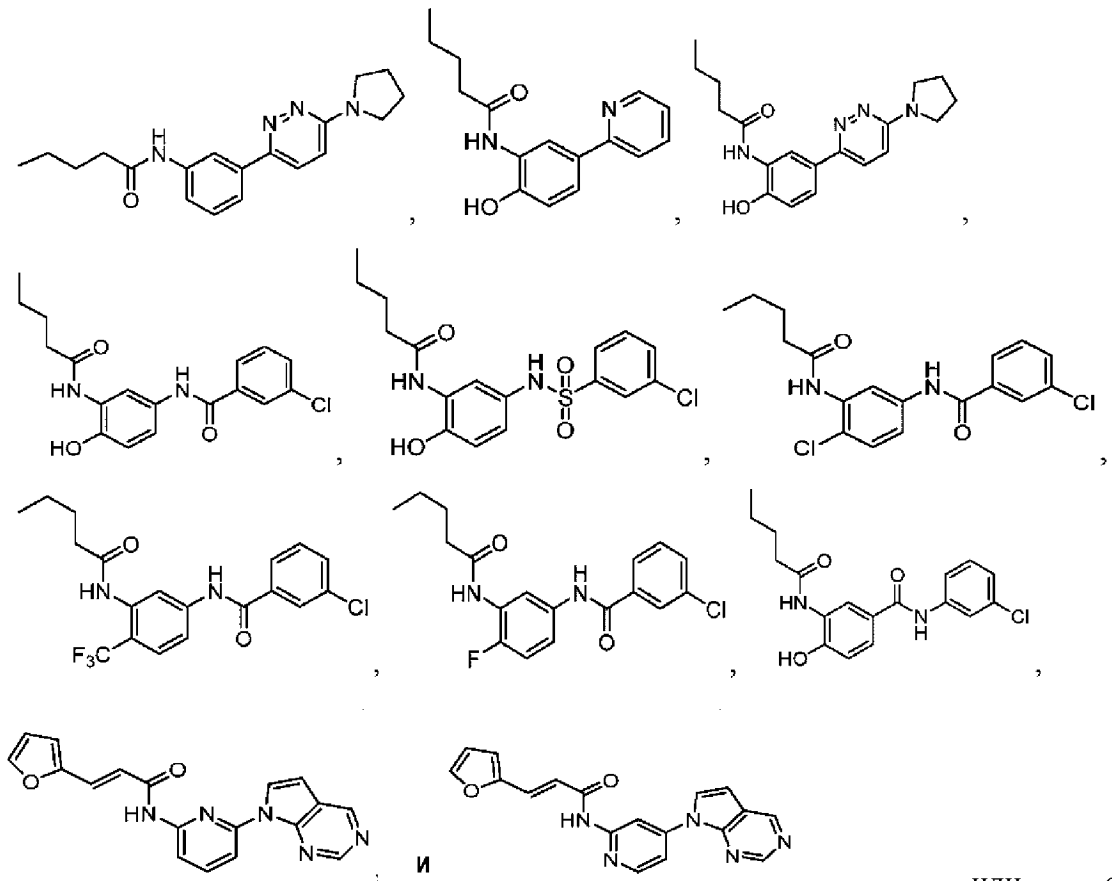


, или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

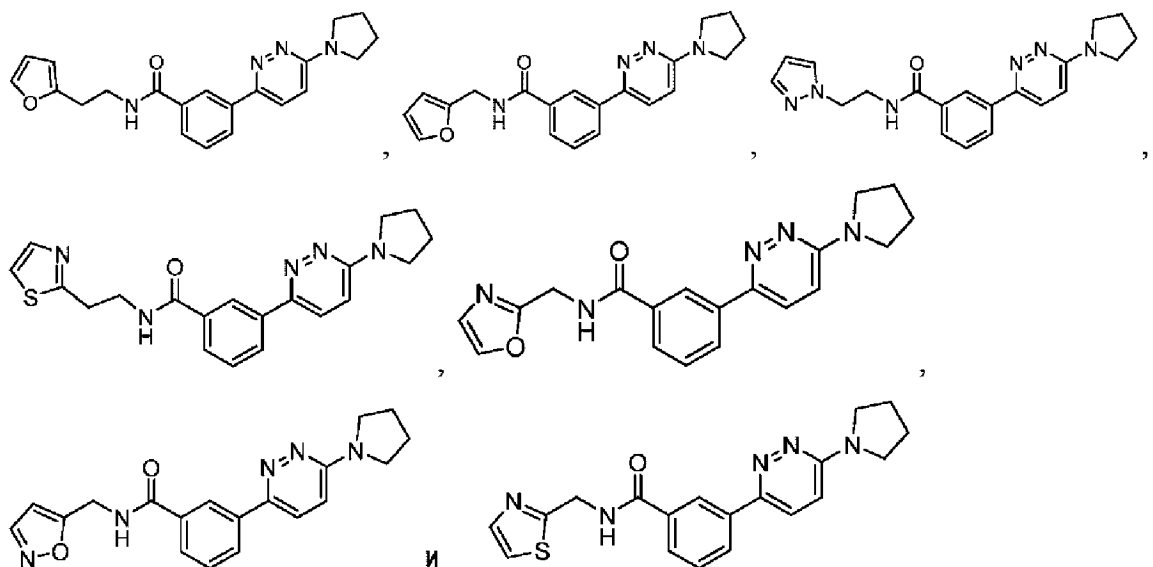
79. Способ по любому из п.п. 37-43, где соединение выбрано из группы, состоящей из





фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

80. Способ по любому из п.п. 37-42 или 44, где соединение выбрано из группы, состоящей из



, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

81. Способ по любому из п.п. 1-80, дополнительно включающий введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

82. Способ по п. 81, где терапевтическое средство представляет собой эффективное

количество фермента для ферментозаместительной терапии.

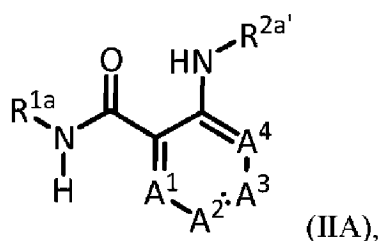
83. Способ по п. 82, где фермент представляет собой галактоцереброзидазу или ее аналог.

84. Способ по п. 81, где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона.

85. Способ по п. 84, где низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом.

86. Способ по п.п. 84 или 85, где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

87. Соединение формулы (IIA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

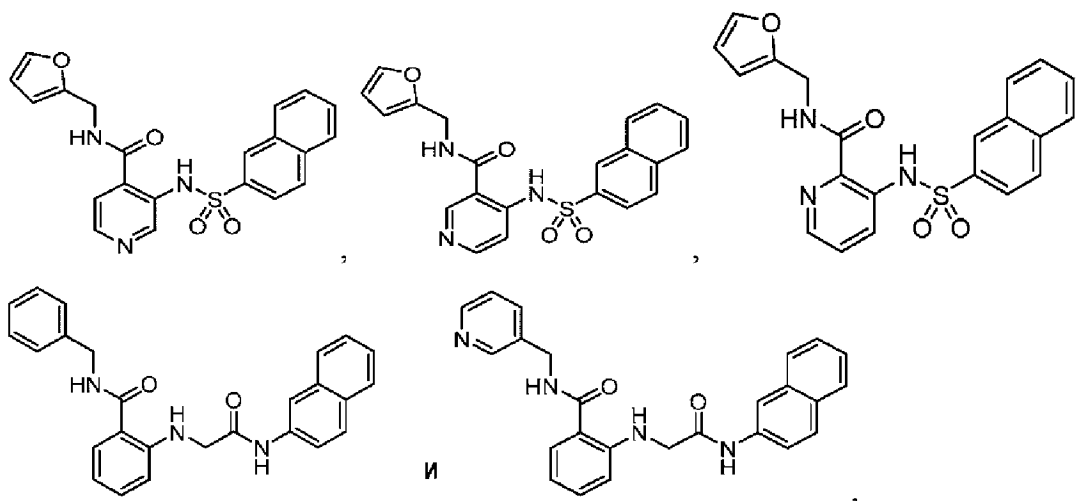
$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2N(Ra^{a'})_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

$Ra^{a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или -(5-10-членный)- $C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

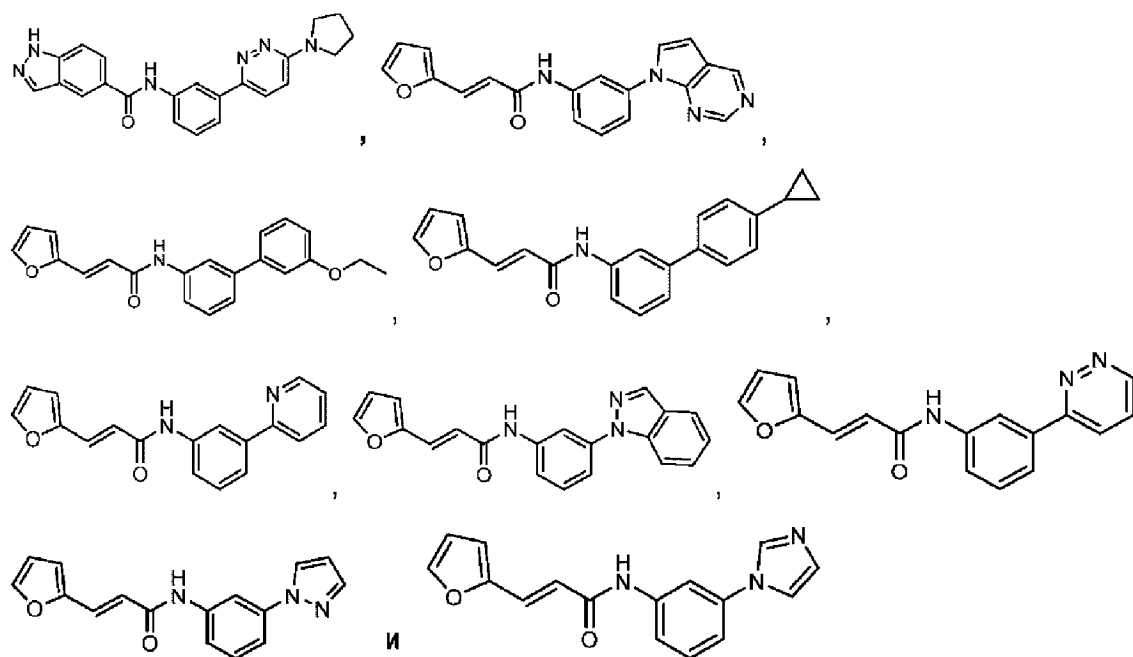
88. Соединение по п. 87, где 1) когда  $A^1$  представляет собой  $N$  и  $R^{2a'}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^{a'}$ , тогда  $Ra^{a'}$  является отличным от -(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; или 2) когда  $A^4$  представляет собой  $N$ , тогда  $R^{2a'}$  является отличным от  $-C(=O)Ra^{a'}$ .

89. Соединение по п. 87, где соединение выбрано из группы, состоящей из



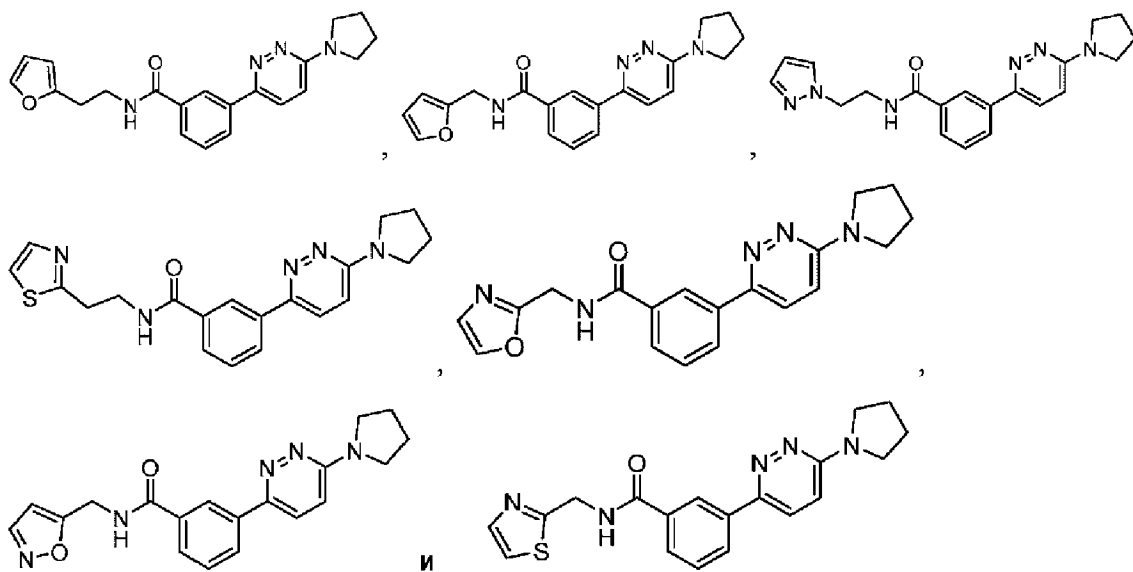
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

90. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

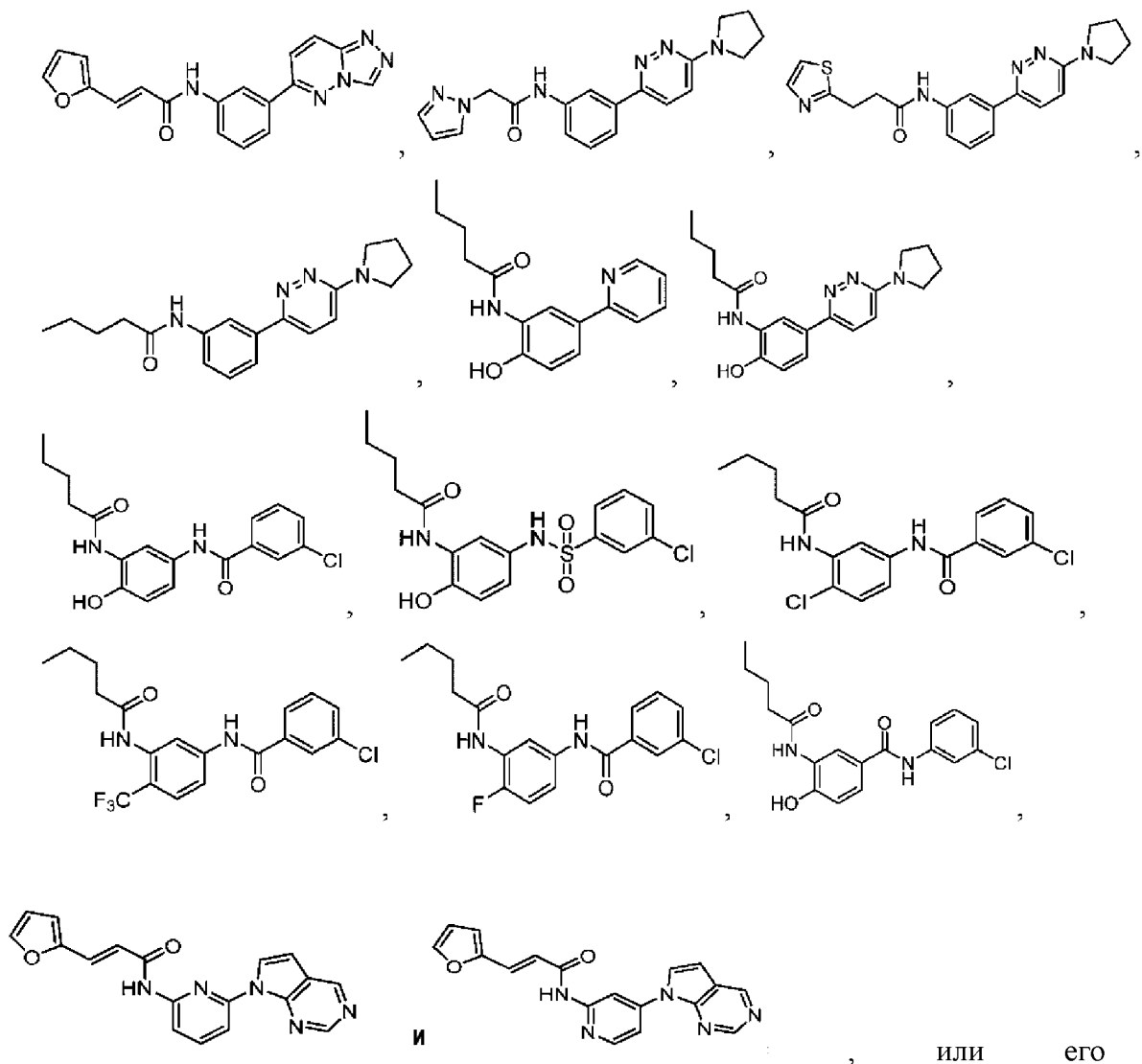
91. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

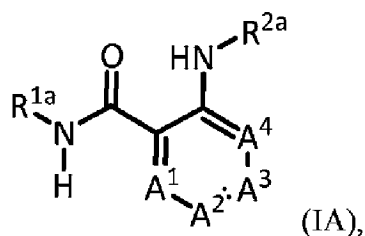
92. Соединение, выбранное из группы, состоящей из





фармацевтически приемлемая соль или сольват.

93. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где соединение формулы (IA) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-C_{1-4}$

алкила, галоген(C<sub>1-4</sub> алкил), -C<sub>1-4</sub> алкокси, галоген(C<sub>1-4</sub> алкокси) и -CN;

R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

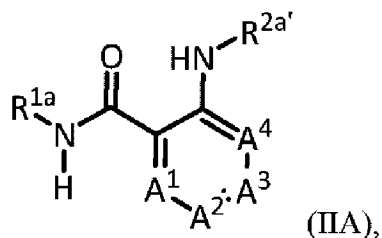
R<sup>2a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -C(=O)NHRa<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)NHRa<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>-N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, -CN, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

Ra<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

94. Фармацевтическая композиция по п. 93, где соединение формулы (IA) представляет собой соединение формулы (IIA), имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CN и  $C(R^{3a})$ , при условии, что не более чем один из  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  или  $A^4$  представляет собой N;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

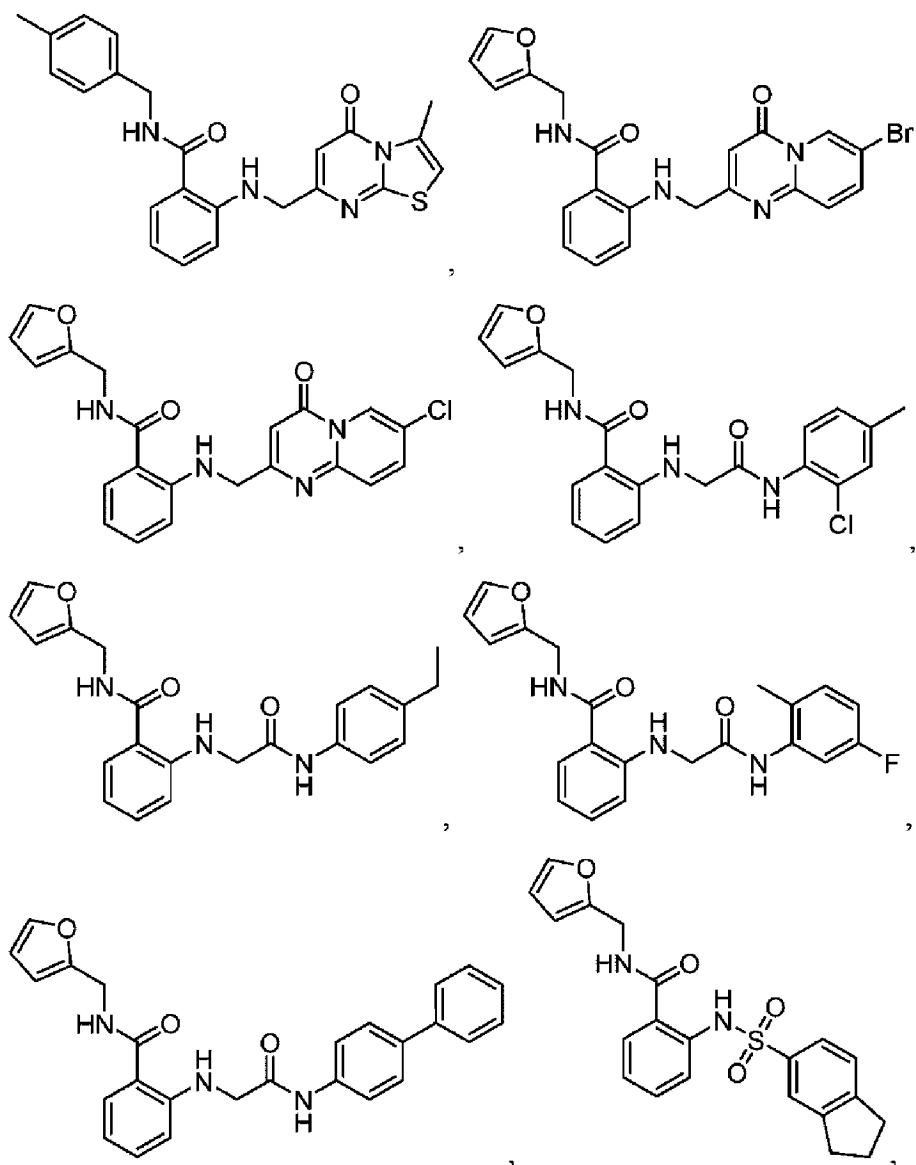
$R^{2a'}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ , где указанная алкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена;

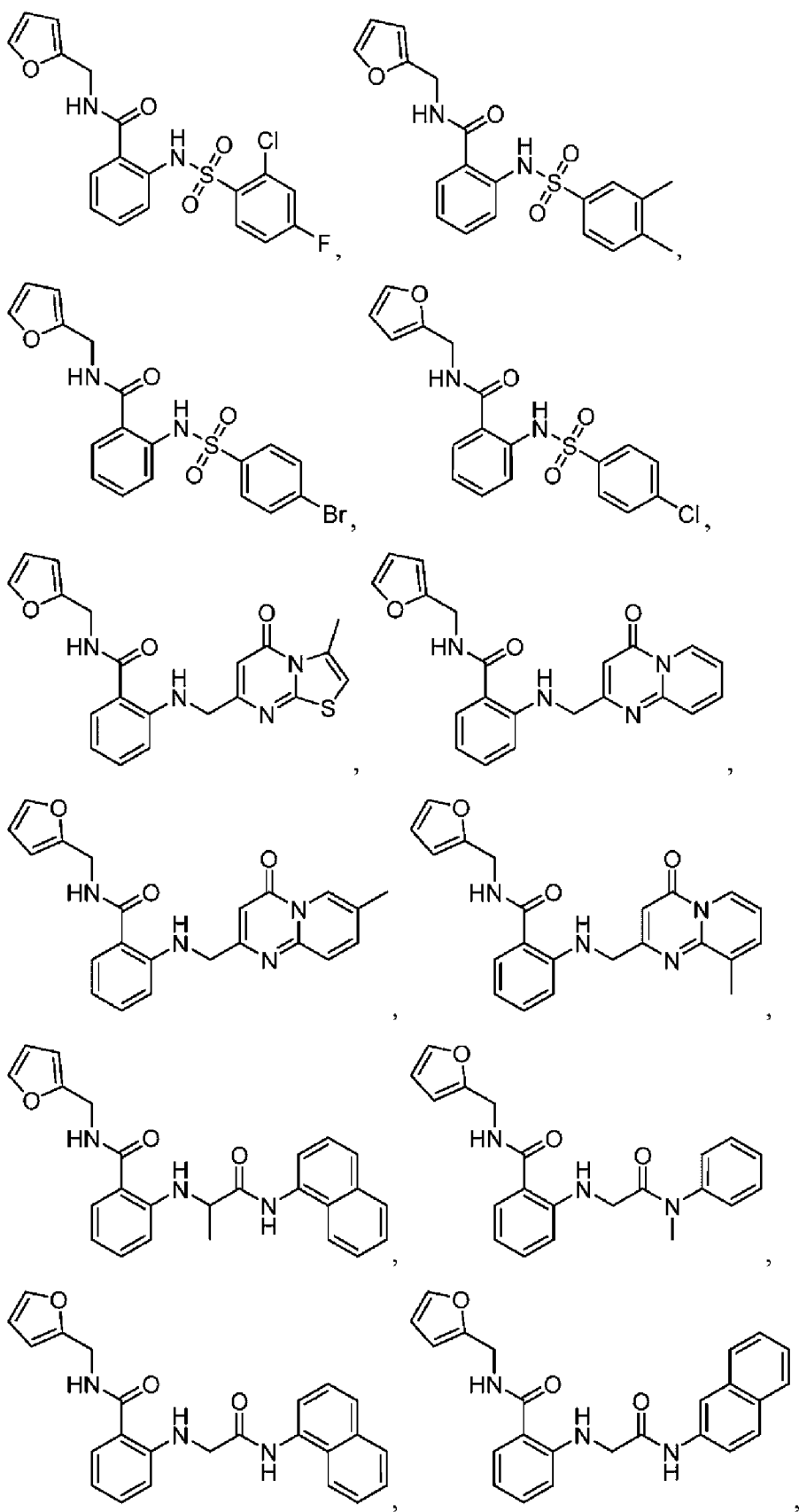
$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями,

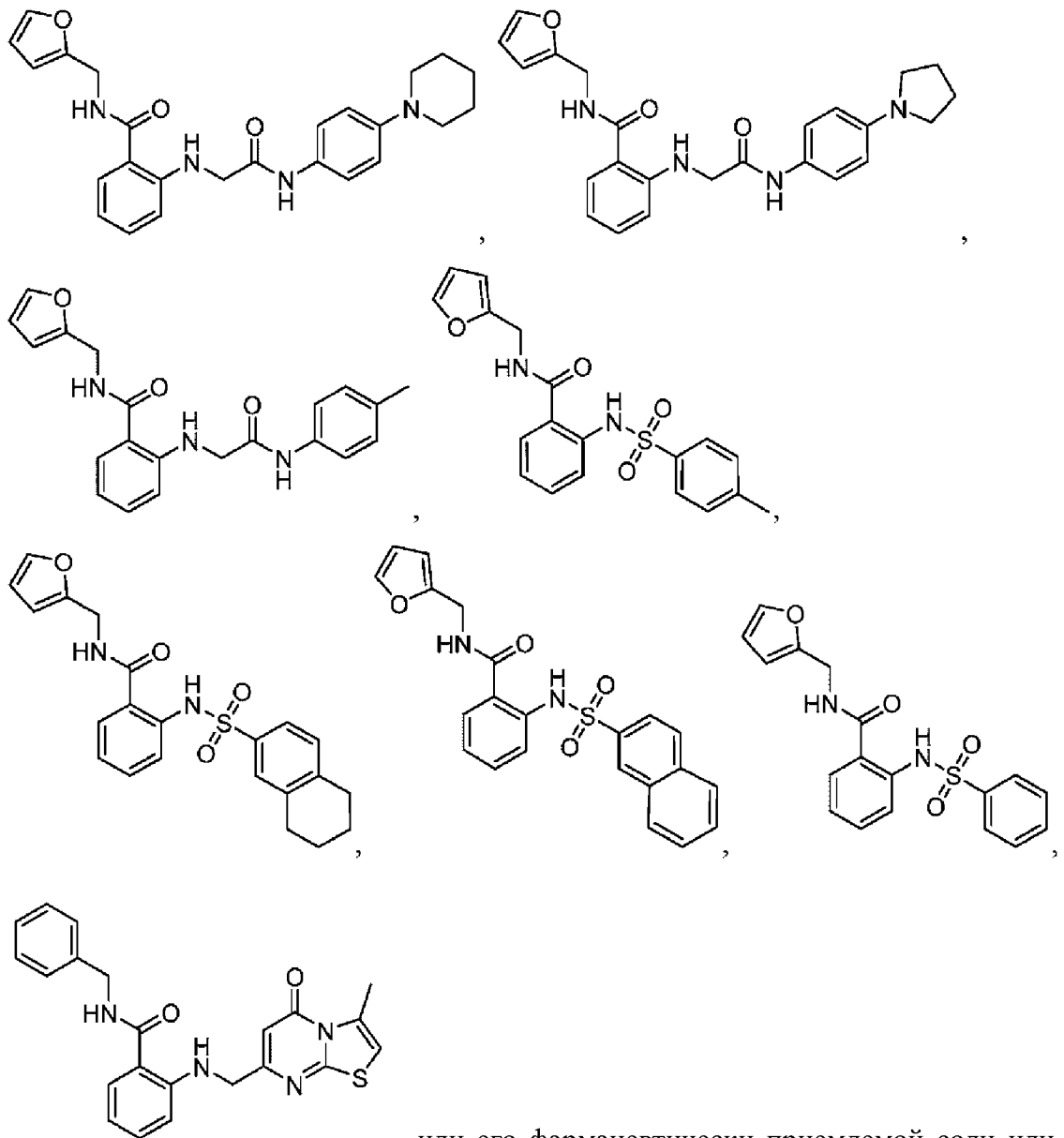
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

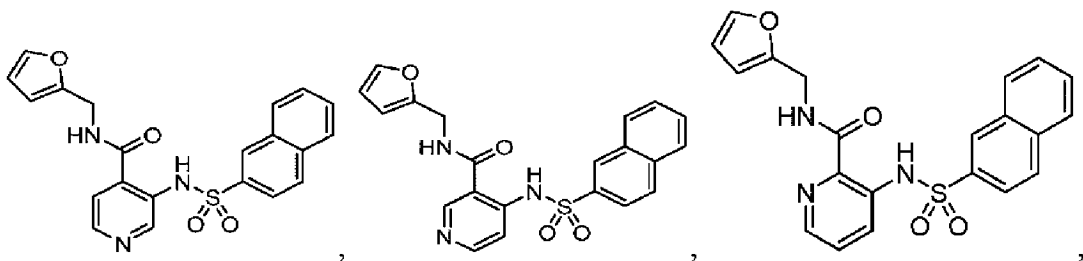
95. Фармацевтическая композиция по п. 93, где соединение формулы (IA) выбрано из группы, состоящей из







96. Фармацевтическая композиция по п. 93, где соединение выбрано из группы, состоящей из





10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>2-4</sub> алкенил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

R<sup>2b</sup> представляет собой -C<sub>6-10</sub> арил, -(5-10-членный)-C<sub>1-9</sub> гетероарил, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup> или -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -OR<sup>b</sup> и -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного -C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>, присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>;

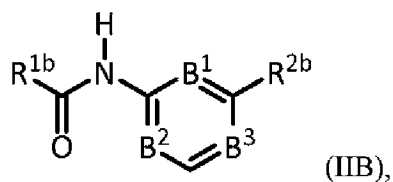
Ra<sup>b</sup> выбран из группы, состоящей из -C<sub>1-4</sub> алкила, -C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -C<sub>6-10</sub> арила, -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арила, (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила, (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила и -C<sub>1-4</sub> алкил-(5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C<sub>6-10</sub> арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C<sub>1-9</sub> гетероарила и (5-10-членного)-C<sub>2-9</sub> гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>3-10</sub> циклоалкил, -(5-10-членный)-C<sub>2-9</sub> гетероциклил или необязательно замещенный -C<sub>6-10</sub> арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная



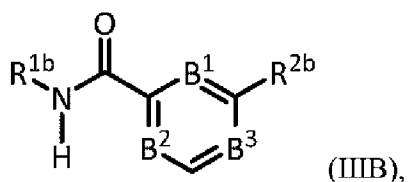
группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

98. Фармацевтическая композиция по п. 97, включающая эффективное количество соединения формулы (IB), где G представляет собой -C(=O)-NH-, которое представляет собой соединение формулы (IIВ):



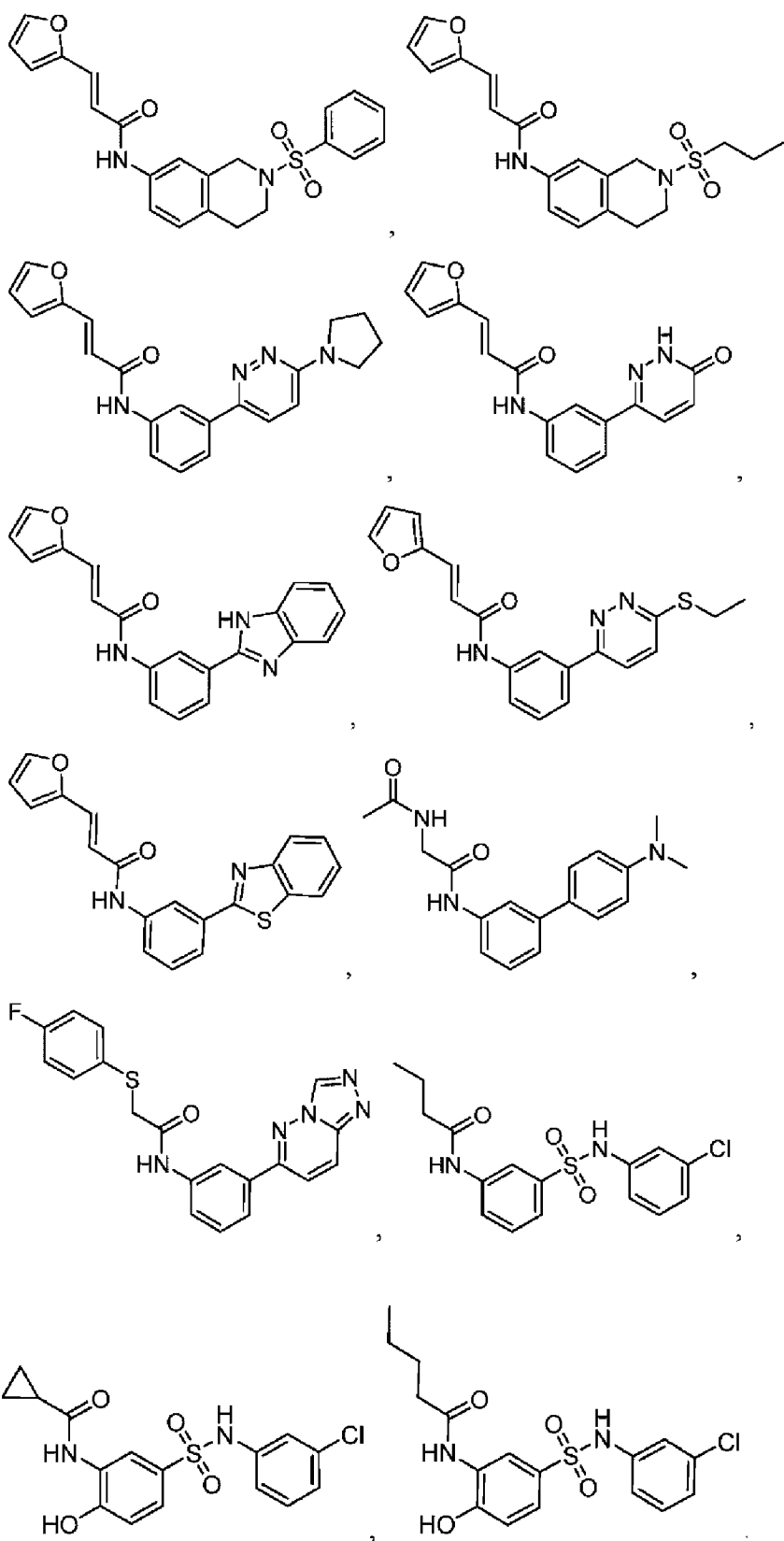
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> имеют значения, как определено в п. 97.

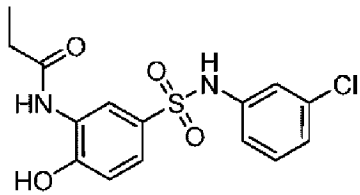
99. Фармацевтическая композиция по п. 97, включающая эффективное количество соединения формулы (IB), где G представляет собой -NH-C(=O)-, которое представляет собой соединение формулы (IIIВ):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> имеют значения, как определено в п. 97.

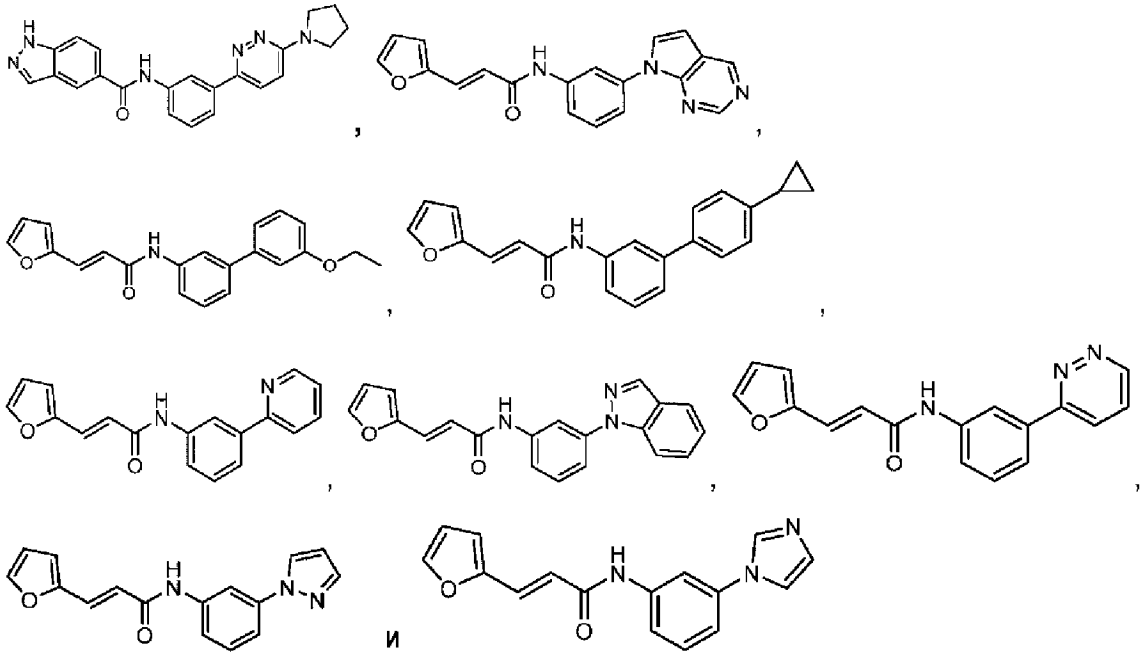
100. Фармацевтическая композиция по п. 97 или 98, где соединение выбрано из группы, состоящей из





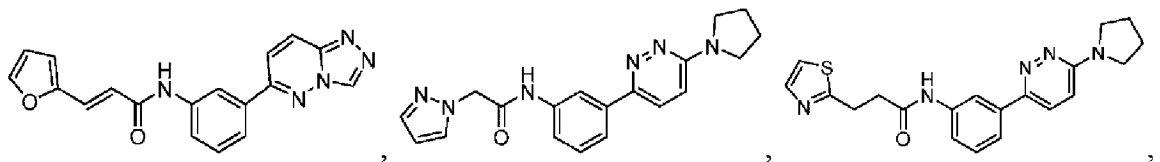
, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

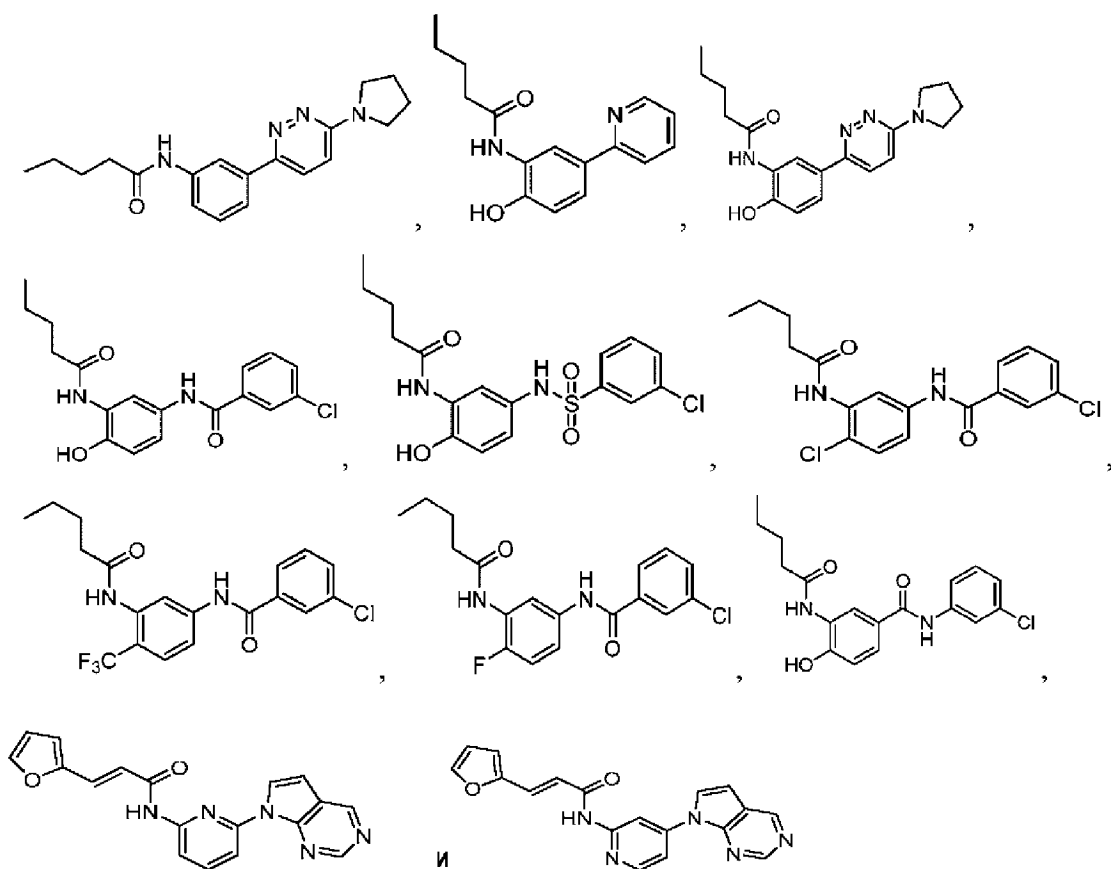
101. Фармацевтическая композиция по п. 97 или 98, где соединение выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

102. Фармацевтическая композиция по п. 97 или 98, где соединение выбрано из группы, состоящей из

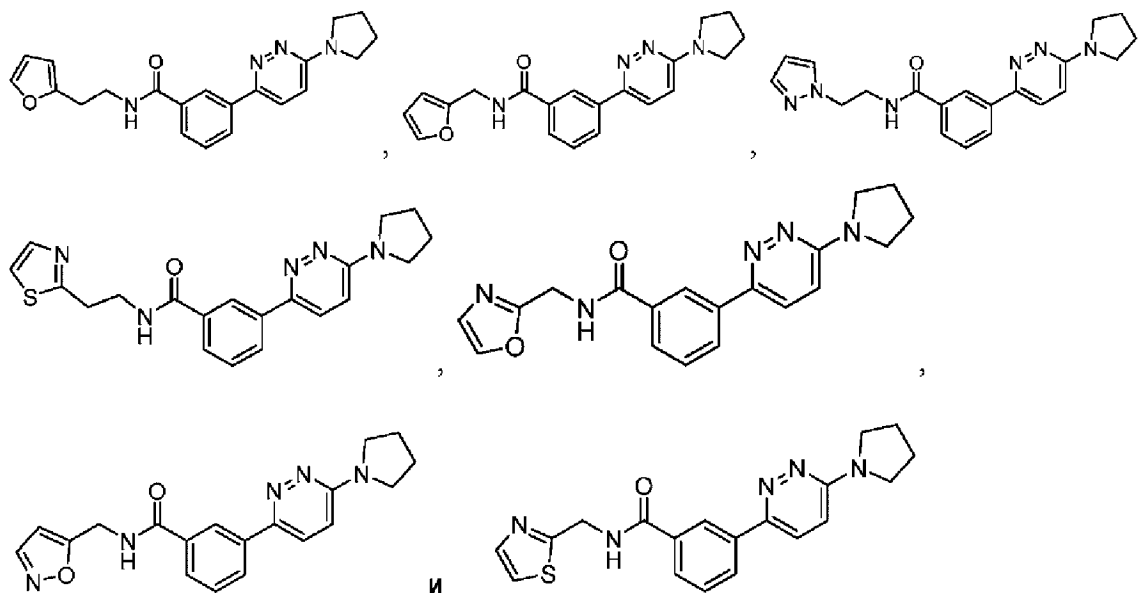




, или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

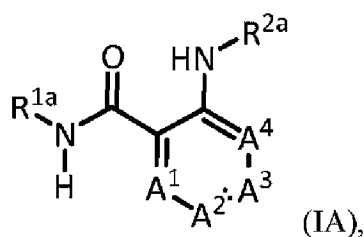
103. Фармацевтическая композиция по п. 97 или 99, где соединение выбрано из группы, состоящей из



, или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

104. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в качестве лекарственного средства, где

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$ , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, NH и  $C(R^{3a})$ ;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $-C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил),  $-C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и -CN;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

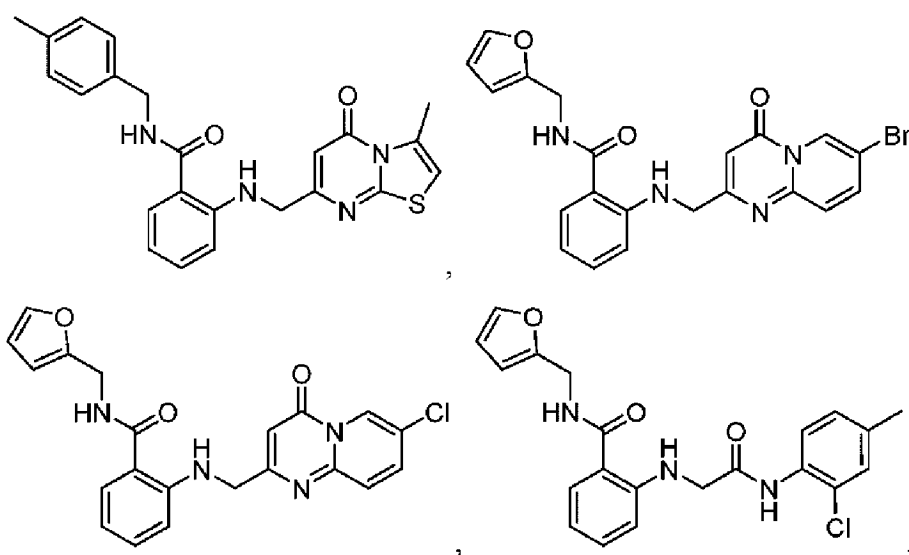
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

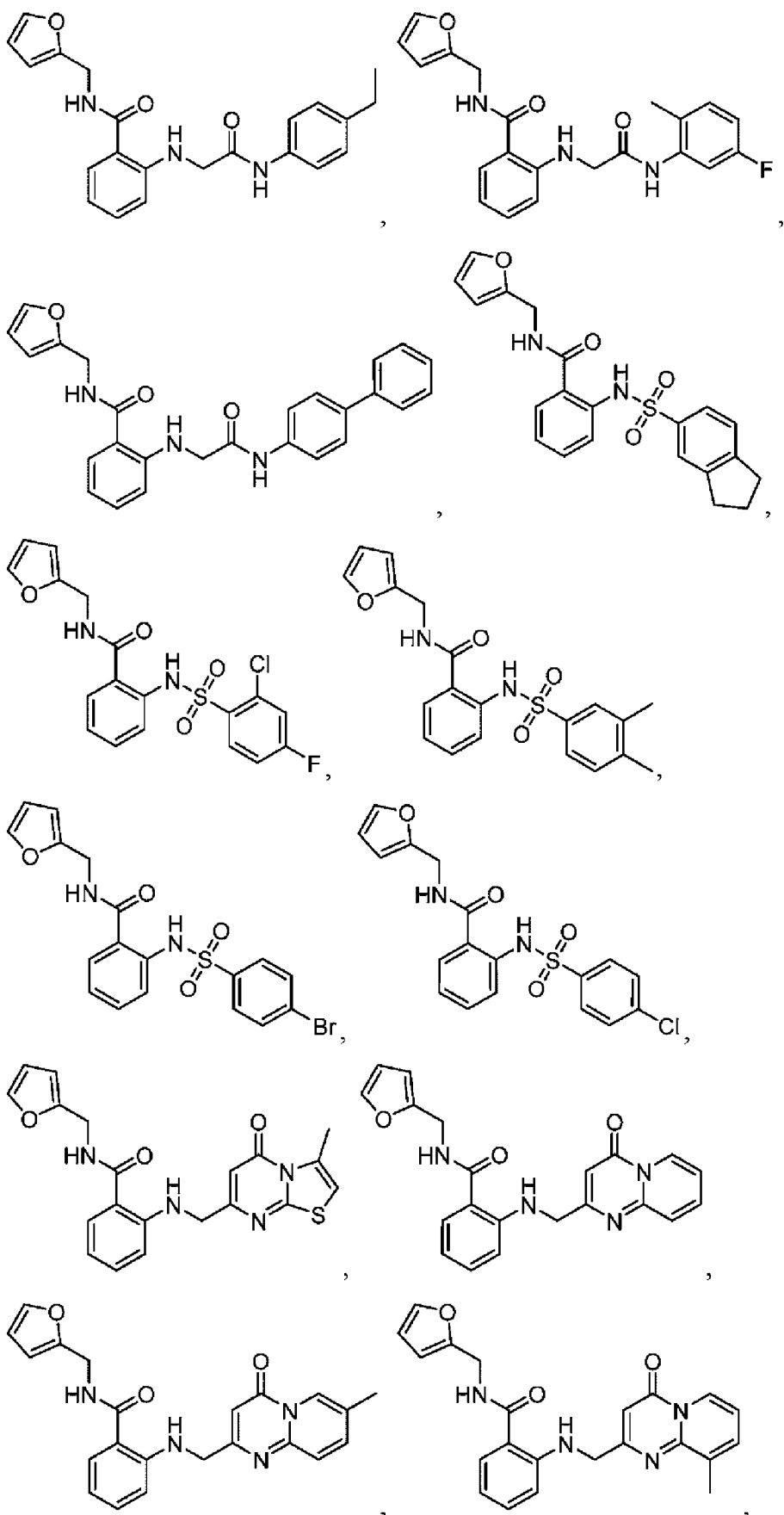
$Ra^a$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$

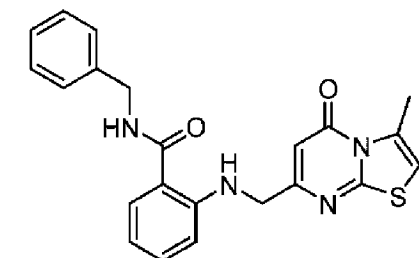
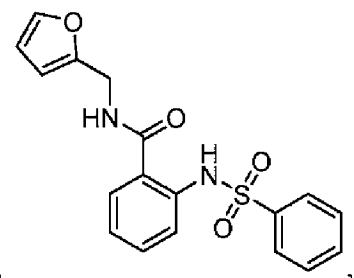
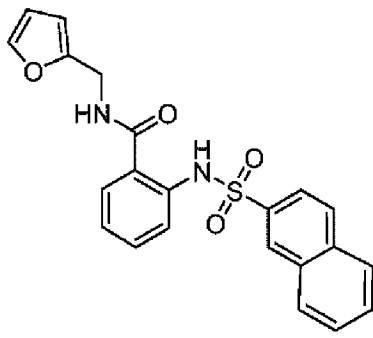
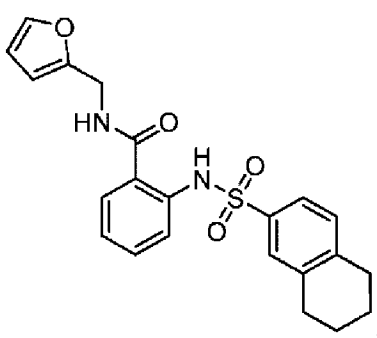
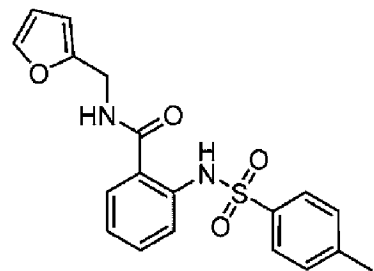
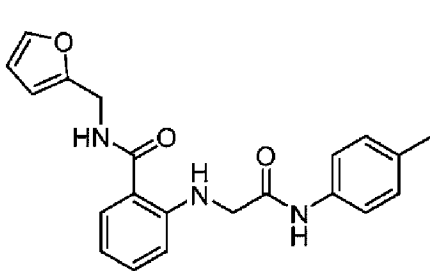
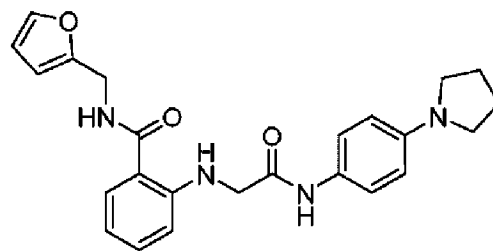
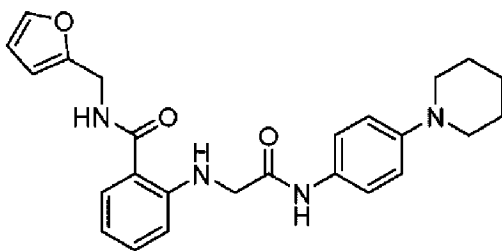
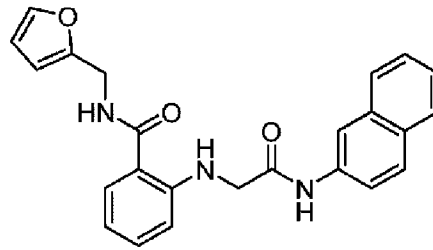
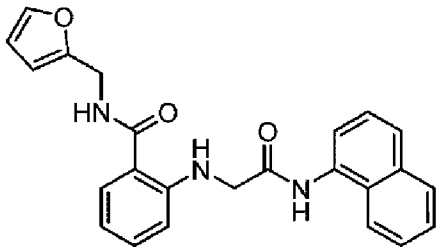
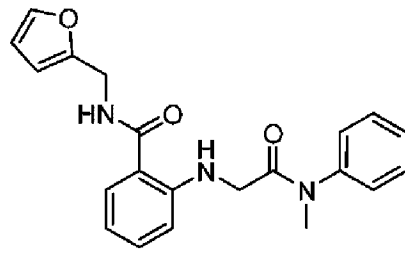
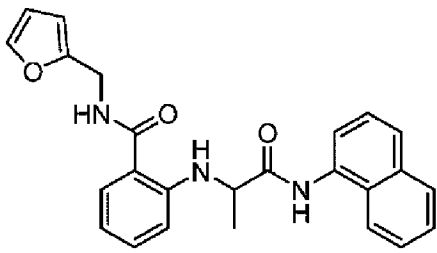
$_{10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-C_{6-10}$  арила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила,  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного  $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$  гетероарила и  $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

каждый  $Rb^a$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил или  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

105. Соединение для применения по п. 104, где соединение выбрано из группы, состоящей из



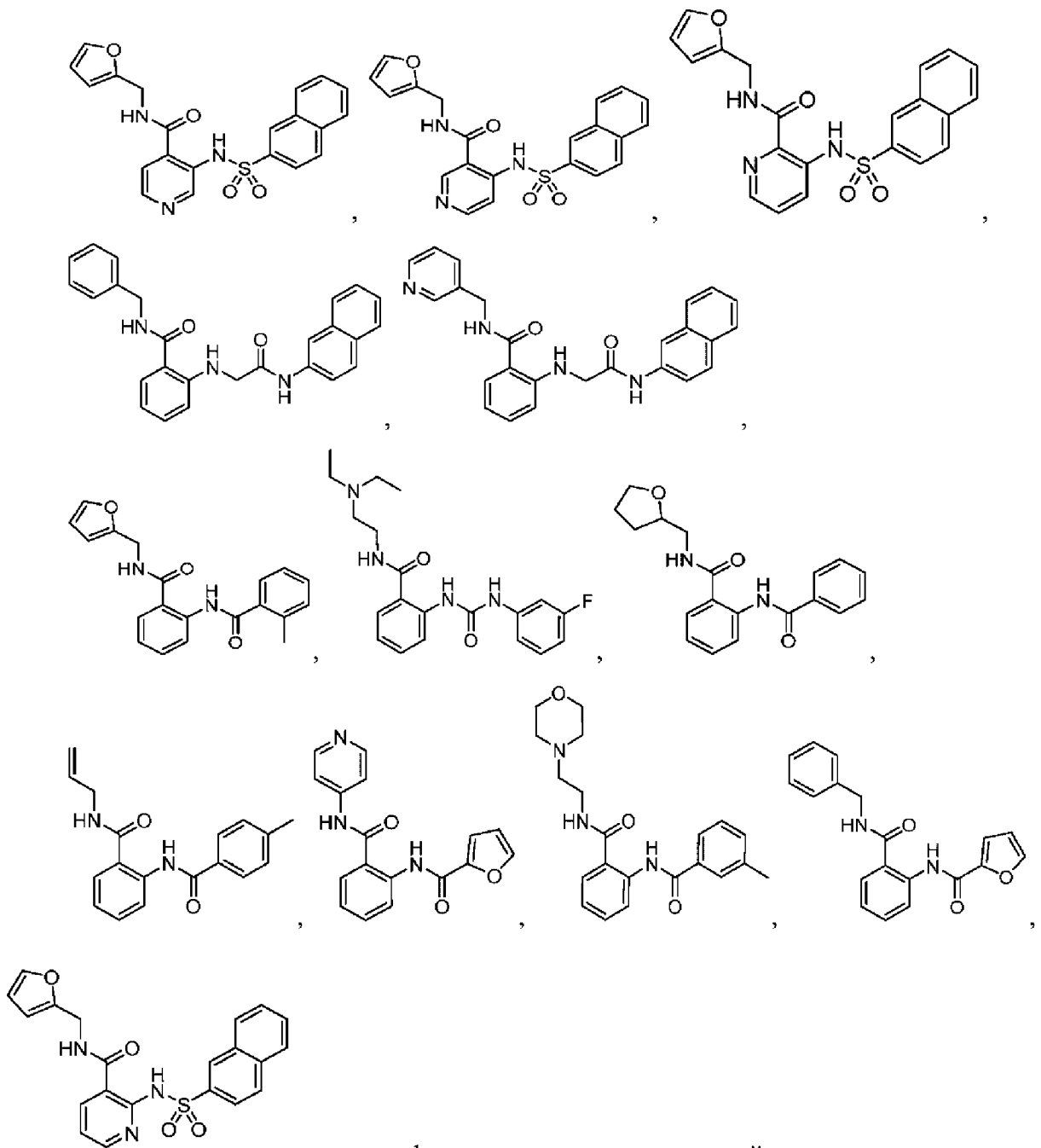




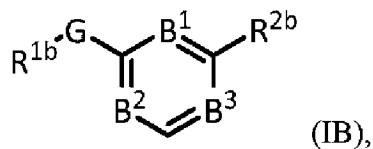
и , или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.



106. Соединение для применения по п. 104, где соединение выбрано из группы, состоящей из



107. Соединение формулы (IB), имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в качестве лекарственного средства, где

G представляет собой -C(=O)-NH- или -NH-C(=O)-;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R<sup>3b</sup>);

каждый  $R^{3b}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила, галоген( $C_{1-4}$  алкил), -ОН,  $C_{1-4}$  алкокси, галоген( $C_{1-4}$  алкокси) и CN;

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила,  $-C_{2-4}$  алкилен- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{2-4}$  алкилен-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{2-4}$  алкенил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, алкенилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

$R^{2b}$  представляет собой  $-C_{6-10}$  арил, (5-10-членный)- $C_{1-9}$  гетероарил,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $S(=O)_2Ra^b$  или  $-N(R^b)_2$ , где указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $-OR^b$  и  $-N(R^b)_2$ , необязательно замещенного  $-C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом; или

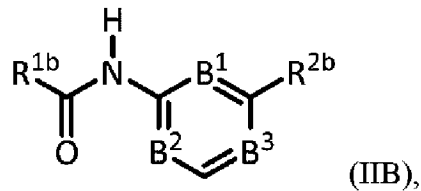
$R^{2b}$  и  $R^{3b}$ , присоединенные к соседнему атому углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один N-атом, замещенный  $-S(=O)_2Ra^b$ ;

$Ra^b$  выбран из группы, состоящей из  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C_{6-10}$  арила,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{6-10}$  арила, (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила,  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила, (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила и  $-C_{1-4}$  алкил-(5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного  $C_{6-10}$  арила, необязательно замещенного (5-10-членного)- $C_{1-9}$  гетероарила и (5-10-членного)- $C_{2-9}$  гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил,

гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

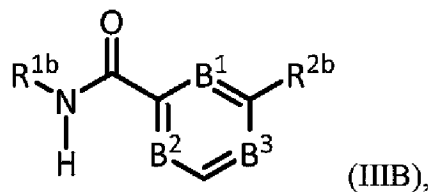
каждый  $R^{1b}$  независимо представляет собой водород,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{3-10}$  циклоалкил,  $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$  гетероциклил или необязательно замещенный  $-C_{6-10}$  арил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора.

108. Соединение для применения по п. 107, которое представляет собой соединение формулы (IIВ):



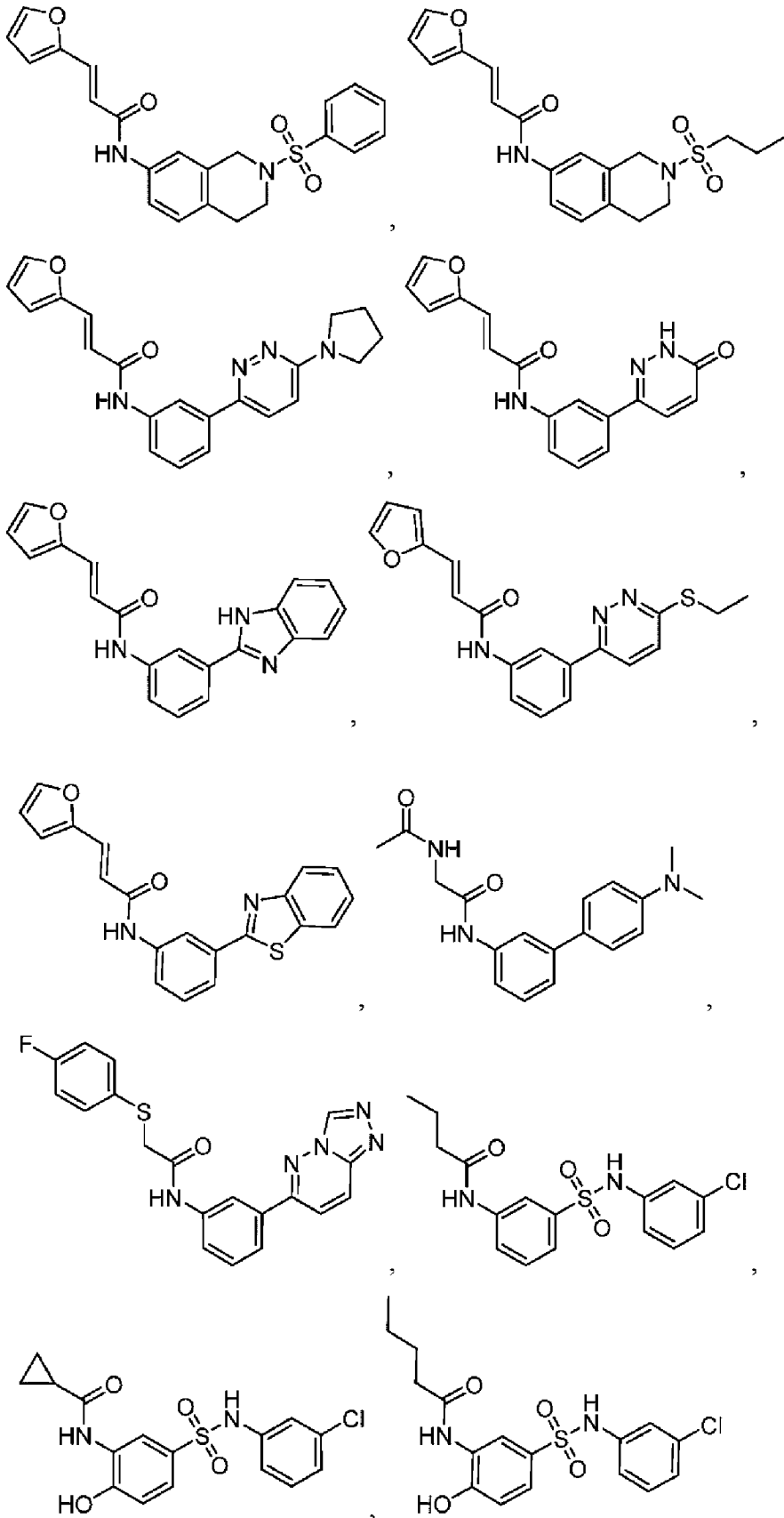
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в п. 107.

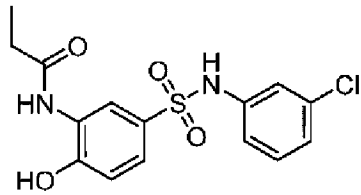
109. Соединение для применения по п. 107, которое представляет собой соединение формулы (IIIВ):



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  имеют значения, как определено в п. 107.

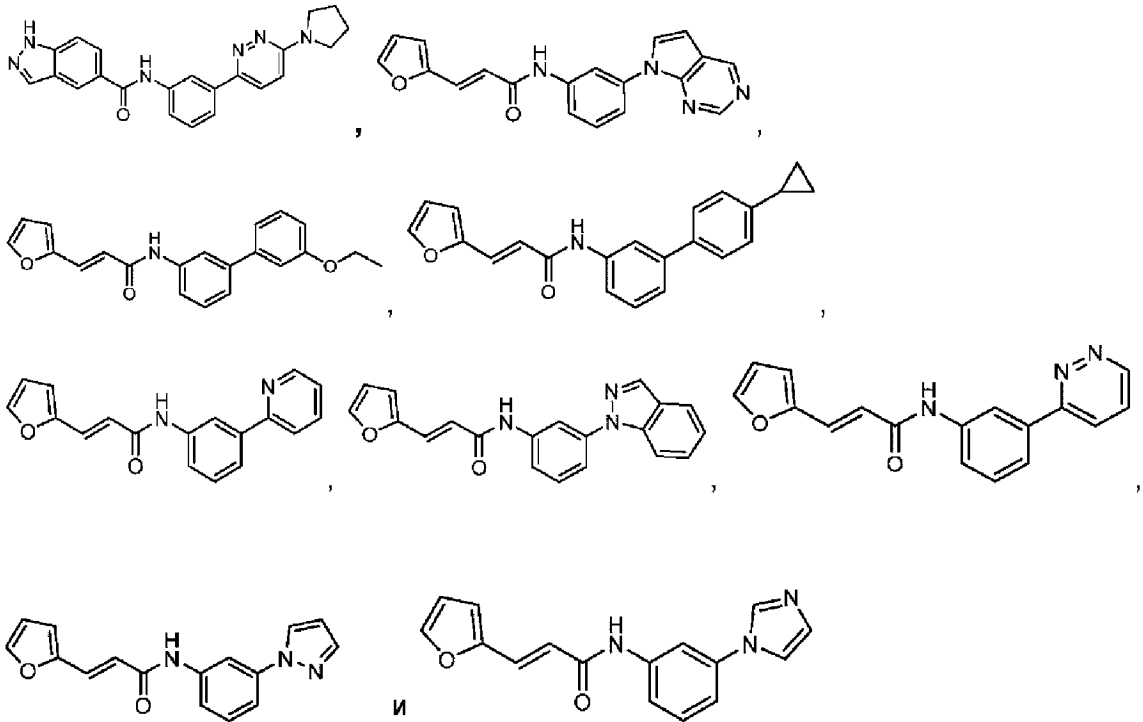
110. Соединение для применения по п. 107 или 108, где соединение выбрано из группы, состоящей из





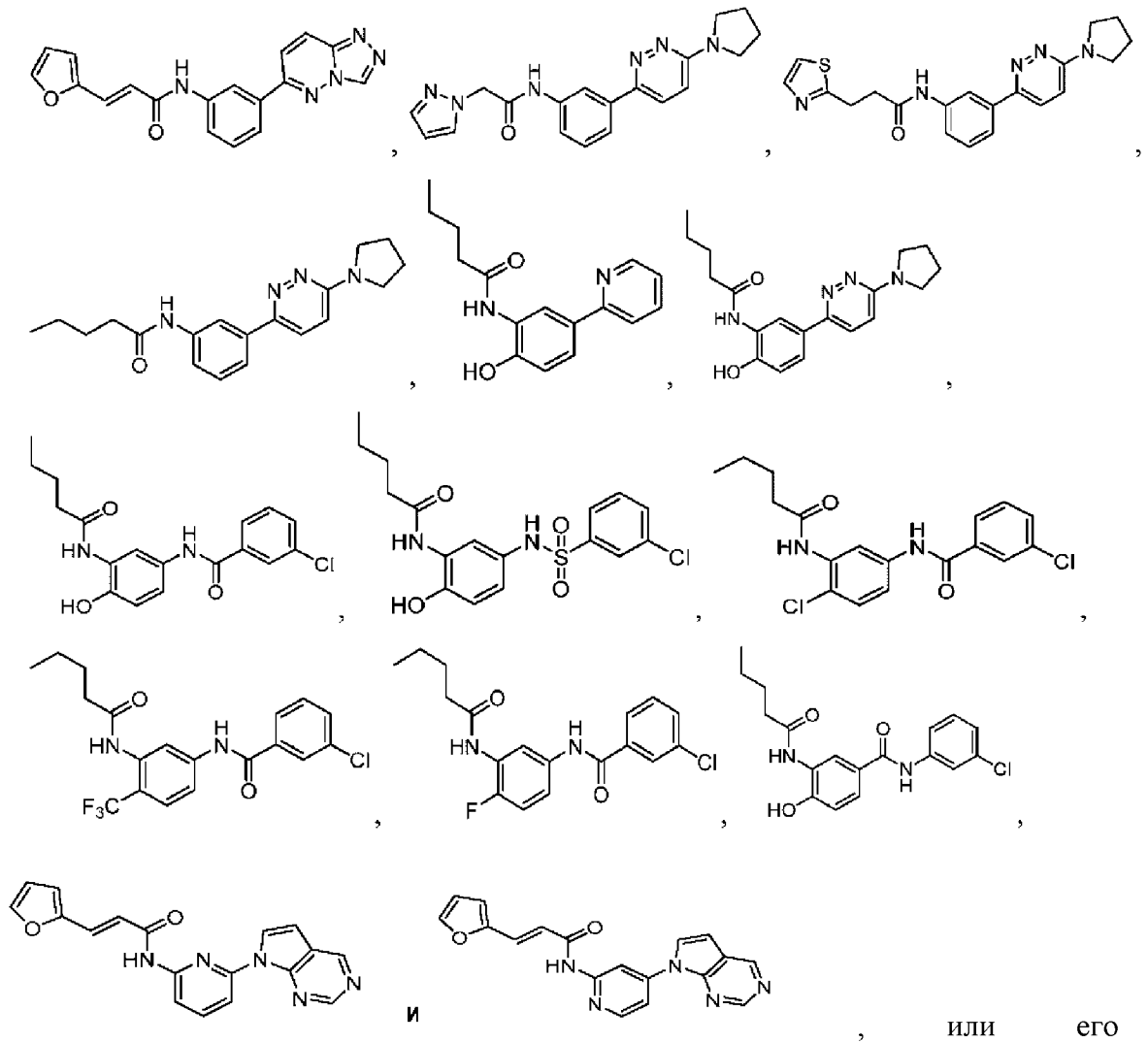
, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

111. Соединение для применения по п. 107 или 108, где соединение выбрано из группы, состоящей из



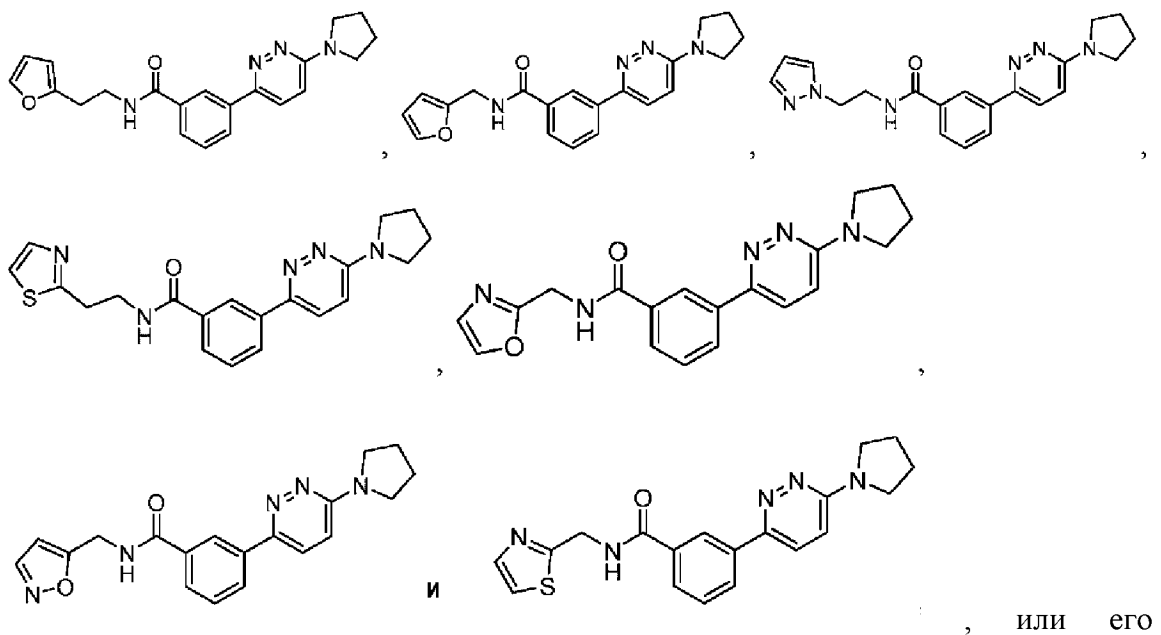
, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

112. Соединение для применения по п. 107 или 108, где соединение выбрано из группы, состоящей из



фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

113. Соединение для применения по п. 107 или 109, где соединение выбрано из группы, состоящей из



фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

114. Соединение для применения по любому из п.п.104-113, где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

115. Соединение для применения по п.114, где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе.

116. Соединение для применения по любому из п.п.104-113, где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике  $\alpha$ -синуклеинопатии.

117. Соединение для применения по любому из п.п. 104-113, где лекарственное средство предназначено для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Краббе, демиелинизирующих заболеваний, заболеваний, связанных с галактозилсфингозином, глобоидно-клеточной лейкодистрофии, рассеянного склероза (РС), болезни Паркинсона, периферической нейропатии, прогрессирующего рассеянного склероза, расширения легочной артерии при ХОБЛ, открытоугольной глаукомы, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии (MSA).