

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391624 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.01

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/10* (2006.01)
C07C 317/24 (2006.01)
C07C 317/26 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

(31) 63/119,211; 63/202,424

(32) 2020.11.30; 2021.06.10

(33) US

(86) PCT/US2021/061098

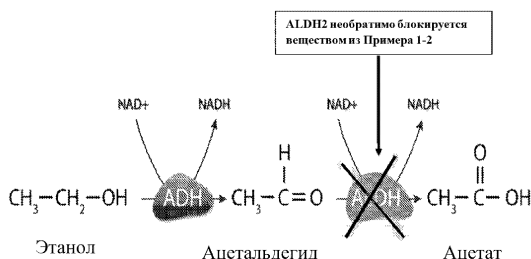
(87) WO 2022/115742 2022.06.02

(71) Заявитель:
СОФРОСИНИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (KY)

(72) Изобретатель:
Фельдберг Льюис, Сабуни Акрам,
Бейли Томас Р., Тай Винсент Винг-
Фай (US)

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

(57) Изобретение частично относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам для модуляции активности алдегиддегидрогеназы, такой как ALDH2, и/или способам лечения и/или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, такого как расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, алкогольная интоксикация, алкогольная абстиненция и т.п., и/или способам снижения количества употребляемого алкоголя, снижения пристрастия к алкоголю или повышения процента дней без тяжелых запоев у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя.



A1

202391624

202391624

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578285EA/025

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет Предварительной заявки на патент США №63/119211, поданной 30 ноября 2020 г., и Предварительной заявки на патент США №63/202424, поданной 10 июня 2021 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Варианты осуществления, раскрытые в данном документе, частично направлены на соединения или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, для модулирования активности аледгиддегидрогеназы, такой как ALDH2, и/или способы лечения и/или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, такого как, но не ограничиваясь этим, расстройство, связанное с алкоголем, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, алкогольная интоксикация, алкогольная абстиненция и т.п., и/или способы снижения количества употребленного алкоголя, снижения пристрастия к алкоголю или повышение процента дней без тяжелых запоев для субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аледгиддегидрогеназа (ALDH) представляет собой полиморфный фермент, преобразующий альдегиды в карбоновые кислоты посредством окисления. ALDH1 и ALDH2 являются наиболее важными ферментами для окисления альдегидов, и оба представляют собой тетрамерные ферменты, состоящие из субъединиц размером 54 кДа. Митохондриальная аледгиддегидрогеназа (ALDH2) представляет собой фермент, который у людей кодируется геном ALDH2, расположенным на хромосоме 12. ALDH2 играет основную роль в поддержании низких уровней ацетальдегида в крови в ходе окисления спирта.

Митохондриальная аледгиддегидрогеназа (ALDH2) уже давно представляет интерес как мишень для потенциальных способов лечения злоупотребления алкоголем. Последние данные свидетельствуют о том, что модулирование активности ALDH2, например, ингибирование ALDH2, может быть полезным при лечении различных расстройств, связанных с алкоголем, таких как расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, алкогольная интоксикация, алкогольная абстиненция и т.п. Таким образом, существует потребность в идентификации модулятора ALDH2 для лечения данных и других состояний. Настоящие варианты осуществления, описанные в данном документе, удовлетворяют данные и другие потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 проиллюстрирован метаболизм этанола и роль соединений примера 1-2 или их аналогов в ингибировании/предупреждении метаболизма ацетальдегида до уксусной кислоты посредством ALDH2.

На фиг. 2 проиллюстрировано влияние соединения примера 1-2 на активность ALDH2 в печени крыс после введения этанола в зависимости от длительности лечения.

На фиг. 3 проиллюстрировано влияние соединения примера 1-2 и примера 1-15 на активность ALDH2 в печени крыс после введения этанола в зависимости от уровней лечебных доз.

На фиг. 4 проиллюстрирован анализ рацемата из примера 1-4 посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) на хиральной колонке.

На Фиг. 5 проиллюстрирован анализ энантиомера из примера 1-4А посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) на хиральной колонке.

На Фиг. 6 проиллюстрирован анализ энантиомера из примера 1-4В посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) на хиральной колонке.

На Фиг. 7 проиллюстрировано влияние соединения примера 1-2, примера 1-4А, примера 1-4В и дисульфирама на активность ALDH2 в печени крыс после введения этанола в зависимости от уровней лечебных доз.

На Фиг. 8 проиллюстрирован анализ энантиомера из примера 1-11В посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) на хиральной колонке.

На фиг. 9 проиллюстрирован анализ посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) энантиомера из примера 1-11В на хиральной колонке.

На фиг. 10 проиллюстрировано сравнение экспериментальных и теоретически рассчитанных инфракрасных спектров (ИК) энантиомера из примера 1-11В.

На фиг. 11 проиллюстрировано сравнение экспериментального и теоретически рассчитанного спектров колебательного кругового дихроизма (VCD) энантиомера из примера 1-11В.

На фиг. 12 проиллюстрировано влияние веществ из примеров 1-2, 1-2А, 1-2В, 1-11А и 1-11В на активность ALDH2 в печени крыс после введения этанола в зависимости от продолжительности лечения.

На Фиг. 13 проиллюстрировано сравнение экспериментальных и теоретически рассчитанных инфракрасных спектров (ИК-спектров) энантиомера из примера 1-2В на хиральной колонке.

На Фиг. 14 проиллюстрировано сравнение экспериментального и теоретически рассчитанного спектров колебательного кругового дихроизма (VCD) энантиомера из примера 1-2В.

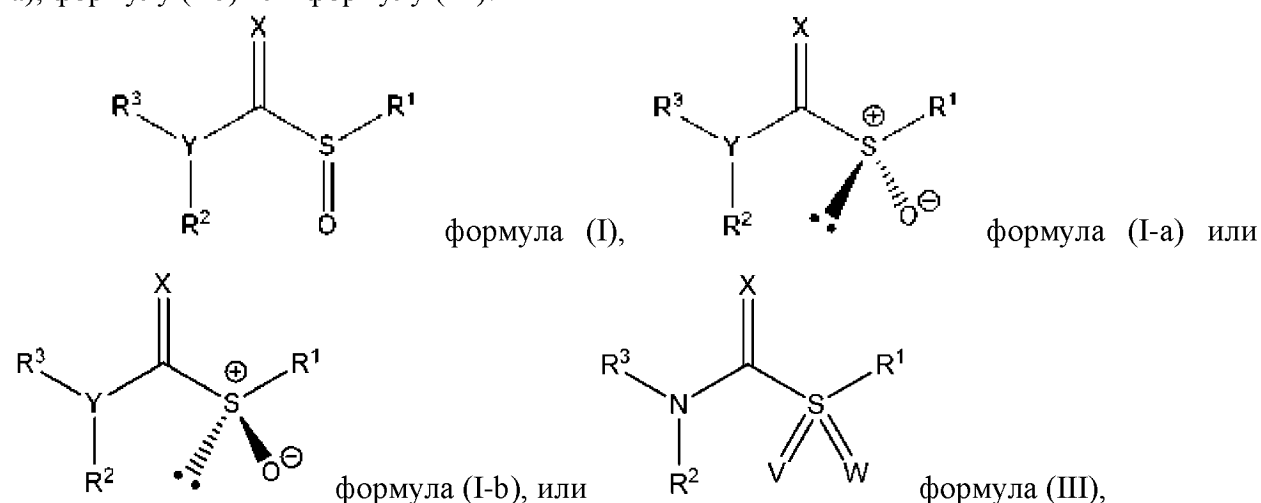
На фиг. 15 проиллюстрировано наложение экспериментальных инфракрасных спектров (ИК) и спектров колебательного кругового дихроизма (VCD) энантиомеров из примера 1-2А (пик1) и примера 1-2В (пик 2).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к соединениям или их фармацевтически

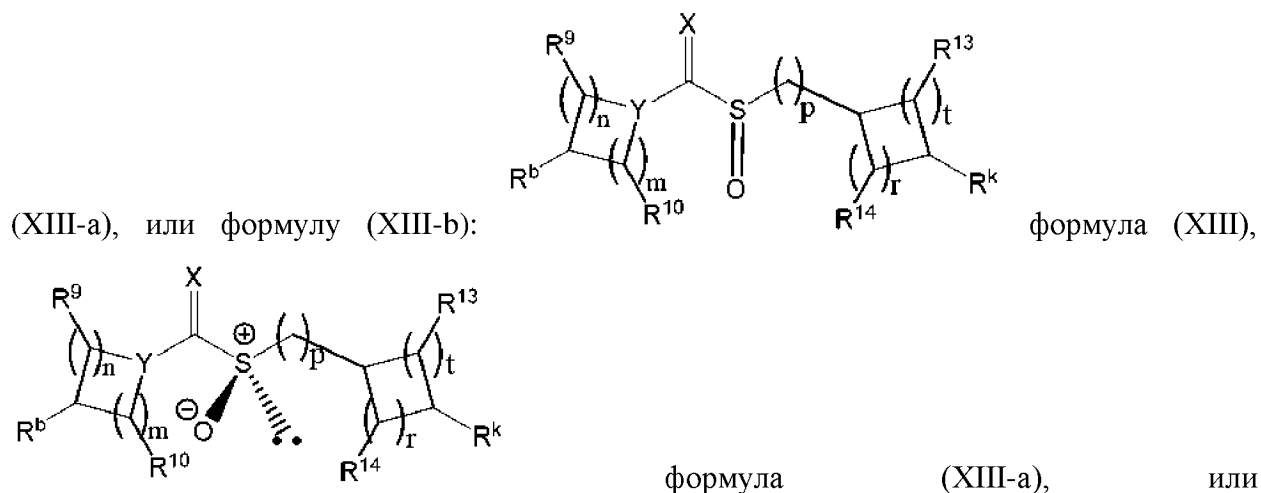
приемлемым солям или сольватам, или их фармацевтическим композициям, которые частично модулируют активность ALDH2. Соединения могут иметь, например, формулу, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения и/или предупреждения состояний, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой расстройство, связанное с алкоголем, такое как, но не ограничиваясь этим, расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, алкогольная интоксикация, алкогольная абстиненция, и т.п.

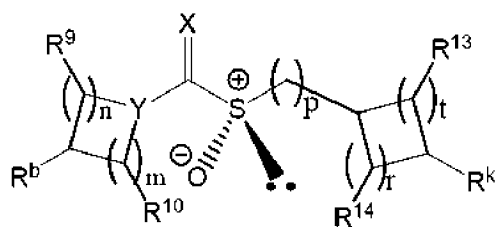
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (I), формулу (I-a), формулу (I-b) или формулу (III):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X, Y, R¹, R² и R³ являются такими, как описано в данном документе, например, могут быть выбраны из соответствующих групп химических фрагментов, описанных в данном документе. Также представлены способы получения данных соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (XIII), формулу

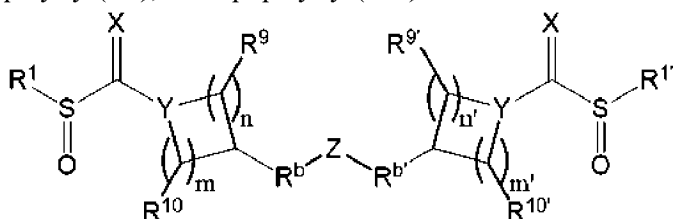




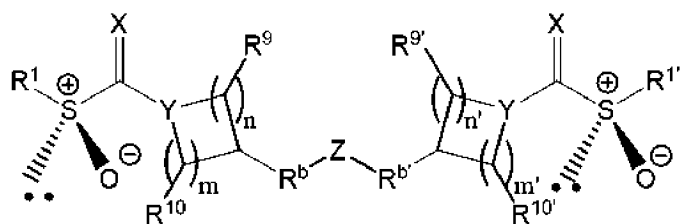
формула (XIII-b), его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где X, Y, m, n, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R^k, и R^b являются такими, как описано в данном документе, и, например, могут быть выбраны из соответствующих групп химических фрагментов, описанных в данном документе. Также представлены способы получения данных соединений.

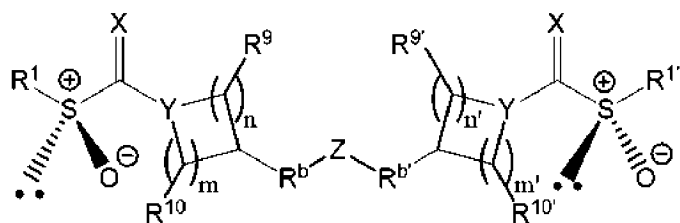
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (IV), формулу (V), формулу (VI), или формулу (VII):



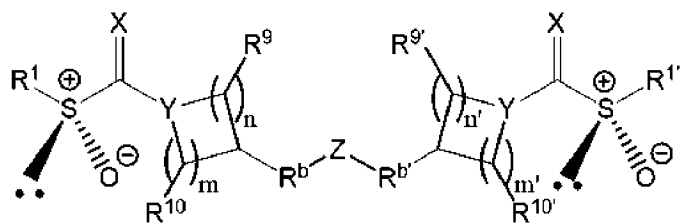
формула (IV),



формула (V),



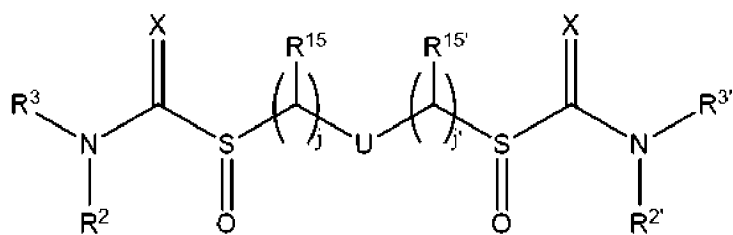
формула (VI), или



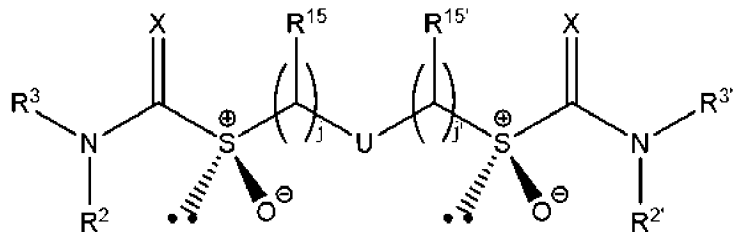
формула (VII), или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X, Y, Z, n, m, n', m', R¹, R^b, R^{b'}, R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, и R^{1'} являются такими, как описано в данном документе, и, например, могут быть выбраны из соответствующих групп химических фрагментов, описанных в данном документе. Также представлены способы получения данных соединений.

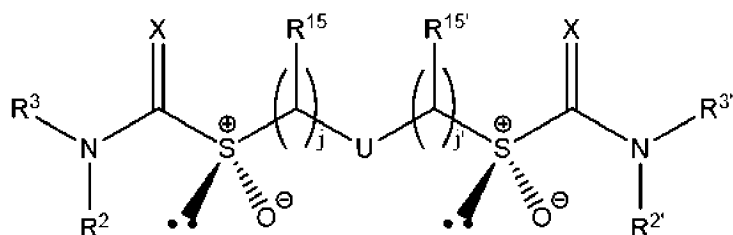
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (VIII), формулу (IX), формулу (X), или формулу (XI):



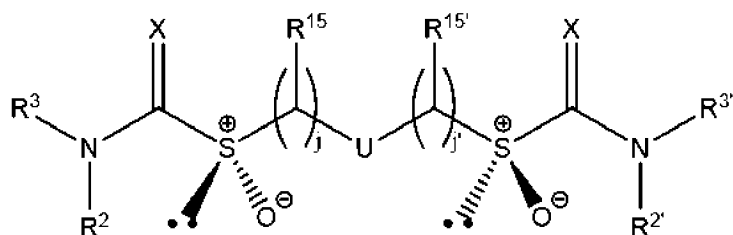
формула (VIII),



формула (IX),



формула (X), или



формула (XI), или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X, U, j, j', R², R³, R²', R³', R¹⁵, и R¹⁵' являются такими, как описано в данном документе, и, например, могут быть выбраны из соответствующих групп химических фрагментов, описанных в данном документе. Также представлены способы получения данных соединений.

В некоторых вариантах осуществления также представлены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, которые могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть представлены в любой форме, такой как но не ограничиваясь этим, твердое вещество или раствор (например, водный раствор), описанные в данном документе. Соединения, описанные в данном документе, например, могут быть получены и использованы в лиофилизированной форме отдельно или с подходящими добавками.

Также представлены способы лечения и/или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, связано с аберрантной активностью ALDH2, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение одного или более соединений или

фармацевтической композиции, как описано в данном документе, субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы снижения количества употребляемого алкоголя у субъекта с расстройством, связанным с алкоголем. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение одного или более соединений или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы снижения пристрастия к алкоголю у субъекта с расстройством, связанным с алкоголем. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение одного или более соединений или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы увеличения процента дней без тяжелого запоя у субъекта с расстройством, связанным с алкоголем. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение одного или более соединений или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом.

Стереоизомеры соединений различных формул, представленных в данном документе, и их фармацевтические соли и сольваты, также рассмотрены, описаны и охвачены настоящим документом. В данном документе описаны способы применения соединений формулы, представленной в данном документе, а также фармацевтические композиции, включающие соединения формулы, представленной в документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие может быть более полно оценено со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Определенные свойства раскрытых композиций и способов, описанных в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть представлены в комбинации с одним аспектом. В качестве альтернативы, различные свойства раскрытых композиций и способов, которые, для краткости, описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой субкомбинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединения раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что варианты осуществления включают все отдельные субкомбинации членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁-6алкил» или «C₁-C₆алкил» специально предназначен для индивидуального обозначения метила, этила, C₃алкила, C₄алкила, C₅алкила и C₆алкила.

Также предполагается, что определенные варианты осуществления, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки вариантов осуществления, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в подходящей

субкомбинации.

В данном документе все процентные значения и соотношения приведены по массе, если не указано иное.

Термин «алкил», при использовании отдельно или как часть замещающей группы, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, спироциклической группе, или слитой или мостиковой бициклической группе, каждая из которых имеет от 1 до 12 атомов углерода («C₁-C₁₂»), или 1-6 атомов углерода («C₁-C₆») в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C₁алкил), этил (Et, C₂алкил), н-пропил (C₃алкил), изопропил (C₃алкил), бутил (C₄алкил), изобутил (C₄алкил), втор-бутил (C₄алкил), трет-бутил (C₄алкил), пентил (C₅алкил), изопентил (C₅алкил), трет-пентил (C₅алкил), гексил (C₆алкил), изогексил (C₆алкил) и т.п. Термин «спироциклическая группа» относится к спироциклическим соединениям, в которых два кольца имеют только один общий атом, спиро-атом, который обычно представляет собой четвертичный углерод. Примерами спироциклических соединений являются спиро[2,3]ундекан, спиро[3,3]гептан и спиро[5,5]ундекан. Термин «слитая бициклическая группа» относится к слитым бициклическим соединениям, в которых два кольца имеют два общих смежных атома. Примеры слитых бициклических соединений включают бицикло[4.4.0]декан, α-туйен и декалин и т.п. Термин «мостиковая бициклическая группа» относится к мостиковым бициклическим соединениям, в которых два кольца имеют три или более общих атомов, отделяющих два узловых атома мостиковой структуры посредством мостика, содержащего по меньшей мере один атом. Примеры мостиковых бициклических соединений включают бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[1,1,1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.3.1]нонан, бицикло[3.3.3]ундекан и т.п. Термин «галогеналкил», при использовании отдельно или как часть замещающей группы, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода («C₁-C₁₂»), или 1-6 атомов углерода («C₁-C₆»), в группе, где один или более атомов водорода в группе были замещены атомом галогена. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил (-CF₃, C₁галогеналкил), трифторэтил (-CH₂CF₃, C₂галогеналкил) и т.п.

Термин «галогено» или «галоген» относится к хлору, фтору, брому или йоду.

Термин «оксо» относится к атому кислорода (т.е., =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу, при присоединении к атому углерода (например, C=O), или при присоединении к гетероатому азота или серы, с образованием нитрозо, сульфинил или сульфонил.

Термин «циклоалкил», при использовании отдельно или как часть замещающей группы, относится к моноциклической, бициклической или трициклической неароматической углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C₃-C₁₀»), или от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆»), или от 3 до 7 атомов углерода («C₃-C₇»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопропилметил (C₄), циклопентил (C₅), циклогексил (C₆), 1-метилциклопропил

(C₄), 2-метилциклопентил (C₄), адамантанил (C₁₀) и т.п.

Термин «гетероциклоалкил», при использовании отдельно или как часть замещающей группы относится к любой 3-14-членной моноциклической, бициклической или трициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S. Гетероциклоалкильные группы могут быть описаны по количеству атомов в группе, или по количеству атомов углерода в группе. Термин «бициклическая» кольцевая структура относится к спироциклическому, слитому бициклическому или мостиковому бициклическому кольцу. Например, термин «4-10-членный гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атом. Термин -C₄-C₆ гетероциклоалкил, например, относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей 4-6 атомов углерода. Гетероциклоалкильная группа может быть прикреплена к любому гетероатому или атому углерода кольца, так что результатом является стабильная структура. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают без ограничения азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, декагидрохинолин, 2-азаспиро[5.5]ундекан, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан и т.п.

Термин «арил» при использовании отдельно или как часть замещающей группы относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольцевой системе. Примерами арильных групп являются фенил и нафтил.

Термин «гетероарил» при использовании отдельно или как часть замещающей группы относится к моно-, би- или трициклической ароматической кольцевой структуре, включающей атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать всего 5, 6, 9, 10 или 14 кольцевых атомов. Гетероарильные группы могут быть описаны относительно количества атомов в группе или относительно количества атомов углерода в группе. Таким образом, термин «5-14-членный гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов. Например, термин -C₄-C₆гетероарил относится к гетероарильной группе, содержащей 4-6 атомов углерода. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразинил, индолизинил, индолил и т.п.

Если в данном документе используется диапазон атомов углерода, , например, C₁-C₆, охватываются все диапазоны , а также отдельные количества атомов углерода. Например, «C₁-C₃» включает C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃, C₁, C₂ и C₃. Диапазон атомов углерода может выражаться альтернативными выражениями. Например, термин «C₁₋₆» представляет собой альтернативное выражение «C₁-C₆».

Если кольцевая система описана в данном документе как имеющая диапазон членов, например, «5-14-членная», охватываются все диапазоны, а также отдельные количества атомов. Например, «5-14-членный» включает 5-6-членный, 5-10-членный, 6-9-членный, 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный и т.п.

В контексте данного документа «алкокси» относится к -О-алкильной группе. Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, пропокси (*например*, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п.

Термин «алкенил» при использовании отдельно или в виде части замещающей группы относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12 атомов углерода («C₂-C₁₂»), или 2-6 атомов углерода («C₂₋₆») в группе, причем группа включает по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, при этом алкенильные группы включают винил (-CH=CH₂; C₂алкенил), аллил (-CH₂-CH=CH₂; C₃алкенил), пропенил (-CH=CHCH₃; C₃алкенил); изопропенил (-C(CH₃)=CH₂; C₃алкенил), бутенил (-CH=CHCH₂CH₃; C₄алкенил), втор-бутенил (-C(CH₃)=CHCH₃; C₄алкенил), изобутенил (-CH=C(CH₃)₂; C₄алкенил), 2-бутенил (-CH₂CH=CHCH₃; C₄алкил), пентенил (CH=CHCH₂CH₂CH₃ или CH₂=CHCH₂CH₂CH₂-; C₅алкенил) и т.п.

Термин «алкинил» при использовании отдельно или в виде части замещающей группы относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12 атомов углерода («C₂-C₁₂»), или 2-6 атомов углерода («C₂-C₆») в группе, причем группа включает по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил (-C≡CH; C₂алкинил), пропаргил (-CH₂-CH≡CH; C₃алкинил) и т.п.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Предусмотрены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения, представленные в данном документе, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов известны в данной области, *например*, посредством растворения рацемических смесей или посредством стереоселективного синтеза. Геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры охвачены представленными вариантами осуществления. Описаны геометрические изомеры соединений в представленных вариантах осуществления, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения, представленные в данном документе, также могут включать таутомерные формы. Охвачены все таутомерные формы.

В некоторых вариантах осуществления соединения могут существовать в виде ротационных изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения существуют в виде смесей ротационных изомеров в любой пропорции. В других вариантах

осуществления соединения существуют в виде конкретных ротационных изомеров, по существу не содержащих ротационных изомеров.

Соединения могут также включать все изотопы атомов, возникающие в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое число атомов, но различные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления соединения и их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенными» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно образовано или обнаружено. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением. Существенное выделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения или его соли. Способы выделения соединений и их солей представляют собой широко применяемые способы в данной области техники.

Также в данном документе представлены фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемые соли», в контексте данного документа, относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот основных остатков, такие как без ограничения амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как без ограничения карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения обычные нетоксичные соли образованного исходного соединения, например, нетоксичные неорганические или органические кислоты. Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из исходного соединения, который содержит основной или кислотный фрагмент, посредством обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены посредством реакции форм свободной кислоты или основания данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом основании, или в смеси первого и второго; как правило, можно применять неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Фраза «фармацевтически приемлемый» употребляется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в

контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» представляет собой вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически пригодным для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом используемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и которое совместимо с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

«Сольват» относится к физическому соединению, представленному в данном документе, с одной или более молекулами растворителя.

«Субъект» включает людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» применяются в данном документе взаимозаменяемо.

В контексте данного документа фраза «нуждающийся в этом» означает, что животное или млекопитающее (субъект) были идентифицированы как нуждающиеся в конкретном способе или лечении. В некоторых вариантах осуществления идентификация может быть любым способом диагностики. В любом из способов и видов лечения, описанных в данном документе, животное или млекопитающее может нуждаться в них. В некоторых вариантах осуществления животное или млекопитающее находится в среде или будет перемещаться в среду, в которой преобладает конкретное заболевание, нарушение или состояние. В некоторых вариантах осуществления подразумевается, что субъект, нуждающийся в этом, имеет состояние, которое нуждается в лечении.

«Лечить» или «лечение» любого заболевания или расстройства в некоторых вариантах осуществления относится к облегчению заболевания или расстройства (т.е., остановке или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического симптома). В другом варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, которые могут быть не различимы субъектом. В другом варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически, (например, стабилизация различного симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра), или и то, и другое. В другом варианте осуществления «лечить» или «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой расстройство, связанное с алкоголем.

В контексте данного документа, фраза «целое число от X до Y» означает любое целое число, которое включает конечные точки. Например, фраза «целое число от X до Y» или «1-5» или «от 1 до 5» означает 1, 2, 3, 4, или 5 или любое значение, если оно не изменено термином «целое число».

Кроме того, если не указано иное, все технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области, к которой относятся раскрытые варианты осуществления.

В контексте данного документа формы единственного числа означают «по меньшей мере один» или «один или несколько», если контекст явно не указывает иное.

В контексте данного документа термин «около» означает, что числовое значение является приблизительным, и небольшие отклонения не окажут существенного влияния на практическое воплощение раскрытых вариантов осуществления. В тех случаях, когда используется числовое ограничение, если контекст не указывает иное, термин «около» означает, что числовое значение может варьировать на +10% и оставаться в рамках описываемых вариантов осуществления.

В контексте данного документа термины «содержащий» (и любая форма «содержащий», такая как «содержать», «содержит» и «содержащийся»), «имеющий» (и любая форма «имеющий», например «иметь» и «имеет»), «включающий» (и любая форма «включающий», такая как «включает» и «включают») или «вмещающий» (и любая форма «вмещающий», такая как «вмещает» и «вмещают»), являются всеохватывающими или открытыми и действительно не исключают дополнительных, неупомянутых элементов или этапов способа. Любая стадия или композиция, в которых применяется переходная фраза «содержит» или «содержащий», могут использоваться для описания того же, что и фраза «по существу состоит из», «состоит из» или «состоящий.» Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий несущественны до тех пор, пока способ остается рабочим. Кроме того, две или более стадий или действий могут осуществляться одновременно.

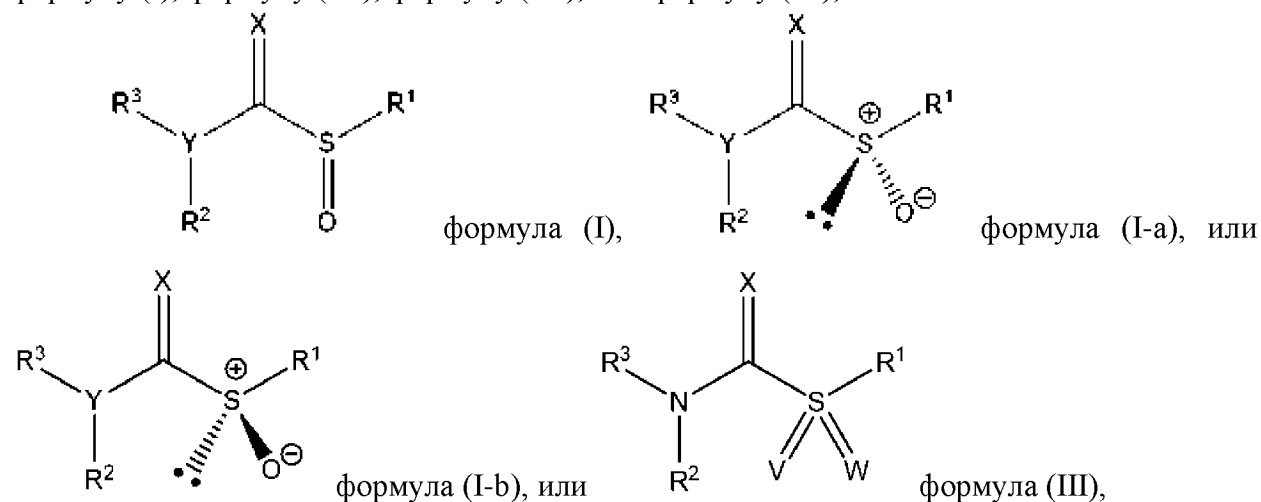
Подразумевается, что «соединения по настоящему раскрытию», «соединения, описанные в данном документе» и эквивалентные выражения охватывают соединения любой формулы или структурного представления, как описано в данном документе, а также их подроды, выражение которых включает стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) различных соединений и формулы, представленной в данном документе, а также их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, когда это позволяет контекст.

В контексте данного документа термин «изотопный вариант» относится к соединению, который содержит пропорции изотопов в одном или более атомов, которые составляют такое соединение, которая превышает естественное изобилие. Например, «изотопный вариант» соединения может иметь радиоактивную метку, то есть содержать один или более радиоактивных изотопов, или может иметь метку нерадиоактивными изотопами, такими как например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) или т.п. Следует понимать, что соединение, в котором выполнено такое изотопное замещение, следующие атомы, при наличии, могут варьировать, так что, например, любой атом водорода может представлять собой $^2\text{H}/\text{D}$, любой углерод может представлять собой ^{13}C , или любой азот может представлять собой ^{15}N , и что наличие и расположение таких

атомов могут быть определены специалистом в данной области.

Также следует понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые отличаются расположением своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры. Соединения по настоящему раскрытию могут иметь один или более асимметричных центров; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров на каждом асимметричном центре или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения предназначено для включения всех их стереоизомеров и смесей, рацемических или иных. Если в структуре присутствует один хиральный центр, но для данного центра не указана конкретная стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, охватываются данной структурой. Если в структуре присутствует более одного хирального центра, но для центров не указана конкретная стереохимия, все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, охватываются данной структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления представлены соединения, имеющие формулу (I), формулу (I-a), формулу (I-b), или формулу (III),



или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений формулы (I).

В других вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям формулы (I-a).

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений формулы (I-a).

В других вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям формулы (I-b).

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений формулы (I-b).

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединениям формулы (III).

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений формулы (III).

В некоторых вариантах осуществления X в соединениях формулы (I), формулы (I-a), формулы (I-b) и формулы (III) представляет собой O, S или $N-R^4$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $N-R^4$.

В некоторых вариантах осуществления Y в соединениях формулы (I), формулы (I-a), и формулы (I-b) и формулы (III) представляет собой N или $C-R^5$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C-R^5$.

В некоторых вариантах осуществления V отсутствует или представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления V отсутствует. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления W отсутствует или представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W отсутствует. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^aS(O)_2R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$;

В некоторых вариантах осуществления если R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 представляет собой алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, то R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^b ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$,

NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $\text{B}(\text{OR}^a)_2$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$;

в некоторых вариантах осуществления если R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, например, C_6 алкил, C_5 алкил, C_4 алкил, C_3 алкил, C_2 алкил, C_1 алкил, метил, этил, изопропил и т.п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкокси, например, C_6 алкокси, C_5 алкокси, C_4 алкокси, C_3 алкокси, C_2 алкокси, C_1 алкокси, метокси, этокси, изопропокси, и т.п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, например, C_6 алкенил, C_5 алкенил, C_4 алкенил, C_3 алкенил, C_2 алкенил, этенил, пропенил, изопропенил и т.п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-6} алкинил, например, C_6 алкинил, C_5 алкинил, C_4 алкинил, C_3 алкинил, C_2 алкинил, этинил, 2-пропинил (т.е., пропаргил) и т.п., замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{6-10} арил, например, C_6 арил, C_7 арил, C_8 арил, C_9 арил, C_{10} арил, фенил, нафтил, и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например, C_{10} циклоалкил, C_9 циклоалкил, C_8 циклоалкил, C_7 циклоалкил, C_6 циклоалкил, C_5 циклоалкил, C_4 циклоалкил, C_3 циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-14-членный гетероарил, например, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил, 11-

членный гетероарил, 12-членный гетероарил, 13-членный гетероарил, 14-членный гетероарил, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, тиазолил, тиadiaзолил, пиразолил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, например, 10-членный гетероциклоалкил, 9-членный гетероциклоалкил, 8-членный гетероциклоалкил; 7-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, например, C_{6-10} арил- C_1 алкил, C_{6-10} арил- C_2 алкил, C_{6-10} арил- C_3 алкил, C_{6-10} арил- C_4 алкил, C_6 арил- C_1 алкил, C_6 арил- C_2 алкил, C_6 арил- C_3 алкил, C_6 арил- C_4 алкил, C_{10} арил- C_1 алкил, C_{10} арил- C_2 алкил, C_{10} арил- C_3 алкил, C_{10} арил- C_4 алкил, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -нафтил, $-CH_2CH_2$ -нафтил, и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, например, C_{3-10} циклоалкил- C_1 алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_2 алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_3 алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_4 алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_1 алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_2 алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_3 алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_4 алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_1 алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_2 алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_3 алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_4 алкил, и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропилметил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутилметил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-14-членный гетероарил, например, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил, 11-членный гетероарил, 12-членный гетероарил, 13-членный гетероарил, 14-членный гетероарил, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, тиазолил, тиadiaзолил, пиразолил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т.п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, например, 10-членный гетероциклоалкил, 9-членный гетероциклоалкил, 8-членный гетероциклоалкил; 7-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и т.п.,

необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b.

[illegible]

некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 выбранным заместителем R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 2 независимо выбранным заместителем R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3 независимо выбранным заместителем R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4 независимо выбранным заместителем R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5 независимо выбранным заместителем R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления, если Y представляет собой $C-R^5$, R^2 и R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $C-R^5$, R^3 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, если R^a представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d .

В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^b независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$,

$\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^c\text{R}^c$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^c\text{R}^c$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^c)\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ или $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$;

В некоторых вариантах осуществления, если R^b представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^c независимо выбран из H, D, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^f независимо выбран из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^g , OR^g , SR^g , $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, NHR^g , NR^gR^g , $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^g\text{R}^g$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^g\text{R}^g$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^g)$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$;

В некоторых вариантах осуществления, если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^n независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, R^o , NHOR^o , OR^o , SR^o , $\text{C}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, NHR^o , NR^oR^o , $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$, $\text{C}(=\text{NR}^o)\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NR}^o)\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^o\text{R}^o$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^o\text{R}^o$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^o)(\text{OR}^o)$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^d независимо выбран из D, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, SF_5 , $P(O)R^eR^e$, $P(O)(OR^e)(OR^e)$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$,

В некоторых вариантах осуществления, если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо выбран из H, D, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^g независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^p .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^p независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^f$, OR^f , SR^f , $C(O)R^f$, $C(O)NR^fR^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, NHR^f , NR^fR^f , $NR^fC(O)R^f$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $NR^fC(O)OR^f$, $C(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$, $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$, SF_5 , $P(O)R^fR^f$,

$P(O)(OR^f)(OR^f)$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^fR^f$, $S(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2NR^fR^f$ и $S(O)_2NR^fR^f$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^o или R^f независимо выбран из следующих: H, D, C_{1-10} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил,

В некоторых вариантах осуществления, если R^o или R^f представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^f необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^q независимо выбран из D, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-4} алкилтио, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $-CONHR^{12}$, $-NHC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-NHSO_2R^{12}$, $-SO_2NHR^{12}$ и $NR^{12}R^{12}$,

В некоторых вариантах осуществления, если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен следующими: OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой этил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил с 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пропил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой бутил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пентил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гексил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил,

4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой этил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метил с 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^b. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой пропил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой бутил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой пентил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой гексил с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b.

В некоторых вариантах осуществления R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе.

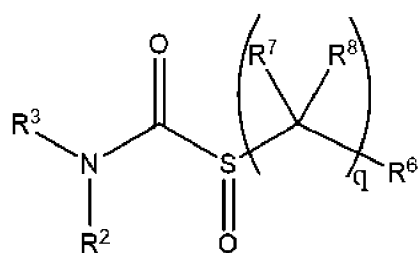
В некоторых вариантах осуществления R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членный азетидин, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в данном документе.

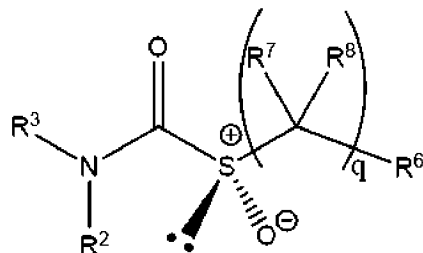
В некоторых вариантах осуществления R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 заместителем R^b, и R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой D, галоген, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c, и R^c определен в данном

документе. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой OH или COOH.

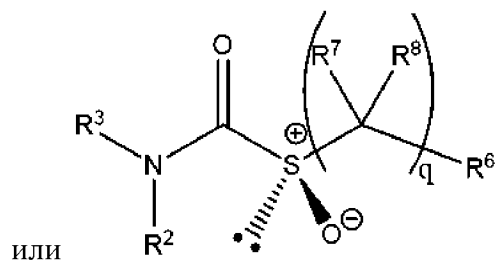
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют



формулу (II),



формулу (II-a)



или

формулу (II-b),

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления q равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления q равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления q равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления q равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления q равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления q равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления q равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления q равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления q равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления q равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления q равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления q равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления q равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления q равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления q равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления q равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления q равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления q равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления q равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления q равен 0. В некоторых вариантах осуществления q равен 1. В некоторых вариантах осуществления q равен 2. В некоторых вариантах осуществления q равен 3. В некоторых вариантах осуществления q равен 4. В некоторых вариантах осуществления q равен 5. В некоторых вариантах осуществления q равен 6.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$,

$\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, S(O)R^a , $\text{S(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{S(O)}_2\text{R}^a$, SF_5 , $\text{P(O)R}^a\text{R}^a$, $\text{P(O)(OR}^a\text{)(OR}^a\text{)}$, $\text{B(OR}^a\text{)}_2$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$;

В некоторых вариантах осуществления, если R^6 , R^7 или R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^6 , R^7 или R^8 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 4 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 3 независимо выбранными заместителями R^b . В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^2 и R^3 определены в данном документе. R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 2 независимо выбранными заместителями R^b . R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 независимо выбранным заместителем R^b .

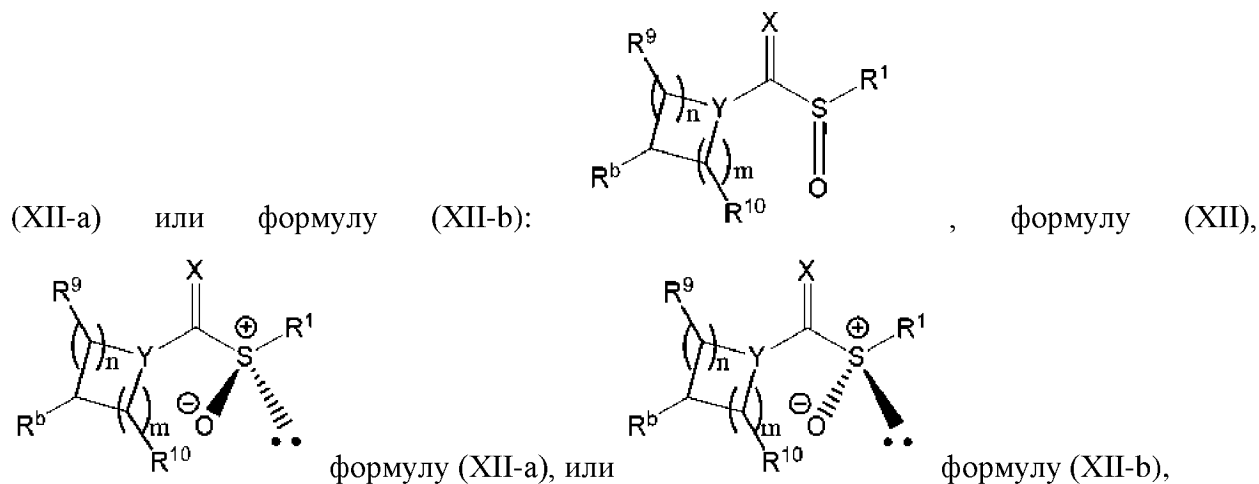
В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, D, галоген, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, SF_5 , $P(O)R^cR^c$, $P(O)(OR^c)(OR^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ или $S(O)_2NR^cR^c$, и R^c определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе.

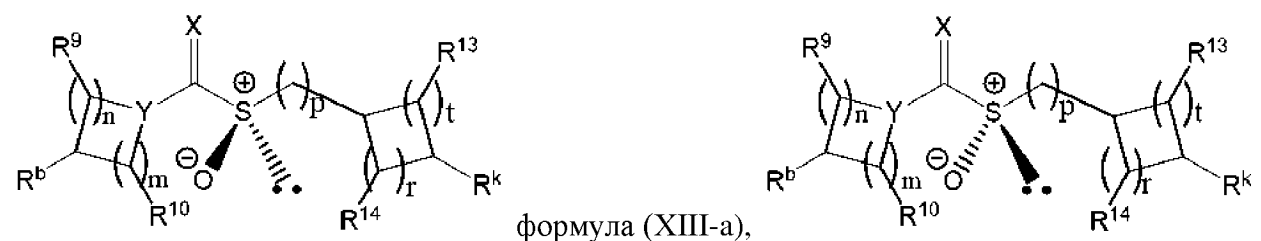
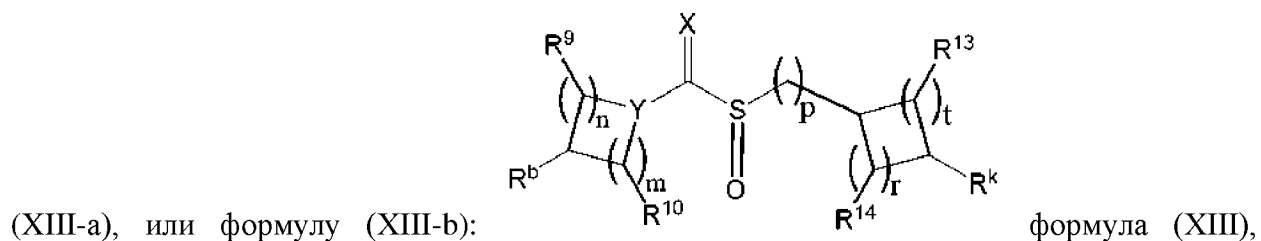
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или 4-14-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_3 циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и при этом R^b определен в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (XII), формулу



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (XIII), формулу



формула (XIII-b),

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления n равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления n равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления n равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления n равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления n равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления n равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления n равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления n равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления n равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления n равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления n равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления n равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления n равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления n равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления n равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления n равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления n равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления n равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления n равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления n равен 0, В некоторых вариантах осуществления n равен 1, В некоторых вариантах осуществления n равен 2, В некоторых вариантах осуществления n равен 3, В некоторых вариантах осуществления n равен 4, В некоторых вариантах осуществления n равен 5, В некоторых вариантах осуществления n равен 6,

В некоторых вариантах осуществления t равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления t равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления t равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления t равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления

некоторых вариантах осуществления g равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления g равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления g равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления g равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления g равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления g равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления g равен 0. В некоторых вариантах осуществления g равен 1. В некоторых вариантах осуществления g равен 2. В некоторых вариантах осуществления g равен 3. В некоторых вариантах осуществления g равен 4. В некоторых вариантах осуществления g равен 5. В некоторых вариантах осуществления g равен 6.

В некоторых вариантах осуществления g и t вместе составляют 2. В некоторых вариантах осуществления g и t вместе составляют 1.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a, и R^a определен в вариантах осуществления, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a, и R^a определен в вариантах осуществления, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления r равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления r равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления r равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления r равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления r равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления r равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления r равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления r равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления r равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления r равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления r равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления r равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления r равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления r равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления r равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления r равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления r равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления r равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления r равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления r

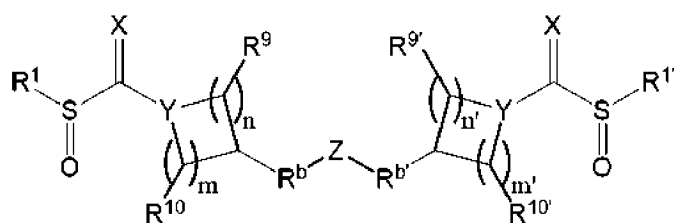
равен 0. В некоторых вариантах осуществления p равен 1. В некоторых вариантах осуществления p равен 2. В некоторых вариантах осуществления p равен 3. В некоторых вариантах осуществления p равен 4. В некоторых вариантах осуществления p равен 5. В некоторых вариантах осуществления p равен 6.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой H.

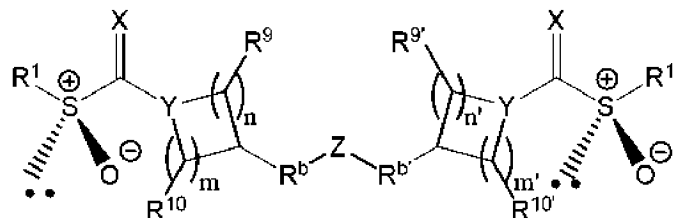
В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^k независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c; в некоторых вариантах осуществления, если R^k представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^d и R^a , R^b , R^c , и R^d определен в вариантах осуществления, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^k представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой H.

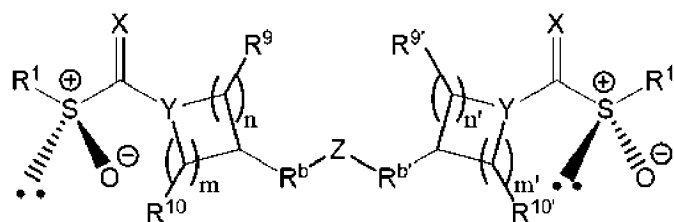
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют



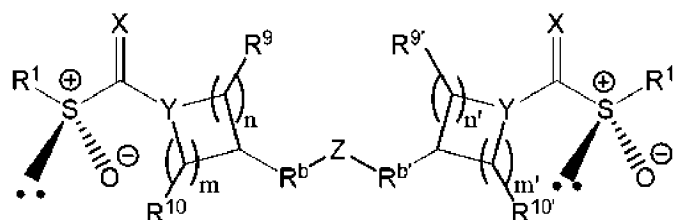
формулу (IV),



формулу (V),



формулу (VI), или



формулу (VII),

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления n , m , n' и m' независимо равны 0-10.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, $-C(O)O(CH_2)_vCH_2O(O)C-$, $-OC(O)CH=CH(O)CO-$, $-OC(O)CH_2(CH_2)_v(O)CO-$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_vCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-OC(O)N(CH_3)CH_2(CH_2)_vCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-OC(O)N(H)CH_2(CH_2)_vCH_2N(H)(O)CO-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-OC(S)-$, $-OC(S)O-$, $-C(O)O-$, $-C(=NR^a)-$, $-S-$, $-S-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)(R^a)-$, $-S(O)N(R^a)-$, $-P(O)(R^a)-$, $-P(O)(OR^a)-$, и $-B(OR^a)-$, и $-S(O)_2N(R^a)-$.

В некоторых вариантах осуществления v равен 0-10. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-9. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-8. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-7. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления v равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления v равен 1-10. В некоторых вариантах

В некоторых вариантах осуществления R^9 и $R^{9'}$ являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} и $R^{10'}$ являются одинаковыми.

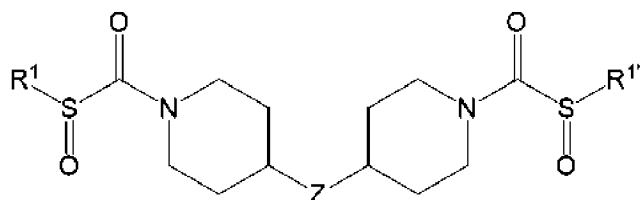
В некоторых вариантах осуществления R^9 , $R^{9'}$, R^{10} и $R^{10'}$ представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^b и каждый заместитель $R^{b'}$ независимо выбраны из связи, H, D, галогена, оксо, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, SF_5 , $P(O)R^cR^c$, $P(O)(OR^c)(OR^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ или $S(O)_2NR^cR^c$;

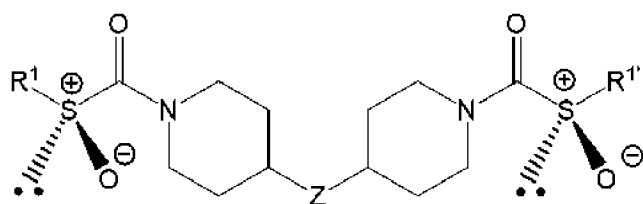
В некоторых вариантах осуществления, если R^b или $R^{b'}$ представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d .

В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления n и m вместе составляют 4. В некоторых вариантах осуществления как n, так и m равны 2. В некоторых вариантах осуществления n' равен 2. В некоторых вариантах осуществления m' равен 2. В некоторых вариантах осуществления n' и m' вместе составляют 4. В некоторых вариантах осуществления как n, так и m равны 2. В некоторых вариантах осуществления, если n и m вместе составляют 4, то n' и m' вместе составляют 4. В некоторых вариантах осуществления R^9 , $R^{9'}$, R^{10} и $R^{10'}$ представляет собой H.

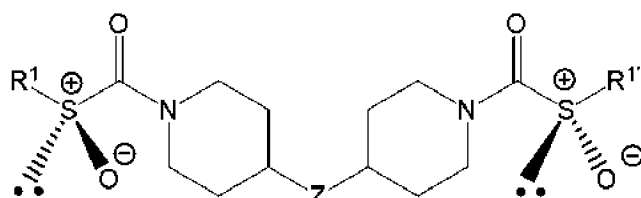
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют



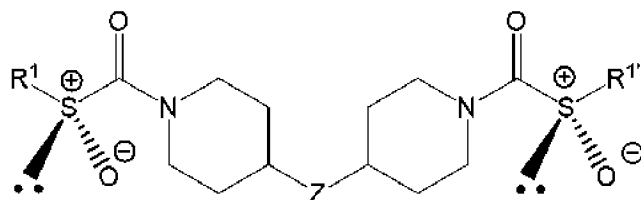
формулу (IV-I),



формулу (V-I),



формулу (VI-I), или



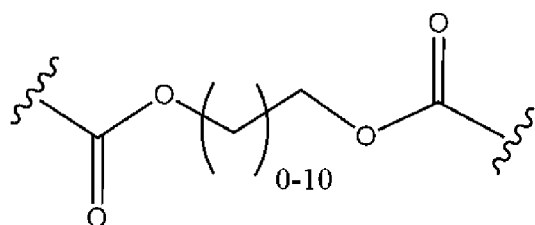
формулу (VII-I)

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

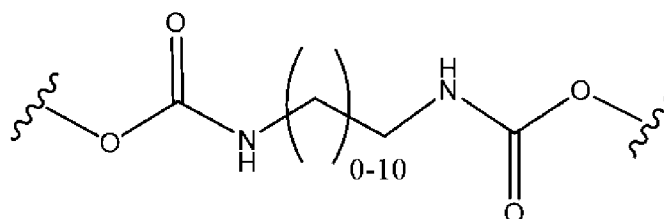
В некоторых вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ представляют собой циклопропилметил.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_v(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}-$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{2-6} алкинил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(\text{S})-$. В

некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{S})-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{S})\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{C}(=\text{NR}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{S}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{S}(\text{O})(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой и $-\text{B}(\text{OR}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой

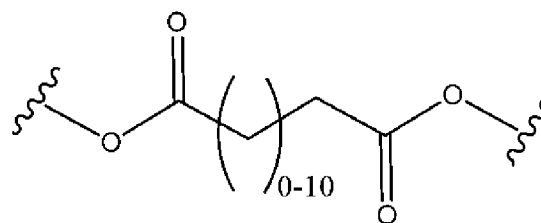


. В некоторых вариантах осуществления Z



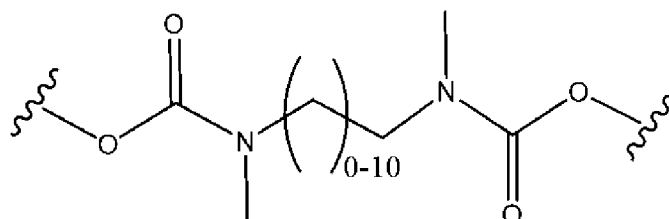
представляет собой

. В некоторых



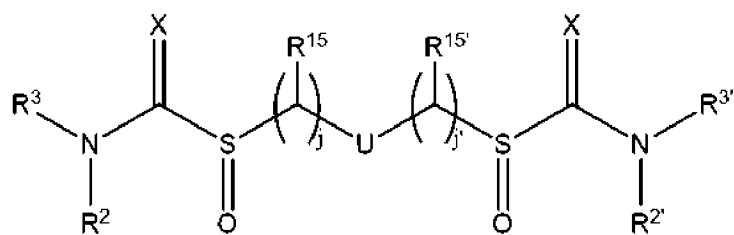
вариантах осуществления Z представляет собой

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой

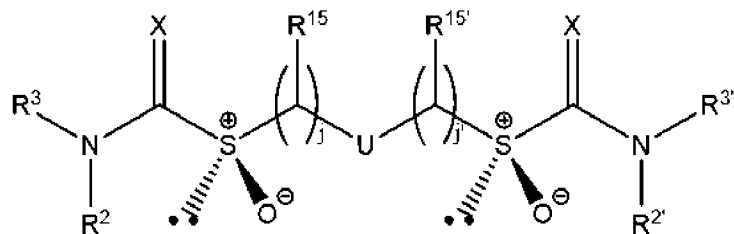


В некоторых вариантах осуществления R^1 и $\text{R}^{1'}$ представляют собой циклопропилметил.

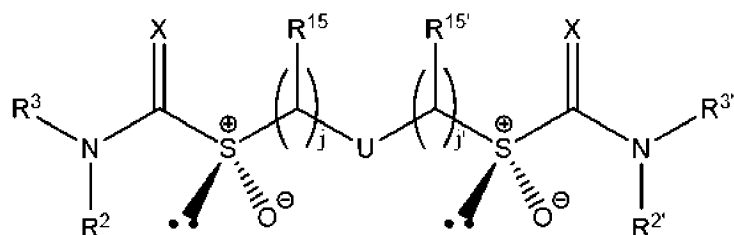
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (VIII), формулу (IX), формулу (X), или формулу (XI):



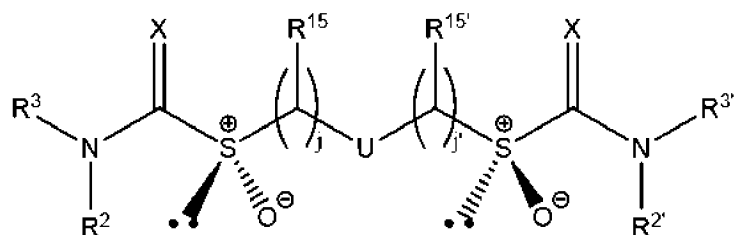
формула (VIII),



формула (IX),



формула (X), или



формула (XI),

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления j равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления j равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления j равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления j равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления j равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления j равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления j равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления j равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления j равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления j равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления j равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления j равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления j равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления j равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления j равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления j равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления j равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления j равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления j равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления j равен 0. В некоторых вариантах осуществления j равен 1. В некоторых вариантах осуществления j равен 2. В некоторых вариантах осуществления j равен 3. В некоторых вариантах осуществления j равен 4. В некоторых вариантах осуществления j равен 5. В

некоторых вариантах осуществления j равен 6.

В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления j' равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления j' равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления j' равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления j' равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления j' равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления j' равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления j' равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления j' равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления j' равен 0. В некоторых вариантах осуществления j' равен 1. В некоторых вариантах осуществления j' равен 2. В некоторых вариантах осуществления j' равен 3. В некоторых вариантах осуществления j' равен 4. В некоторых вариантах осуществления j' равен 5. В некоторых вариантах осуществления j' равен 6.

U представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)CH=CH(O)CO-, -OC(O)CH₂(CH₂)_w(O)CO-, -C(O)O(CH₂)_wCH₂O(O)C-, -OC(O)N(CH₃)(CH₂)_wCH₂N(CH₃)(O)CO-, -OC(O)N(CH₃)CH₂(CH₂)_wCH₂N(CH₃)(O)CO-, -C(O)O-, -C(S)-, -OC(S)-, -OC(S)O-, -C(O)O-, -C(=NR^a)-, -S-, -S-S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R^a)₂-, -N(R^a)-, -S(O)(R^a)-, -S(O)N(R^a)-, -P(O)(R^a)-, -P(O)(OR^a)-, и -B(OR^a)-, и -S(O)₂N(R^a)-.

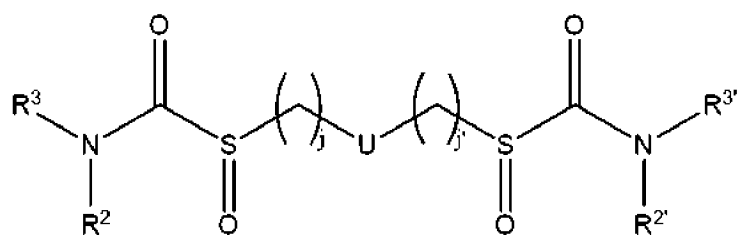
В некоторых вариантах осуществления w равен 0-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления w равен 0-1. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-5. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-4. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления w равен 1-2. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-7. В

некоторых вариантах осуществления w равен 2-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-5. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления w равен 2-3. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-5. В некоторых вариантах осуществления w равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 4-5. В некоторых вариантах осуществления w равен 5-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 5-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 5-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 5-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 5-6. В некоторых вариантах осуществления w равен 6-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 6-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 6-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 6-7. В некоторых вариантах осуществления w равен 7-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 7-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 7-8. В некоторых вариантах осуществления w равен 8-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 8-9. В некоторых вариантах осуществления w равен 9-10. В некоторых вариантах осуществления w равен 0. В некоторых вариантах осуществления w равен 1. В некоторых вариантах осуществления w равен 2. В некоторых вариантах осуществления w равен 3. В некоторых вариантах осуществления w равен 4. В некоторых вариантах осуществления w равен 5. В некоторых вариантах осуществления w равен 6. В некоторых вариантах осуществления w равен 7. В некоторых вариантах осуществления w равен 8. В некоторых вариантах осуществления w равен 9. В некоторых вариантах осуществления w равен 10.

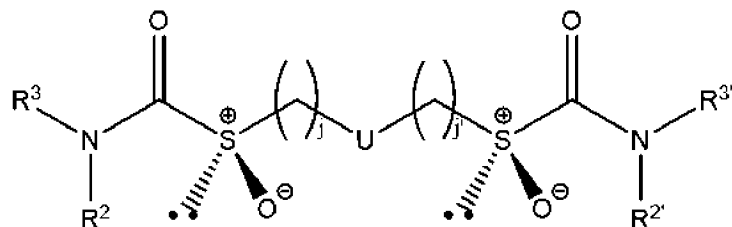
В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{2'}$, $R^{3'}$, R^{15} и $R^{15'}$ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^aS(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a.

В некоторых вариантах осуществления R^{15} и $R^{15'}$ являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^{15} и $R^{15'}$ представляют собой H.

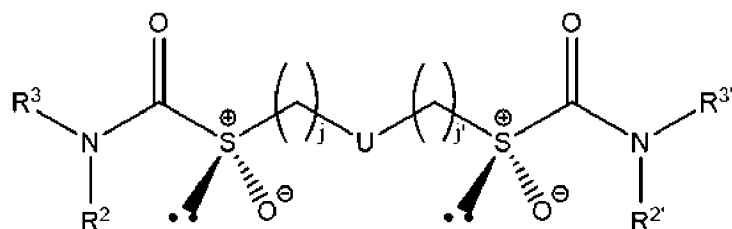
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу (VIII), формулу (IX), формулу (X) или формулу (XI):



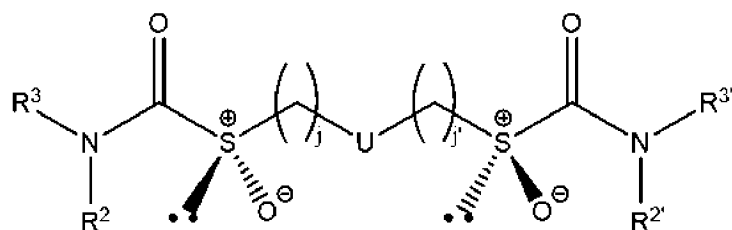
формулу (VIII),



формулу (IX),



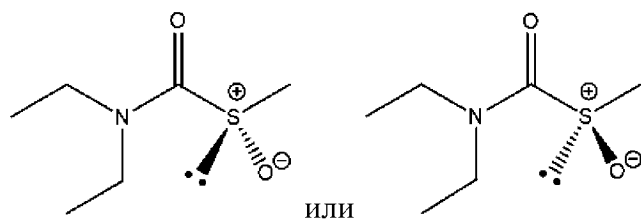
формулу (X), или



формулу (XI)

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления R^2 и $R^{2'}$ являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^2 и $R^{2'}$ представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^3 и $R^{3'}$ представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления j и j' являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления j и j' равны 2. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{O}\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}\text{CO}-$, или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}\text{CO}-$.

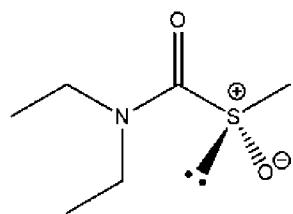
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу



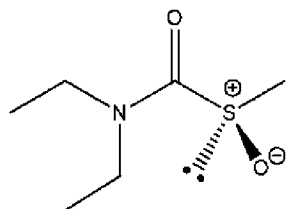
или

, или их фармацевтически приемлемая соль

или сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу

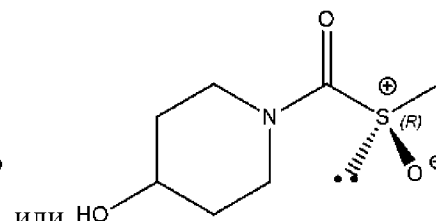
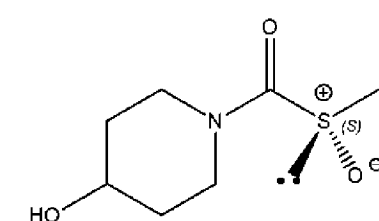
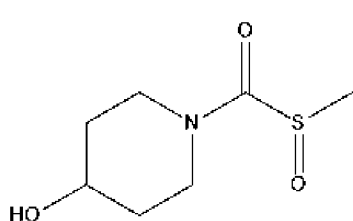


, или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу или

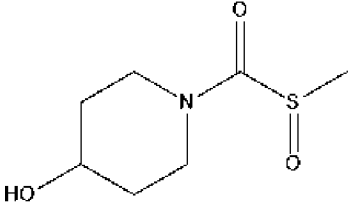


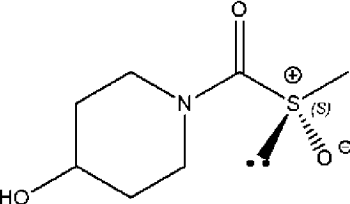
, или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты.

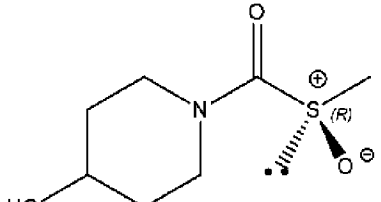
В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу



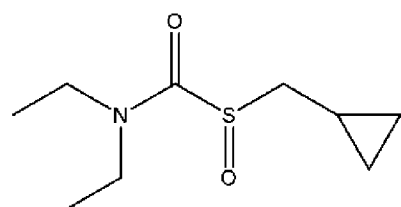
или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты. В некоторых вариантах

осуществления соединения имеют формулу , или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты. В некоторых вариантах осуществления

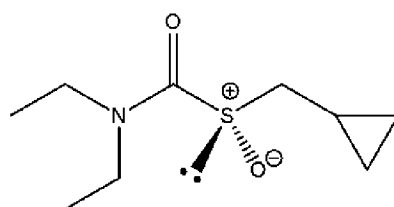
соединения имеют формулу , или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения имеют

формулу , или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу

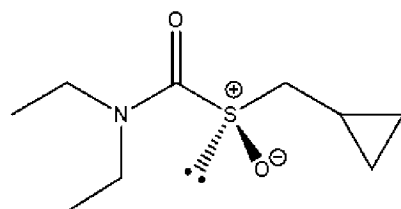


,



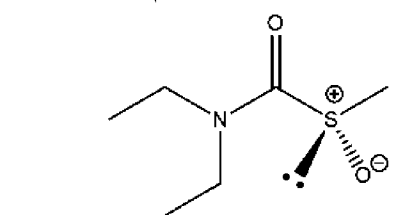
,

или

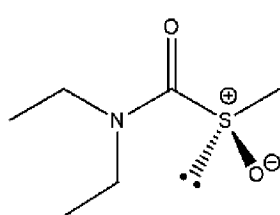


, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

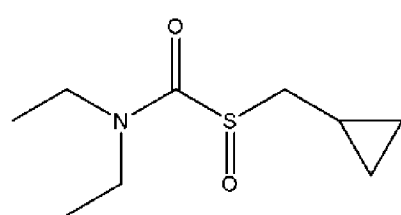
В некоторых вариантах осуществления соединения выбраны из группы, включающей:



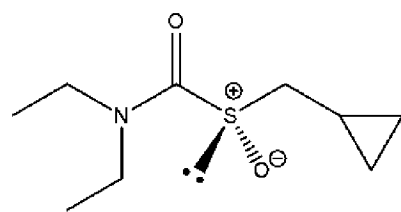
,



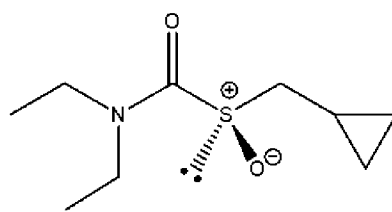
,



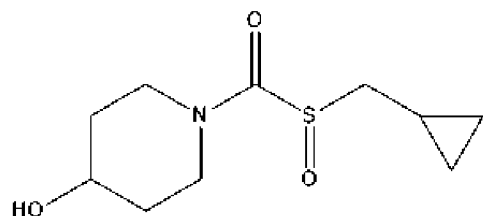
,



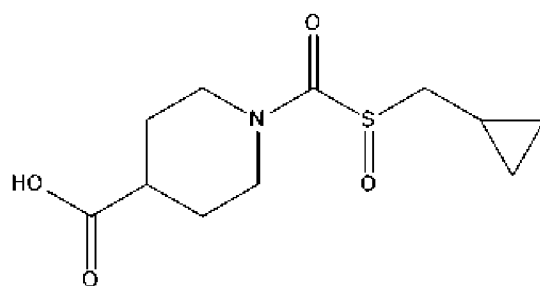
,



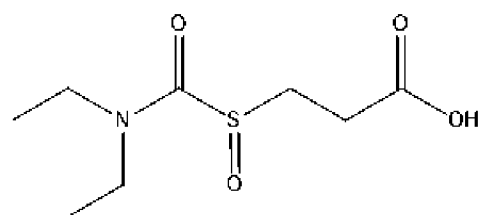
,



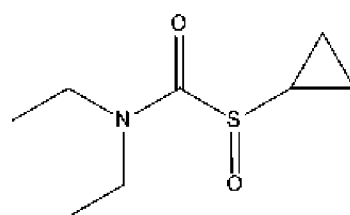
,



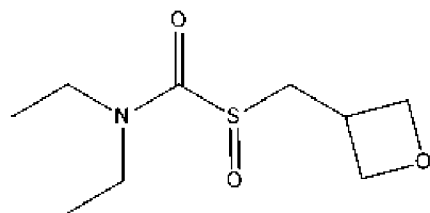
,



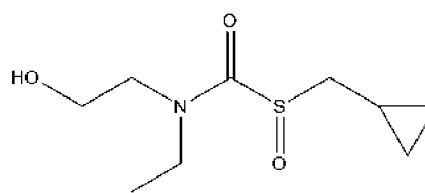
,



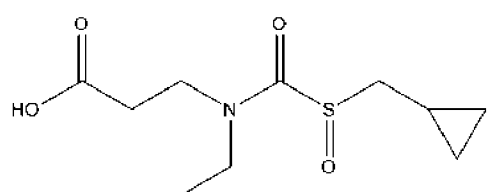
,



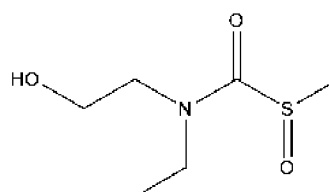
,



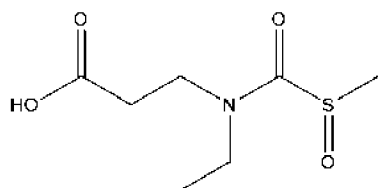
,



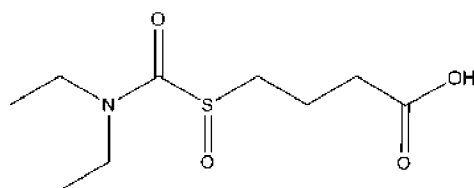
,



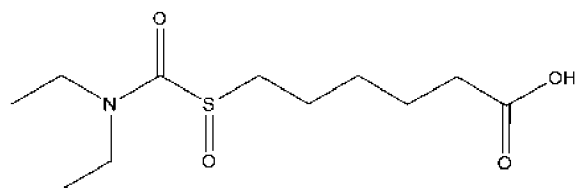
,



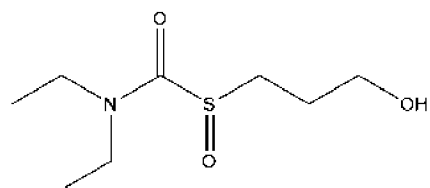
,



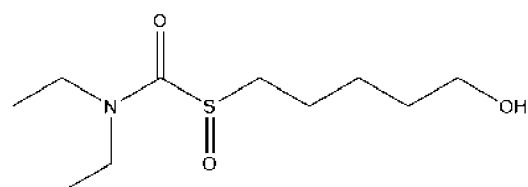
,



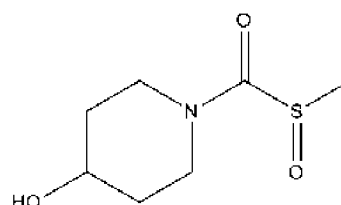
,



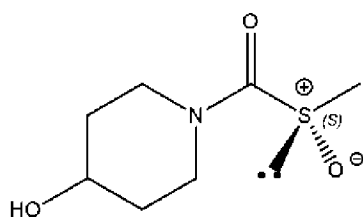
,



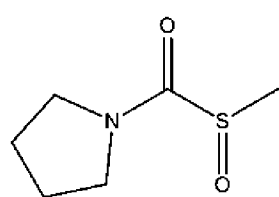
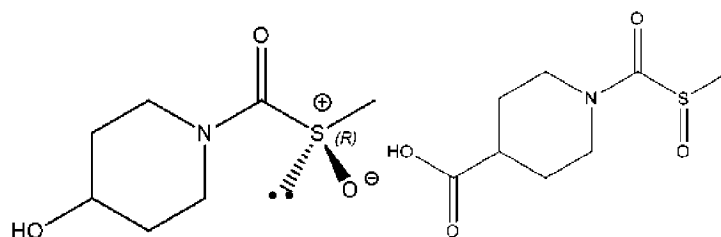
,



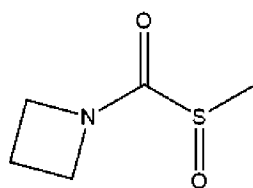
,



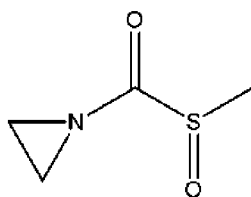
,



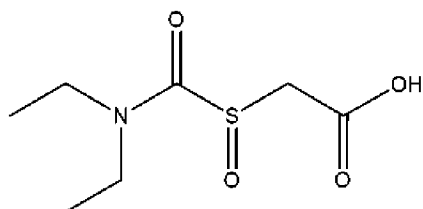
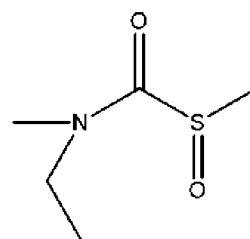
,



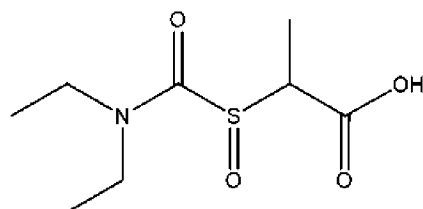
,



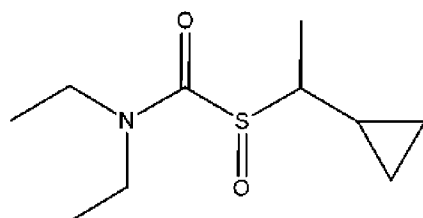
,



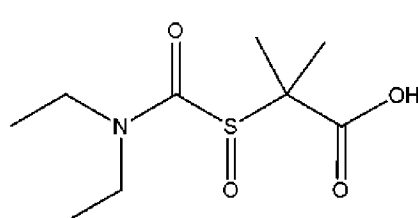
,



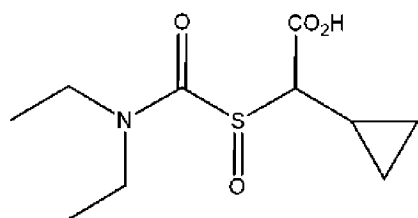
,



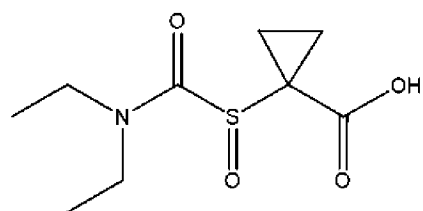
,



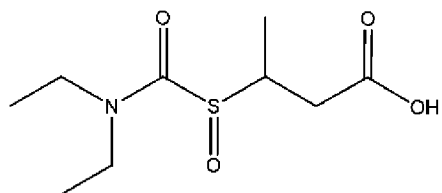
,



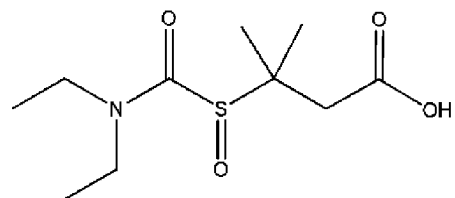
,



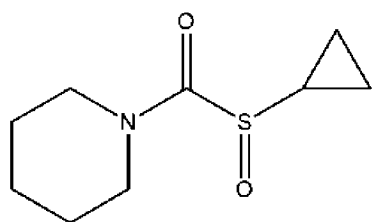
,



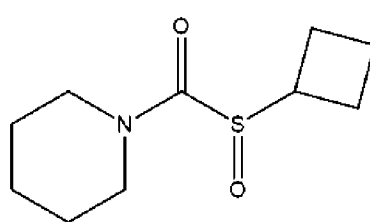
,



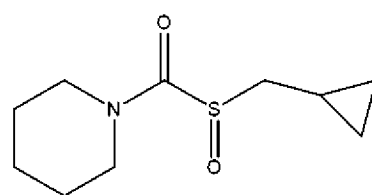
,



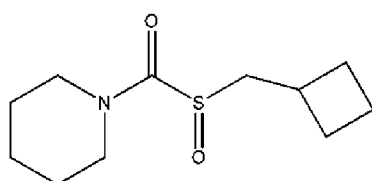
,



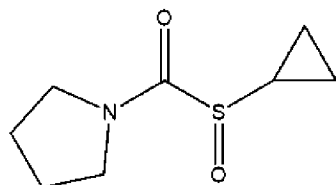
,



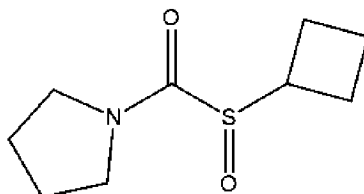
,



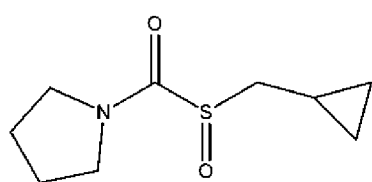
,



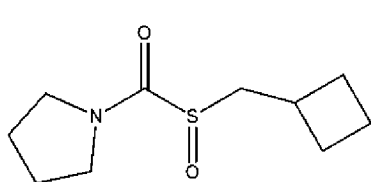
,



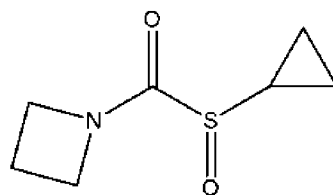
,



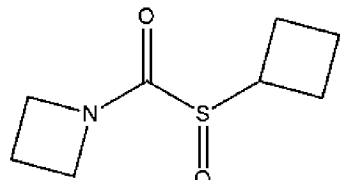
,



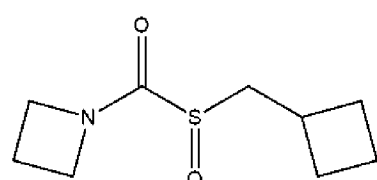
,



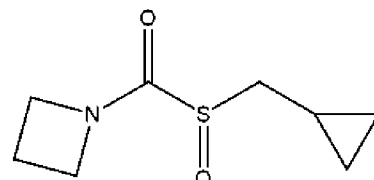
,



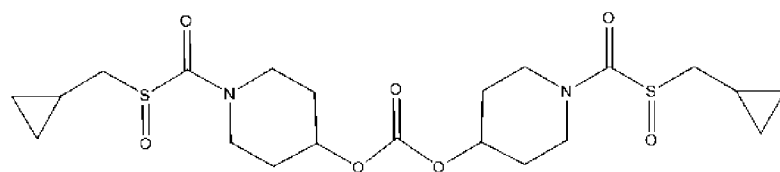
,



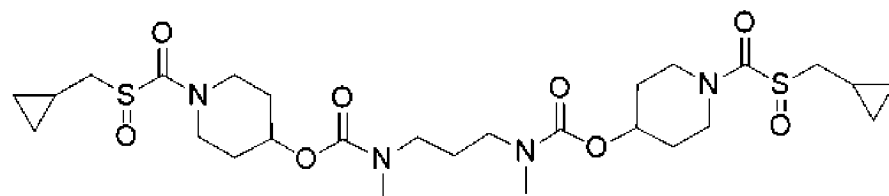
,



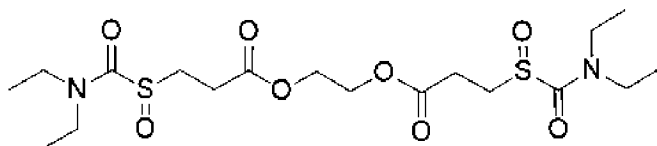
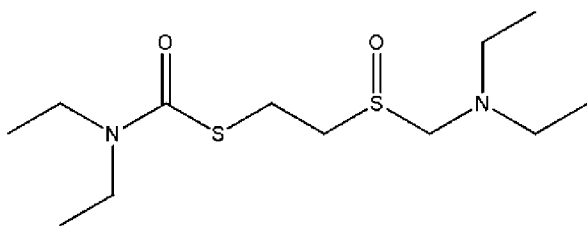
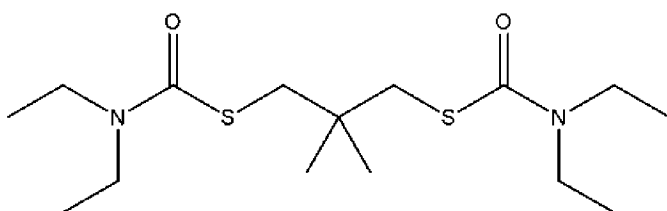
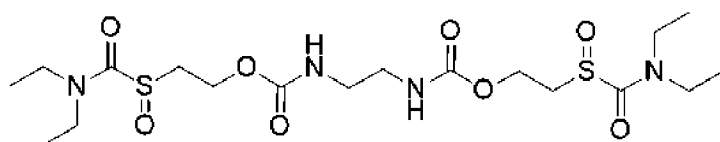
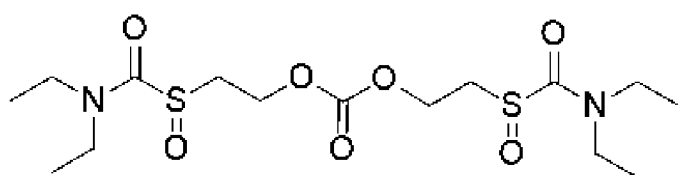
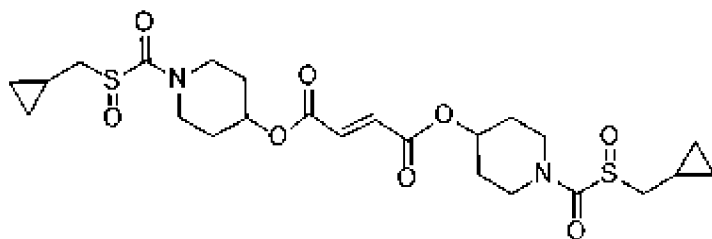
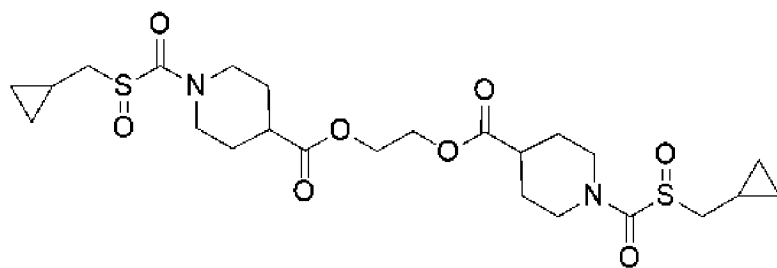
,



,



,



или

или их фармацевтически приемлемая соль или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 90% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 95% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 98% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 99% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления способы ингибирования фермента ALDH2 включают приведение в контакт фермента ALDH2 с эффективным количеством соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включают введение субъекту соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления способы лечения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включают введение субъекту соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления способы предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включают введение субъекту соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту соединения, как описано в данном

документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способы лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способы предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы снижения количества употребляемого субъектом алкоголя. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировано, он страдает от или предположительно имеет расстройство, связанное с алкоголем, такое как расстройство, связанное с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект употребляет меньше или не употребляет алкоголь в течение периода 90 дней по сравнению с периодом 90 дней до лечения фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы снижения пристрастия к алкоголю у субъекта с расстройством, связанным с алкоголем. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект имеет снижение пристрастия, измеренное по Визуальной аналоговой шкале пристрастия. Визуальная аналоговая шкала пристрастия содержит 4 вопроса для оценки областей пристрастия к алкоголю: намерение выпить, потеря контроля, облегчение пристрастия и острая интенсивность с визуальной аналоговой шкалой от 0 до 20 для каждого пункта, где 0 указывает на отсутствие пристрастия и 20 указывает на сильное пристрастие. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение пристрастия по шкале через 2 недели лечения соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение пристрастия возникает через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недели. В некоторых вариантах осуществления снижение по шкале представляет собой снижение на около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы уменьшения употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено снижение употребления алкоголя,

причем количество напитков, выпитых в естественной среде за определенный период времени, измеряется и сравнивается с тем же периодом времени во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период составляет 1-14 дней до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления информация получена во время последующего опроса по временной шкале.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы увеличения процента дней без тяжелого запоя у субъекта с расстройством, связанным с алкоголем. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления процент дней без сильного пьянства повышен по меньшей мере на или около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 или 300%. В некоторых вариантах осуществления измеренный период составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или более недель. В некоторых вариантах осуществления период составляет 26 или более недель. В контексте данного документа термин «день тяжелого запоя» определяется приемом алкоголя более 3 раз в день для женщин и более 4 раз в день для мужчин.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединения, описанного в данном документе, в производстве состава, ингибирующего фермент ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединения,

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава для лечения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава для предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для лечения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, применяют для предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции, или пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений,

описанных в данном документе, для производства состава для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава для предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанной в данном документе, для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для снижения количества алкоголя, употребляемого субъектом. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект употребляет меньше или не употребляет алкоголь в течение периода 90 дней по сравнению с периодом 90 дней до лечения соединением.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанной в данном документе, применяют для снижения количества алкоголя, употребляемого субъектом. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект употребляет меньше или не употребляет алкоголь в течение периода 90 дней по сравнению с периодом 90 дней до лечения фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, для производства состава, снижающего количество алкоголя, употребляемого субъектом. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект употребляет меньше или не употребляет алкоголь в течение периода 90 дней по сравнению с периодом 90 дней до лечения соединением.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для снижения количества алкоголя, употребляемого субъектом. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект употребляет меньше или не употребляет алкоголь в течение периода 90 дней по сравнению с периодом 90 дней до лечения фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, применяют для снижения пристрастия к алкоголю у субъекта. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект имеет снижение пристрастия, измеренное по Визуальной аналоговой шкале пристрастия. Визуальная аналоговая шкала пристрастия содержит 4 вопроса для оценки областей пристрастия к алкоголю: намерение выпить, потеря контроля, облегчение пристрастия и острая интенсивность с визуальной аналоговой шкалой от 0 до 20 для каждого пункта, где 0 указывает на отсутствие пристрастия и 20 указывает на сильное пристрастие. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение пристрастия по шкале через 2 недели лечения соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение пристрастия возникает через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недели. В некоторых вариантах осуществления снижение по шкале представляет собой снижение на около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для снижения пристрастия к алкоголю у субъекта. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект имеет снижение пристрастия, измеренное по Визуальной аналоговой шкале пристрастия. Визуальная аналоговая шкала пристрастия содержит 4 вопроса для оценки областей пристрастия к алкоголю: намерение выпить, потеря контроля, облегчение пристрастия и острая интенсивность с визуальной аналоговой шкалой от 0 до 20 для каждого пункта, где 0 указывает на отсутствие пристрастия и 20 указывает на сильное пристрастие. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение пристрастия по шкале через 2 недели лечения соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение пристрастия возникает через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недели. В некоторых вариантах осуществления снижение по шкале представляет собой снижение на около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, в производстве состава, снижающего пристрастие к алкоголю у субъекта. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект имеет снижение пристрастия, измеренное по Визуальной аналоговой шкале пристрастия. Визуальная аналоговая шкала пристрастия содержит 4 вопроса для оценки областей пристрастия к алкоголю: намерение выпить, потеря контроля, облегчение пристрастия и острая интенсивность с визуальной аналоговой шкалой от 0 до 20 для каждого пункта, где 0 указывает на отсутствие пристрастия и 20 указывает на сильное пристрастие. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение пристрастия по шкале через 2 недели лечения соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение пристрастия возникает через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недели. В некоторых вариантах осуществления снижение по шкале представляет собой снижение на около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для снижения пристрастия к алкоголю у субъекта. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что субъект имеет снижение пристрастия, измеренное по Визуальной аналоговой шкале пристрастия. Визуальная

аналоговая шкала пристрастия содержит 4 вопроса для оценки областей пристрастия к алкоголю: намерение выпить, потеря контроля, облегчение пристрастия и острая интенсивность с визуальной аналоговой шкалой от 0 до 20 для каждого пункта, где 0 указывает на отсутствие пристрастия и 20 указывает на сильное пристрастие. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение пристрастия по шкале через 2 недели лечения соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение пристрастия возникает через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недели. В некоторых вариантах осуществления снижение по шкале представляет собой снижение на около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для снижения употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено снижение употребления алкоголя, причем количество напитков, выпитых в естественной среде за определенный период времени, измеряется и сравнивается с тем же периодом времени во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период составляет 1-14 дней до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления информация получена во время последующего опроса по временной шкале.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применяют для снижения употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено снижение употребления алкоголя, причем количество напитков, выпитых в естественной среде за определенный период времени, измеряется и сравнивается с тем же периодом времени во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период составляет 1-14 дней до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления информация получена во время последующего опроса по временной шкале.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, описанных в данном документе, в производстве состава для снижения употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления представлено снижение употребления алкоголя, причем количество напитков, выпитых в естественной среде за определенный период времени, измеряется и сравнивается с тем же периодом времени во

время лечения. В некоторых вариантах осуществления период составляет 1-14 дней до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления информация получена во время последующего опроса по временной шкале.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для снижения употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено снижение употребления алкоголя, причем количество напитков, выпитых в естественной среде за определенный период времени, измеряется и сравнивается с тем же периодом времени во время лечения. В некоторых вариантах осуществления период составляет 1-14 дней до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления информация получена во время последующего опроса по временной шкале.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для повышения процента дней без тяжелого запоя у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления процент дней без сильного пьянства повышен по меньшей мере на или около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 70, 80, 90, 100, 200 или 300%. В некоторых вариантах осуществления измеренный период составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или более недель. В некоторых вариантах осуществления период составляет 26 или более недель. В контексте данного документа термин «день тяжелого запоя» определяется приемом алкоголя более 3 раз в день для женщин и более 4 раз в день для мужчин.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, как описано в данном документе, применяют для повышения процента дней без сильного пьянства у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления процент дней без сильного пьянства повышен по меньшей мере на или около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 70, 80, 90, 100, 200 или 300%. В некоторых вариантах осуществления измеренный период составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или более недель. В некоторых вариантах осуществления период составляет 26 или более недель. В контексте данного документа термин «день тяжелого запоя» определяется приемом алкоголя более 3 раз в день для женщин и более 4 раз в день для мужчин.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединений, как описано в данном документе, в производстве состава для повышения процента дней без сильного пьянства у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту

эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления процент дней без сильного пьянства повышен по меньшей мере на или около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 70, 80, 90, 100, 200 или 300%. В некоторых вариантах осуществления измеренный период составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или более недель. В некоторых вариантах осуществления период составляет 26 или более недель. В контексте данного документа термин «день тяжелого запоя» определяется приемом алкоголя более 3 раз в день для женщин и более 4 раз в день для мужчин.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение фармацевтических композиций, как описано в данном документе, для повышения процента дней без сильного пьянства у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления процент дней без сильного пьянства повышен по меньшей мере на или около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 70, 80, 90, 100, 200 или 300%. В некоторых вариантах осуществления измеренный период составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или более недель. В некоторых вариантах осуществления период составляет 26 или более недель. В контексте данного документа термин «день тяжелого запоя» определяется приемом алкоголя более 3 раз в день для женщин и более 4 раз в день для мужчин.

Очевидно, что соединения, представленные в настоящем документе, включая все подроды, описанные в данном документе, могут иметь несколько стереогенных центров. В результате существует множество стереоизомеров (энантиомеры и диастереомеры) соединений различной формулы, представленной в настоящем документе (и подродов, представленных в настоящем документе). Настоящее раскрытие предусматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения любой формулы, представленной в настоящем документе (и подродов, представленных в настоящем документе), а также смеси указанных стереоизомеров. Все энантиомеры, диастереомеры и их смеси включены в объем соединений, описанных в данном документе.

Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений любой формулы, представленной в данном документе (включая все подроды, представленных в настоящем документе), также входят в объем настоящего раскрытия. Изотопные варианты соединений любой формулы, представленной в данном документе (включая все подроды, представленные в данном документе), также охватываются настоящим раскрытием.

Фармацевтические композиции и способы введения

Представленные фармацевтические композиции обычно составлены для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему раскрытию в качестве активного ингредиента, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При необходимости,

фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или их комплексные соединения, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и вспомогательные вещества.

Представленные фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более других средств, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости, одно или более соединений и других средств можно смешивать в виде препарата или оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для их применения в комбинации или отдельно, или одновременно.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше) мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25%, 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше) мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений находится в диапазоне от около 0,0001% до около 50%, от около 0,001% до около 40%, от около 0,01% до около 30%, от около 0,02% до около 29%, от около 0,03% до около 28%, от около 0,04% до около 27%, от около 0,05% до около 26%, от около 0,06% до около 25%, от около 0,07% до около 24%, от около 0,08% до около 23%, от около 0,09% до около 22%, от около 0,1% до около 21%, от около 0,2% до около 20%, от около 0,3% до

около 19%, от около 0,4% до около 18%, от около 0,5% до около 17%, от около 0,6% до около 16%, от около 0,7% до около 15%, от около 0,8% до около 14%, от около 0,9% до около 12%, от около 1% до около 10% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений находится в диапазоне от около 0,001% до около 10%, от около 0,01% до около 5%, от около 0,02% до около 4,5%, от около 0,03% до около 4%, от около 0,04% до около 3,5%, от около 0,05% до около 3%, от около 0,06% до около 2,5%, от около 0,07% до около 2%, от около 0,08% до около 1,5%, от около 0,09% до около 1%, от около 0,1% до около 0,9% мас./мас., мас./об. или об./об..

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений составляет не более 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г, или 0,0001 г (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше).

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г, или 10 г (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше).

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая R-энантиомер, не содержит или по существу не содержит S-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая S-энантиомер, не содержит или по существу не содержит R-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере или около, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% конкретного энантиомера соединения, представленного в данном документе, такого как R- или the S-энантиомер. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или около 90%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или около 95%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или около 98%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный

избыток составляет по меньшей мере или около 99%.

Соединения могут быть эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей примерами применяемых дозировок являются дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Иллюстративная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, веса тела субъекта, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

Фармацевтическая композиция может содержать активный ингредиент (т.е., соединение по настоящему раскрытию), представленный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и/или комплексное соединение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая без ограничения инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

Ниже описаны неограничивающие иллюстративные фармацевтические композиции и способы их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции для перорального введения, которые содержат соединение, представленное в данном документе, и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления представлена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая (i) количество (*например*, эффективное количество) соединения; необязательно (ii) количество второго средства; и (iii) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит (iv) некоторое количество третьего средства.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального употребления. Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных лекарственных форм, таких как без ограничения капсулы, саше или таблетки, или жидкости, или распыляемых аэрозолей, каждый из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствор, или суспензия в водной или неводной жидкости, эмульсия масло-в-воде или жидкая эмульсия вода в масле. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством любого способа фармации, но все способы включают стадию приведения активного ингредиента в контакт с носителем, который представляет собой один или более необходимых ингредиентов. В целом, композиции получают посредством равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко разделенными твердыми носителями, или и

тем, и другим, а затем, при необходимости, формования продукта в необходимое представление. Например, таблетка может быть получена посредством прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, таких как без ограничения порошок или гранулы, необязательно смешивания со вспомогательным веществом, таким как без ограничения связующее вещество, смазывающее средство, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное или диспергирующее средство. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

Варианты осуществления, представленные в данном документе, дополнительно охватывают безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может усиливать разложение некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в области производства фармацевтических препаратов в качестве средства имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть получены с использованием безводных или содержащих малое количество влаги и условий низкой влаги или низкой влажности воздуха. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью воздуха в ходе производства, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и храниться таким образом, чтобы поддерживалась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают без ограничения герметично запаянные пленки, пластик или т.п., контейнеры для единичных доз, блистерные упаковки и стрип-пакеты.

Активный ингредиент может быть объединен в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными способами фармацевтического соединения. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. При получении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей могут использоваться любые обычные фармацевтические средства, такие как, но не ограничиваясь ими вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители, и т.п. в случае жидких препаратов для перорального применения (таких как без ограничения суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или носители, такие как без ограничений крахмал, сахар, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители могут быть использованы в случае твердых препаратов для перорального применения, в некоторых вариантах осуществления без

использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При необходимости таблетки могут иметь покрытие, наносимое стандартными водными или неводными методами.

Связующие, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, помимо прочего, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические смолы, такие как без ограничения гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в настоящем документе, включают без ограничения тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстрозу, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

Разрыхлители могут быть использованы в композициях, предусмотренных в настоящем документе, для получения таблеток, которые разлагаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к образованию таблеток, которые могут распасться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для разложения и, таким образом, может изменить скорость и степень высвобождения активного(-ых) ингредиента(-ов) из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы ухудшить высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов), может быть использовано для образования лекарственных форм соединений, раскрытых в настоящем документе. Количество используемого разрыхлителя может варьировать в зависимости от типа формулы и способа введения, и может быть легко различимо специалистами в данной области. В фармацевтической композиции может быть использовано от около 0,5 до около 15 массовых процентов разрыхлителя, или от около 1 до около 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм включают без ограничения агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмала гликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных формах включают без ограничения

стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, натрия лаурилсульфат, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие средства включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического силикона или их смеси. Смазывающие средства необязательно добавляют в количестве менее, чем около 1 процента по массе фармацевтической композиции.

Если для перорального введения необходимы водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подслащивающими или ароматизирующими веществами, красителями или красящими веществами и, при необходимости, эмульгирующими и/или суспендирующими средствами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропилленгликоль, глицерин и различные их комбинации.

Таблетки могут не иметь покрытия или быть покрытыми известными методами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно применять материал с временной задержкой, такой как, без ограничения, глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм, включают без ограничения гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть, можно применять смесь гидрофильных ПАВ, можно применять смесь липофильных ПАВ, или смесь по меньшей мере одного гидрофильного ПАВ и по меньшей мере одного липофильного ПАВ.

Подходящее гидрофильное ПАВ обычно имеет значение HLB по меньшей мере 10, а подходящие липофильные ПАВ обычно имеют значение HLB или менее чем около 10. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение HLB). ПАВ с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как ПАВ с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

Гидрофильные ПАВ обычно рассматриваются как соединения, имеющие значение HLB более около 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогично, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB не более около 10. Тем не менее, значение HLB поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно используемым для получения состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть как ионными, так и неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают без ограничения соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров жирных кислот карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложного эфира карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и ди-ацетилированные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерин, ПЭГ-фосфатидилэтаноламин, ПВП-фосфатидилэтаноламин, лактиловые эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат, стеароиллактат, сукцинированные моноглицериды, моно/диацетилированные эфиры винной кислоты моно/диглицеридов, эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терацеилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать без ограничения алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как без ограничения алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие

как без ограничения алкилфенолы полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенольные эфиры жирных кислот, такие как без ограничения моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и глицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирной кислоты, такие как без ограничения сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирной кислоты; продукты гидрофильной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, включающей глицериды, растительные масла, гидрогенизированные растительные масла, жирные кислоты и стеролы; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирных кислот и продукты гидрофильной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним представителем из группы, включающей триглицериды, растительные масла и гидрогенизированные растительные масла. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильно-неионные поверхностно-активные вещества включают без ограничения лаурат ПЭГ-10, лаурат ПЭГ-12, лаурат ПЭГ-20, лаурат ПЭГ-32, дилаурат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-12, олеат ПЭГ-15, олеат ПЭГ-20, диолеат ПЭГ-20, олеат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-200, олеат ПЭГ-400, стеарат ПЭГ-15, дистеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-40, стеарат ПЭГ-100, дилаурат ПЭГ-20, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерилалаурат, ПЭГ-30 глицерилалаурат, глицерилстеарат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-30, лаурат глицерина ПЭГ-40, пальмоядровое масло ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-50, касторовое масло ПЭГ-40, касторовое масло ПЭГ-35, касторовое масло ПЭГ-60, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-60, кукурузное масло ПЭГ-60, глицериды капрата/каприлата ПЭГ-6, глицериды капрата/каприлата ПЭГ-8, лаурат полиглицерил-10, холестерин ПЭГ-30, фитостерол ПЭГ-25, стерол сои ПЭГ-30, триолеат ПЭГ-20, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, лауриловый эфир ПОЭ-9, лауриловый эфир ПОЭ-23, олеиловый эфир ПОЭ-10, олеиловый эфир ПОЭ-20, стеариловый эфир ПОЭ-20, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, холестерин ПЭГ-24, полиглицерил-10-олеат, твин 40, твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенола ПЭГ 10-100, ряд октилфенола ПЭГ 15-100 и полуксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера, следующие: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилизованного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирных кислот; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные

стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахара; простые эфиры сахара; производные моно- и диглицеридов молочной кислоты; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним представителем группы, включающей глицериды, растительные масла, гидрогенизированные растительные масла, жирные кислоты и стеролы; маслорастворимые витамины/витаминные производные; и их смеси. В данной группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или представляют собой продукты гидрофобной переэтерификации полиола с менее чем одним членом группы, включающей растительные масла, гидрогенизированные растительные масла и триглицериды.

В некоторых вариантах осуществления композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения(-й) и для сведения к минимуму осаждения соединения(-й). Его можно применять, например, для композиций применяемых отличным от перорального способом, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также можно добавлять для повышения растворимости гидрофильных лекарственных средств и/или других компонентов, таких как без ограничения поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или однородного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают без ограничения следующие: спирты и полиолы, такие как без ограничения этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от около 200 до около 6000, такие как без ограничения эфир тетрагидрофурурилового спирта ПЭГ (гликофурол) или метокси-ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как без ограничения 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как без ограничения этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и их изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как без ограничения диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

Также могут быть использованы смеси солюбилизаторов. Примеры включают без ограничения триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон,

гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, транскүтол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. В некоторых вариантах осуществления солюбилизаторы, которые можно использовать, включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофурол и/или пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, который может быть включен, не является особенно ограниченным. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биологически приемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области. В некоторых случаях может быть выгодно включать количество солюбилизаторов, намного превышающее биологически приемлемое количество, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, с удалением избытка солюбилизатора до предоставления композиции субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, с использованием обычных способов, таких как без ограничения дистилляция или выпаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может быть в массовом соотношении 10%, 25%, 50%), 100% или до более около 200% по массе в пересчете на общую массу лекарственного средства, и др. вспомогательных веществ. При необходимости можно также использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как без ограничения более 5%, более 2%, 1%) или даже меньше. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от около более 1% до около 100%, чаще от около более 5% до около более 25% по массе.

Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают без ограничения вещества, препятствующие клейкости, противовспенивающие вещества, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие вещества, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие вещества, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные материалы и их смеси.

Кроме того, в композицию могут быть включены кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (ТРИС) и т.п. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такие как без ограничения уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота,

фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфокислота, мочева кислота и т.п. Также могут быть использованы соли полипротоновых кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой удобный и приемлемый для фармацевтических препаратов катион, такой как, но не ограничиваясь этим, аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т.п. Пример может включать без ограничения натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Подходящие кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфокислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфокислоту, щавелевую кислоту, пара-бромфенилсульфокислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфокислоту, мочевою кислоту и т.п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции для инъекций, содержащие соединение и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества средств в композициях являются такими, как описано в данном документе.

Формы, в которых композиции могут быть включены для введения посредством инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстозу или стерильный водный раствор, и аналогичные фармацевтические носители.

Также для инъекций обычно используют водные растворы в солевом растворе. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как без ограничения лецитин, для поддержания

необходимого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования опасно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного.

Стерильные растворы для инъекций готовят посредством включения соединения(-й) в соответствующем количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный базовый раствор, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, определенным необходимым способом получения являются способы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из предварительно стерильно отфильтрованного его раствора.

Фармацевтические композиции для наружной (например, чрескожной) доставки.

В некоторых вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции для чрескожной доставки, содержащие соединение(-я) и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для чрескожной доставки.

Композиции могут быть составлены в виде препаратов твердой, полужидкой или жидкой формах, подходящих для местного или наружного введения, таких как без ограничения гели, растворимые в воде желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). В целом, носители с более высокой плотностью способны обеспечить длительное воздействие активных ингредиентов. Напротив, состав растворителя может обеспечить более непосредственное воздействие активного ингредиента на выбранную область.

Фармацевтические композиции также могут включать подходящие носители в твердой или гелевой фазе или вспомогательные вещества, которые представляют собой соединения, которые обеспечивают повышенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Многие из данных молекул, повышающих проникновение, известны специалистам в области составов для местного применения.

Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают без ограничения увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), опасно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, вода, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы,

производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как без ограничения полиэтиленгликоли.

В другом иллюстративном составе для применения в медицине используются устройства для чрескожной доставки («пластыри»). Такие чрескожные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывного или периодического вливания соединения в контролируемых количествах либо с другим средством, либо без него.

Устройство и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области. смотрите, например, патенты США № 5023252; 4992445 и 5 001 139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной доставки, пульсирующей доставки или доставки по требованию фармацевтических веществ.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. В некоторых вариантах осуществления композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с помощью инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к тканевой маске для лица или - дыхательному аппарату с периодически создаваемым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, например, перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию надлежащим образом.

Другие фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в данном документе, и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Препараты таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Введение соединений или фармацевтических композиций можно осуществлять посредством любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. К ним относятся пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральные инъекции (включая внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, внутрибрюшинные или инфузии), местные (например, чрескожное введение), ректальное введение, посредством местной доставки с использованием катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипально или интратекально.

Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, расположения соединения и усмотрения лечащего врача. Тем не менее, эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в сутки, от около 1 до около 35 мг/кг/сутки в виде однократных или разделенных доз. Для человека с массой тела 70 кг это будет составлять от около 0,05 до 7 г/день или от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы без каких-либо вредных побочных эффектов, например, посредством разделения таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в виде одной дозы.

Как правило, такое введение может осуществляться посредством инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения средства. Тем не менее, при необходимости можно использовать и другие способы, например, пероральный. Разовая доза соединения также может быть использована для лечения острого состояния.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в виде нескольких доз. Дозирование можно выполнять примерно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Дозирование можно выполнять примерно один раз в месяц, один раз каждые две недели, один раз в неделю или один раз через день. В некоторых вариантах осуществления соединения и другое средство вводят вместе от около одного раза в сутки до около 6 раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления введение соединения и средства продолжают в течение менее около 7 дней. В другом варианте осуществления введение продолжают в течение более, чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

Введение соединения может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение более, чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение менее, чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят хронически на постоянной основе, например, для лечения хронических последствий.

Соединение можно вводить в виде однократной или многократных доз любым из

общепринятых способов введения средств, обладающих схожими свойствами, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и чрескожный пути, путем внутриаартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, наружно или в виде ингаляций.

Композиции также могут быть доставлены через пропитанное или покрытое устройство, такое как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать предотвращению или ослаблению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в артериальной стенке, что способствует рестенозу. Соединение можно вводить, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из графтов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединения смешивают с матрицей. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, пригодные для такого использования, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры полиэфира и сложного эфира (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли (этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут быть неразлагающимися или могут разлагаться со временем, высвобождая соединение или соединения. Соединения можно наносить на поверхность стента различными способами, такими как без ограничения погружение/ротационное нанесение, распыление, погружение и/или нанесение кистью. Соединения могут быть нанесены в растворителе, и растворитель можно выпаривать с образованием таким образом слоя соединения на стенте. В качестве альтернативы, соединение может быть расположено в корпусе стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединения диффундирует из корпуса стента и контактирует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть изготовлены посредством погружения стента, изготовленного с такими микропорами или микроканалами, в раствор соединения в подходящем растворителе с последующим выпариванием растворителя. Избыток препарата на поверхности стента может быть удален посредством дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других вариантах осуществления соединения может быть ковалентно связан со стентом или трансплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения. Для данной цели может быть использована любая биологическая связь, например сложноэфирная, амидная или ангидридная связь. Соединения можно дополнительно вводить внутрисосудистым образом из баллона,

используемого во время ангиопластики. Внесосудистое введение соединений через перикард или через адвентициальные аппликационные формулы также может быть выполнено для уменьшения рестеноза.

Различные стент-устройства, которые могут быть использованы в соответствии с описанием, раскрыты, например, в следующих источниках, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки: патент США №5451233; патент США №5040548; патент США №5061273; патент США №5496346; патент США №5292331; патент США №5674278; патент США №3657744; патент США №4739762; патент США №5195984; патент США №5292331; патент США №5674278; патент США №5879382; патент США №6344053.

Соединения можно вводить в виде дозировок. Из уровня техники известно, что из-за межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Дозировка для соединения может быть найдена путем рутинного проведения экспериментов в свете настоящего изобретения.

Если соединение вводят в составе композиции, содержащей одно или более средств, которая имеет более короткий период полувыведения, то стандартные дозированные формы соединения и состав соединения могут быть скорректированы соответствующим образом.

Соответствующая фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора и суспензии для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозиториев. Фармацевтическая композиция может быть в единичных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных дозировок. Фармацевтическая композиция может включать обычный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество и соединение в качестве активного ингредиента. Кроме того, он может включать другие лекарственные или фармацевтические средства, носители, адъюванты и т. д.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водные растворы пропиленгликоля или декстрозы. При необходимости такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуференными.

Способы применения

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, количества, такого как терапевтически эффективного количества, соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьировать в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или от субъекта и заболевания, которое подлежит лечению, например, от массы тела и

возраста субъекта, тяжести заболевания, способа введения и т.п., что может быть легко определено специалистом в данной области. Данный термин также относится к дозе, которая вызывает определенный ответ в клетках-мишенях, например, уменьшение пролиферации или снижение активности целевого белка. Конкретная доза зависит от выбранного соединения, режима дозирования, вводимого в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую вводится соединение, и физической системы доставки, в которой оно находится.

В контексте данного документа термин «IC₅₀» относится к полумаксимальной ингибирующей концентрации ингибитора при подавлении биологической или биохимической функции. Данная количественная мера показывает, какое количество конкретного ингибитора необходимо для подавления данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) в два раза. Другими словами, это полумаксимальная (50%) ингибирующая концентрация (IC) вещества (50% IC, или IC₅₀). EC₅₀ означает концентрацию в плазме крови, необходимую для получения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления в представленных способах используется ингибитор ALDH2 со значением IC₅₀ не более предварительно определенного значения, установленного в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALDH2 ингибирует ALDH2 со значением IC₅₀ около 1 нм или менее, 2 нм или менее, 5 нм или менее, 7 нм или менее, 10 нм или менее, 20 нм или менее, 30 нм или менее, 40 нм или менее, 50 нм или менее, 60 нм или менее, 70 нм или менее, 80 нм или менее, 90 нм или менее, 100 нм или менее, 120 нм или менее, 140 нм или менее, 150 нм или менее, 160 нм или менее, 170 нм или менее, 180 нм или менее, 190 нм или менее, 200 нм или менее, 225 нм или менее, 250 нм или менее, 275 нм или менее, 300 нм или менее, 325 нм или менее, 350 нм или менее, 375 нм или менее, 400 нм или менее, 425 нм или менее, 450 нм или менее, 475 нм или менее, 500 нм или менее, 550 нм или менее, 600 нм или менее, 650 нм или менее, 700 нм или менее, 750 нм или менее, 800 нм или менее, 850 нм или менее, 900 нм или менее, 950 нм или менее, 1 мкм или менее, 1.1 мкм или менее, 1.2 мкм или менее, 1.3 мкм или менее, 1.4 мкм или менее, 1.5 мкм или менее, 1.6 мкм или менее, 1.7 мкм или менее, 1.8 мкм или менее, 1.9 мкм или менее, 2 мкм или менее, 5 мкм или менее, 10 мкм или менее, 15 мкм или менее, 20 мкм или менее, 25 мкм или менее, 30 мкм или менее, 40 мкм или менее, 50 мкм, 60 мкм, 70 мкм, 80 мкм, 90 мкм, 100 мкм, 200 мкм, 300 мкм, 400 мкм или 500 мкм, или менее (или число в диапазоне, определяемом и включающем любые два числа выше).

В некоторых вариантах осуществления представленный способ ингибирования фермента ALDH2 включает приведение в контакт фермента ALDH2 с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном

документе, применяют для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции, как описано в данном документе, для применения в ингибировании фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более описанных фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения соединений, как описано в данном документе, в производстве состава, ингибирующего фермент ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения фармацевтической композиции, как описано в данном документе, для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, как описано в данном документе.

Представленные способы пригодны для лечения или предупреждения заболевания или болезненного состояния, связанного с ALDH2. Любое заболевание или болезненное состояние, которые является прямым или косвенным результатом патологической активности или уровня экспрессии ALDH2, может представлять собой предусмотренное заболевание или болезненное состояние. В некоторых вариантах осуществления указанный способ лечения или предупреждения заболевания или болезненного состояния, связанного с ALDH2 у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту, соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления представлены соединения, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью ALDH2 у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения соединений, как описано в данном документе, в производстве состава для лечения или предупреждения заболевания или расстройства, связанно с аберрантной активностью ALDH2 у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в

данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены соединения, как описано в данном документе, применяемые для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции, как описано в данном документе, применяемые для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения соединений, как описано в данном документе, для производства состава для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, как описано в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения фармацевтические композиции, как описано в данном документе для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъект, нуждающийся в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения фармацевтические композиции, как описано в данном документе для лечения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъект, нуждающийся в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлены варианты применения фармацевтические композиции, как описано в данном документе для предупреждения расстройства, связанного с алкоголем, у субъекта или субъект, нуждающийся в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию.

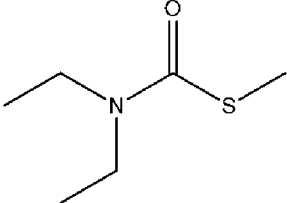
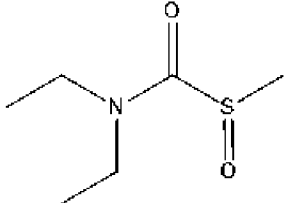
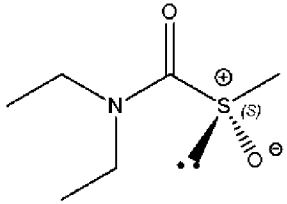
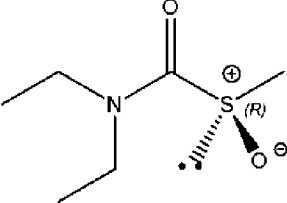
Соединения по настоящему раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого описанного расстройства, связанного с алкоголем, отдельно или в комбинации с медикаментозной терапией.

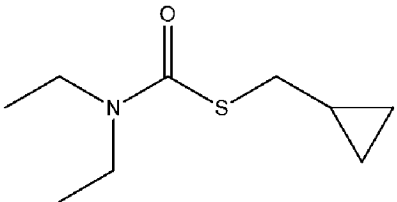
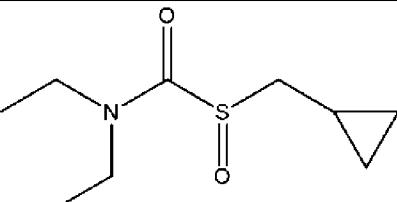
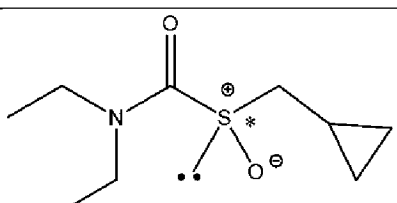
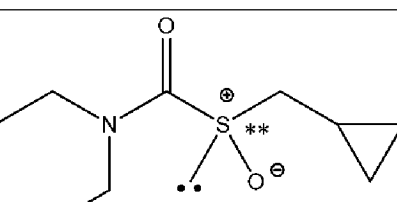
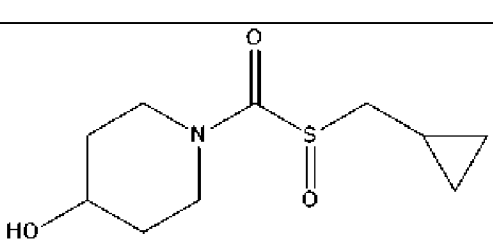
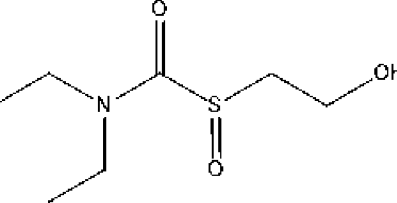
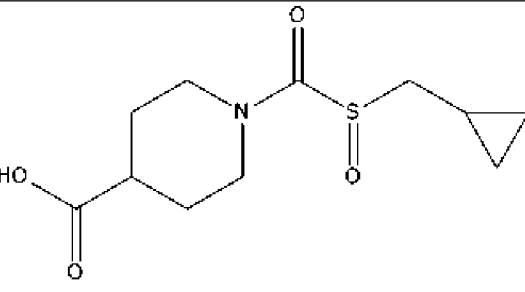
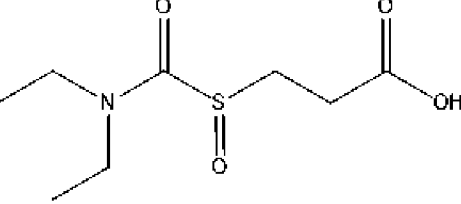
В других аспектах соединения по настоящему раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого описанного расстройства, связанного с алкоголем, отдельно или в комбинации с одним или более других средств.

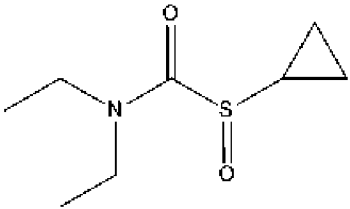
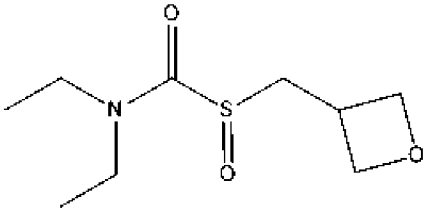
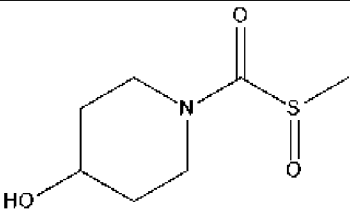
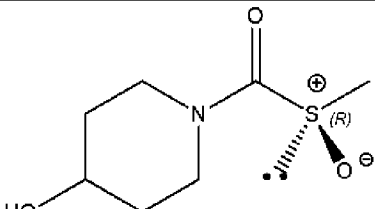
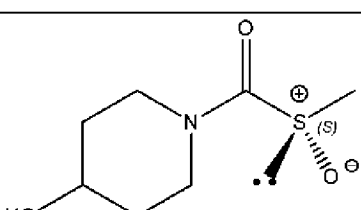
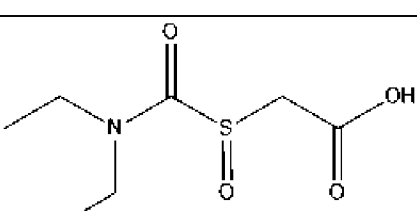
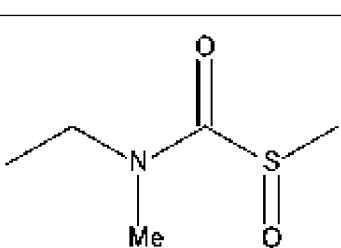
Следующие примеры иллюстрируют без ограничения способы и композиции, описанные в данном документе. Другие подходящие модификации и адаптации множества условий и параметров, обычно встречающихся при терапии, синтезе и других вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, находятся в пределах сущности и объема вариантов осуществления.

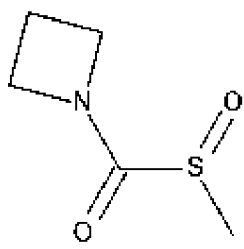
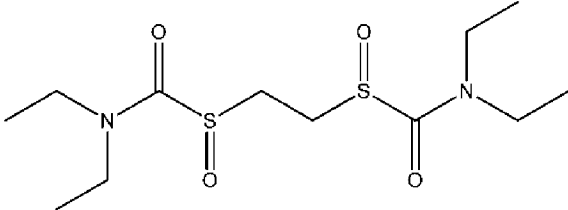
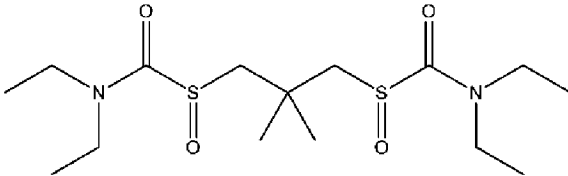
Соединения, предусмотренные в настоящем документе, включают без ограничения примеры от 1-1 до 1-16, 1-2A, 1-2B, 1-4A, 1-4B-, которые были либо проиллюстрированы, либо указаны в таблицах 1.

Таблица 1

Пример	Формула	Название
1-1		S-метил диэтилкарбамотиоат
1-2		N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид
1-2A		(S)-N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (Пик 1)
1-2B		(R)-N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (Пик 2)

1-3		S- (циклопропилметил)диэтилкарбамотиоат
1-4		1- ((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид
1-4A		1- ((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (Пик 1)
1-4B		1- ((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (Пик 2)
1-5		((циклопропилметил)сульфинил)(4-гидроксиперидин-1-ил)метанон
1-6		N, N-диэтил-1-((2-гидроксиэтил)сульфинил)метанамид
1-7		1- (((циклопропилметил)сульфинил)карбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота
1-8		3- ((диэтилкарбамоил)сульфинил)пропановая кислота

1-9		1-(циклопропилсульфинил)- N, N-диэтилметанамид
1-10		N, N-диэтил-1-((оксетан-3- илметил)сульфинил)метанам ид
1-11		(4-гидроксипиперидин-1- ил)(метилсульфинил)метано н
1-11A		(R)-(4-гидроксипиперидин-1- ил)(метилсульфинил)метано н
1-11B		(S)-(4-гидроксипиперидин-1- ил)(метилсульфинил)метано н
1-12		2- ((диэтилкарбамоил)сульфин ил)уксусная кислота
1-13		N-этил-N-метил-1- (метилсульфинил)метанамид

1-14		азетидин-1-ил(метилсульфинил)метанон
1-15		1,1'-(этан-1,2-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)
1-16		1,1'-(2,2-диметилпропан-1,3-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)

Синтез

Соединения по настоящему раскрытию, включая их соли, могут быть получены с использованием известных органических методик синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза.

Реакции получения соединений по настоящему раскрытию можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений по данному изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Реакции можно отслеживать посредством любого подходящего способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно контролировать с использованием спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного

магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая область) или масс-спектрометрия, или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

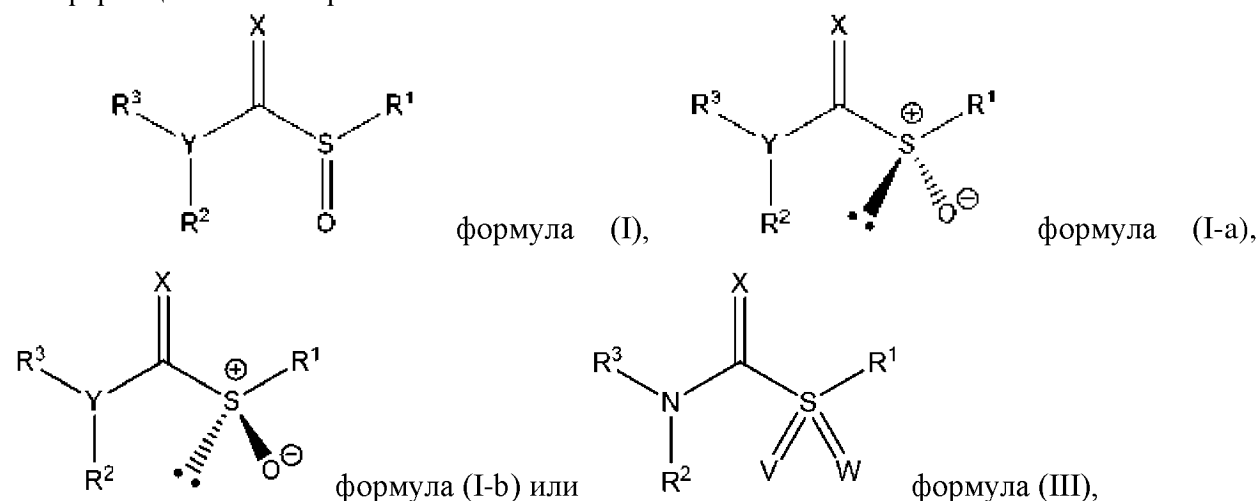
Выражения «температура окружающей среды», «комнатная температура», «КТ» и «комн. темп.» в контексте настоящего документа понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, например, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C .

В настоящем раскрытии также представлены следующие неограничивающие варианты осуществления:

Для более эффективного понимания раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления ниже приведены примеры. Следует понимать, что данные примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие варианты осуществления каким-либо образом.

В некоторых вариантах осуществления представлены следующие варианты осуществления:

1. Соединение формулы (I), формулы (I-a), формулы (I-b) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



где:

X представляет собой O, S или N-R^4 ;

Y представляет собой N или C-R^5 ;

V отсутствует или представляет собой O;

W отсутствует или представляет собой O;

каждый R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NHR^a , C(O)R^a , $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, C(O)OR^a , OC(O)R^a , $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C(O)R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$, $\text{C(=NR}^a\text{)R}^a$, $\text{C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(=NOH)NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(=NCN)NR}^a\text{R}^a$,

$\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S(O)}\text{R}^a$, $\text{S(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S(O)}_2\text{R}^a$, SF_5 , $\text{P(O)}\text{R}^a\text{R}^a$, $\text{P(O)}(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $\text{B(OR}^a)_2$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$;

при этом если R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 представляет собой алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, то R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^b ;

или R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

или если Y представляет собой C-R^5 , R^2 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

или если Y представляет собой C-R^5 , R^3 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^a независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила.

при этом, если R^a представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , NHR^c , OR^c , SR^c , $\text{C(O)}\text{R}^c$, $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C(O)}\text{OR}^c$, $\text{OC(O)}\text{R}^c$, $\text{OC(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C(=NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NOH)}\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NCN)}\text{NR}^c\text{R}^c$, SF_5 , $\text{P(O)}\text{R}^c\text{R}^c$, $\text{P(O)}(\text{OR}^c)(\text{OR}^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)}\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)}(\text{=NR}^c)\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S(O)}\text{R}^c$, $\text{S(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S(O)}_2\text{R}^c$ или $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$;

при этом, если R^b представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, D, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4}

галогеналкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила;

при этом, если R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из галогена, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, SF₅, P(O)R^gR^g, P(O)(OR^g)(OR^g), S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g;

при этом, если R^f представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями Rⁿ;

каждый Rⁿ независимо выбран из C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, галогена, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, SF₅, P(O)R^oR^o, P(O)(OR^o)(OR^o), S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o и S(O)₂NR^oR^o;

каждый R^d независимо выбран из D, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, SF₅, P(O)R^eR^e, P(O)(OR^e)(OR^e), S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e;

при этом, если R^d представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, D, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила,

при этом, если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил,

при этом, если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^p ;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^f$, OR^f , SR^f , $C(O)R^f$, $C(O)NR^fR^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, NHR^f , NR^fR^f , $NR^fC(O)R^f$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $NR^fC(O)OR^f$, $C(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$, $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$, SF_5 , $P(O)R^fR^f$, $P(O)(OR^f)(OR^f)$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^fR^f$, $S(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2NR^fR^f$ и $S(O)_2NR^fR^f$;

каждый R^o или R^f независимо выбран из следующих: H, D, C_{1-10} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил,

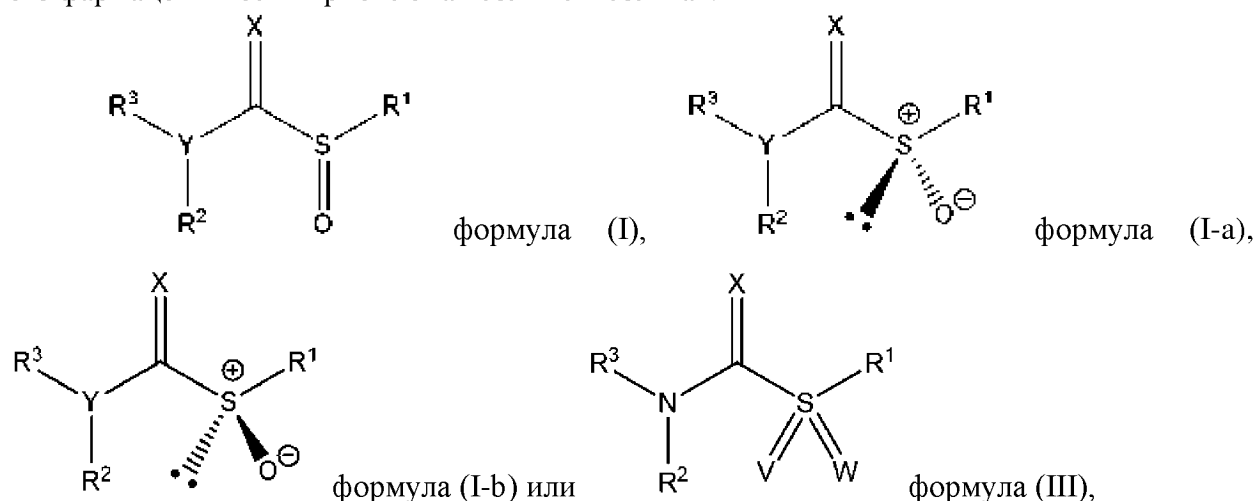
при этом если R^o или R^f представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^f необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из D, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-4} алкилтио, фенил, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $-CONHR^{12}$, $-NHC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-NHSO_2R^{12}$, $-SO_2NHR^{12}$ и $NR^{12}R^{12}$,

при этом, если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и

каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

2. Соединение формулы (I), формулы (I-a), формулы (I-b) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



где:

X представляет собой O, S или N-R⁴;

Y представляет собой N или C-R⁵;

V отсутствует или представляет собой O;

W отсутствует или представляет собой O;

каждый R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

при этом, если R¹, R², R³, R⁴ или R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R¹, R², R³, R⁴ или R⁵ необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или если Y представляет собой C-R⁵, R² и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или, если Y представляет собой C-R⁵, R³ и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R^a независимо выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила;

при этом, если R^a представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый заместитель R^b независимо выбран из связи, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членный гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c;

при этом, если R^b представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, D, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила;

при этом, если R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из галогена, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членной гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, SF₅, P(O)R^gR^g, P(O)(OR^g)(OR^g), S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g;

при этом, если R^f представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями Rⁿ;

каждый Rⁿ независимо выбран C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, галогена, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, SF₅, P(O)R^oR^o, P(O)(OR^o)(OR^o), S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o и S(O)₂NR^oR^o;

каждый R^d независимо выбран из D, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, SF₅, P(O)R^eR^e, P(O)(OR^e)(OR^e), S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e;

при этом, если R^d представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, D, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила,

при этом, если R^e представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R^g независимо выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила,

при этом, если R^g представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкениал, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, SF₅, P(O)R^rR^r, P(O)(OR^r)(OR^r), S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r и S(O)₂NR^rR^r;

каждый R^o или R^r независимо выбран из следующих: H, D, C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5 или 6-членный гетероарил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₄алкенил и C₂₋₄ алкинил,

при этом если R^o или R^r представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5 или 6-членный гетероарил, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из D, OH, CN, -COOH, NH₂, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₄ алкилтио, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, -CONHR¹², -NHC(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -SO₂R¹², -NHSO₂R¹², -SO₂NHR¹² и NR¹²R¹²,

при этом, если R^q представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен следующими: OH, CN, -COOH, NH₂, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и

каждый R¹² независимо представляет собой C₁₋₆ алкил.

3. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой O.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой N.

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой этил.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой этил.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и R^3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 независимо выбранным заместителем R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

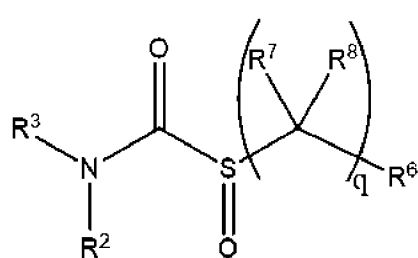
15. Соединение по варианту осуществления 14 или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где R^b представляет собой D, галоген, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, SF_5 , $P(O)R^cR^c$, $P(O)(OR^c)(OR^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ или $S(O)_2NR^cR^c$ и R^c определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

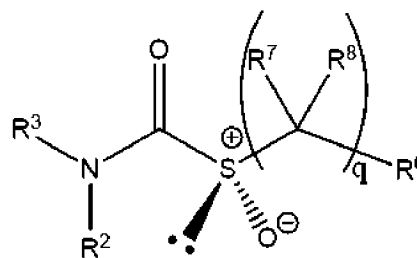
16. Соединение по варианту осуществления 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^c представляет собой H.

17. Соединение по варианту осуществления 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^b представляет собой OH или COOH.

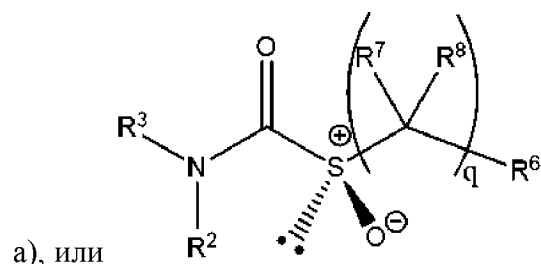
18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет



формулу (II),



формулу (II-



а), или

формулу (II-b), где

q равен 0-6;

каждый R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$;

при этом, если R^6 , R^7 или R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^6 , R^7 или R^8 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимыми заместителями R^b ;

или R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R^a , R^b , R^2 и R^3 определены в любом из пп. 1-17.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой H, или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 представляет собой H.

21. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой H.

22. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

23. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равен 0.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равен 1.

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равен 2.

28. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой H, D, галоген, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, SF_5 , $P(O)R^cR^c$, $P(O)(OR^c)(OR^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$,

$S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ или $S(O)_2NR^cR^c$ и R^c определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

29. Соединение по варианту осуществления 28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^c представляет собой H.

30. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

31. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

32. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или 4-14-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

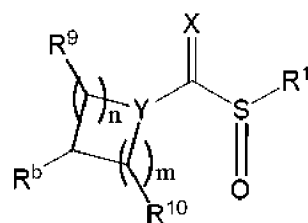
33. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

34. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

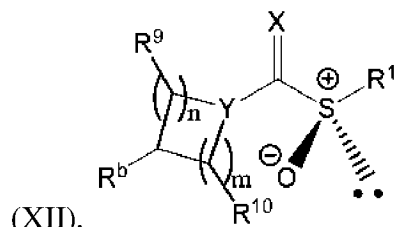
35. Соединение по любому из вариантов осуществления 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_3 циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b определен в любом из вариантов осуществления 1-2.

36. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет

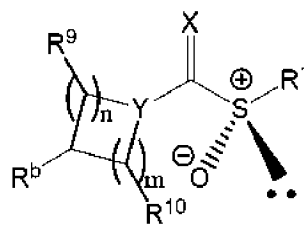


формулу



(XII),

формулу (XII-a) или



формулу (XII-b),

где каждый n и m независимо равны 0-6;

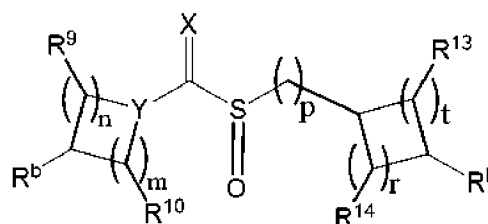
каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a, и

остальные переменные определены в варианте осуществления 1.

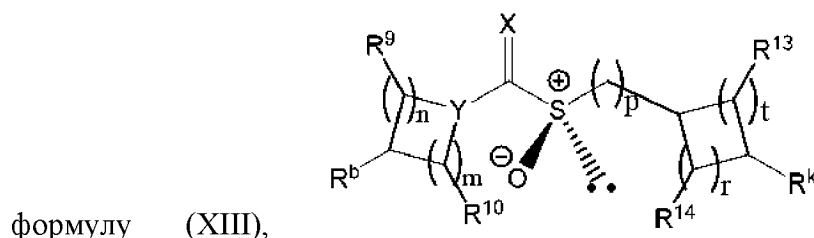
37. Соединение по варианту осуществления 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C₁₋₆ алкил.

38. Соединение по варианту осуществления 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой метил.

39. Соединение по варианту осуществления 36, где соединение или его

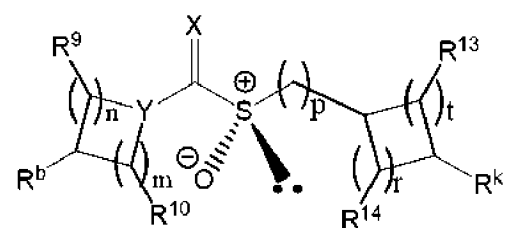


фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет



формулу (XIII),

формулу (XIII-a) или



формулу (XIII-b),

где каждый p , t и g независимо равны 0-6;

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

каждый заместитель R^k независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c;

при этом, если R^k представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ; и

остальные переменные определены в варианте осуществления 1.

40. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой O.

41. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-40 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой N.

42. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где g и t вместе составляют 2.

43. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где g и t вместе составляют 1.

44. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^k представляет собой H.

45. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равен 0.

46. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равен 1.

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-46 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой H.

48. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-47 или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{10} представляет собой H.

49. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-48 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n и m вместе составляют 4.

50. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n и m вместе составляют 3.

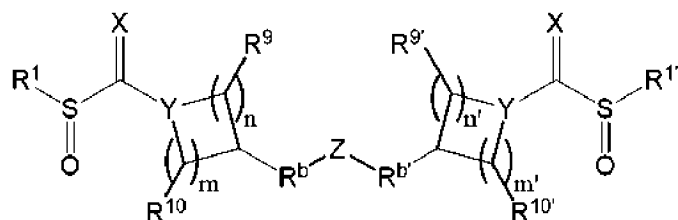
51. Соединение по любому из вариантов осуществления 36-50 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n и m вместе составляют 2.

52. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{13} представляет собой H.

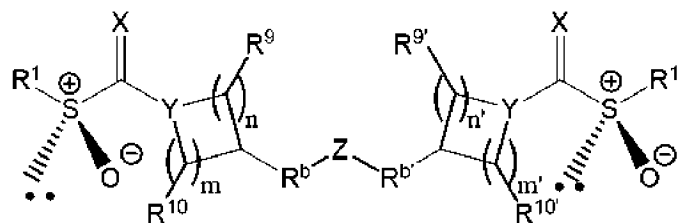
53. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-52 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{14} представляет собой H.

54. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-53 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^b представляет собой H.

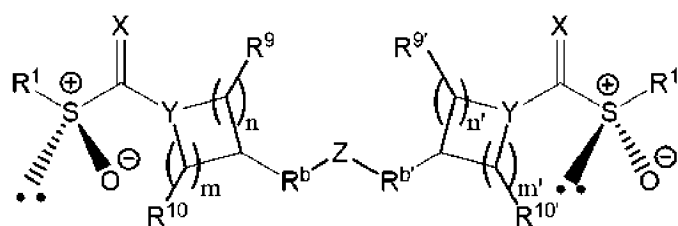
55. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет



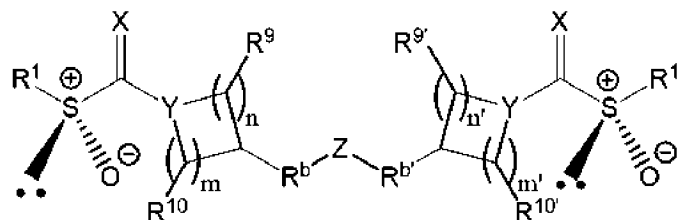
формулу (IV),



формулу (V),



формулу (VI) или



формулу (VII),

где:

каждый из n , m , n' и m' независимо равны 0-6;

Z представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный

гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)O(CH₂)_vCH₂O(O)C-, -OC(O)CH=CH(O)CO-, -OC(O)N(H)CH₂(CH₂)_vCH₂N(H)(O)CO-, OC(O)N(CH₃)(CH₂)_vCH₂N(CH₃)(O)CO-, -OC(O)N(CH₃)CH₂(CH₂)_vCH₂N(CH₃)(O)CO-, -C(O)O-, -C(S)-, -OC(S)-, -OC(S)O-, -C(O)O-, -C(=NR^a)-, -S-, -S-S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R^a)₂-, -N(R^a)-, -S(O)(R^a)-, -S(O)N(R^a)-, -P(O)(R^a)-, -P(O)(OR^a)-, и -B(OR^a)-, и -S(O)₂N(R^a)-;

v равен 0-10;

каждый R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'} и R^{1'} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

каждый заместитель R^{b'} независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c;

при этом, если R^{b'} представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d; и

остальные переменные определены в варианте осуществления 1.

56. Соединение по варианту осуществления 55 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n и m вместе составляют 4.

57. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-56 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n' и m' вместе составляют 4.

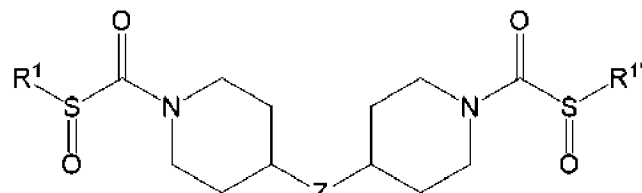
58. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁹ и R^{9'} являются одинаковыми.

59. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-58 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R¹⁰ и R^{10'} являются одинаковыми.

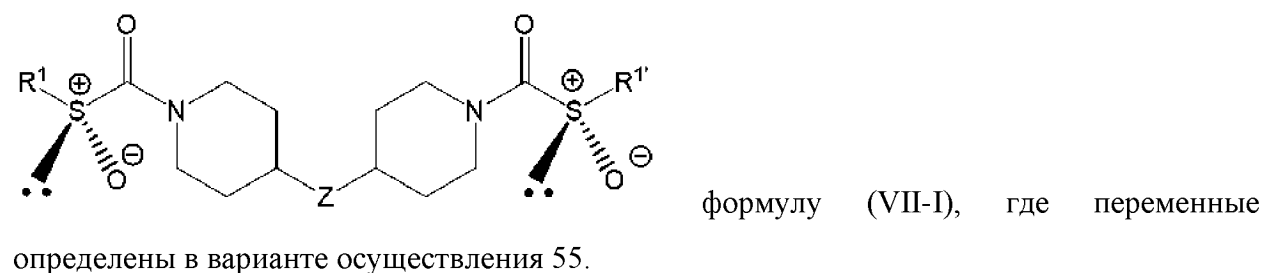
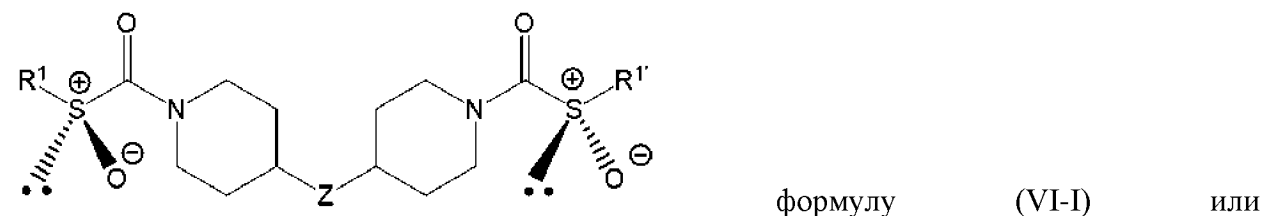
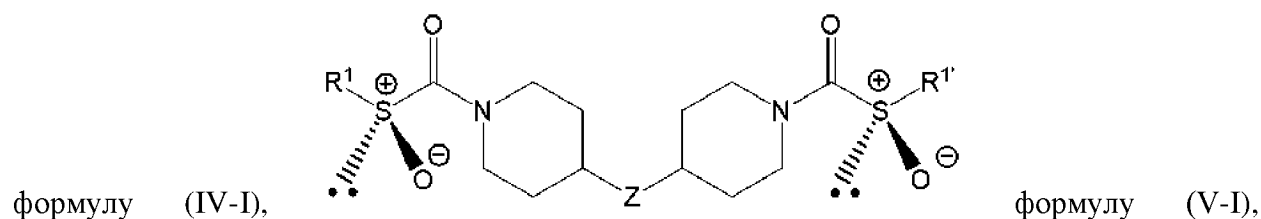
60. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-59 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁹, R^{9'}, R¹⁰ и R^{10'} представляют собой

Н.

61. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-60 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение или его фармацевтически



приемлемая соль или сольват, имеет

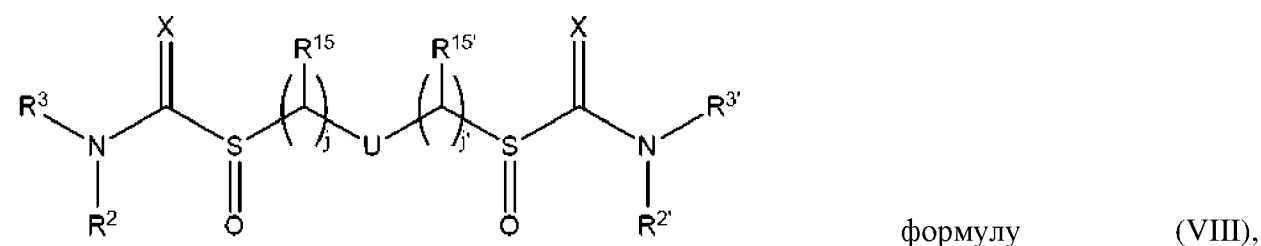


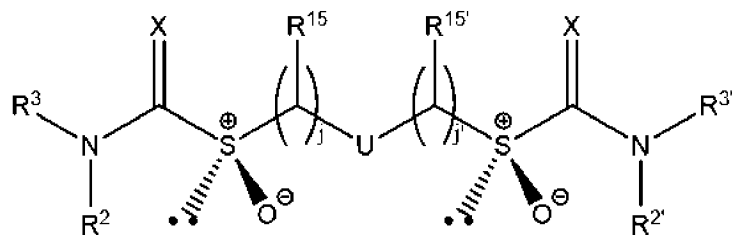
62. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-61 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 и $R^{1'}$ являются одинаковыми.

63. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-62 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 и $R^{1'}$ представляют собой циклопропилметил.

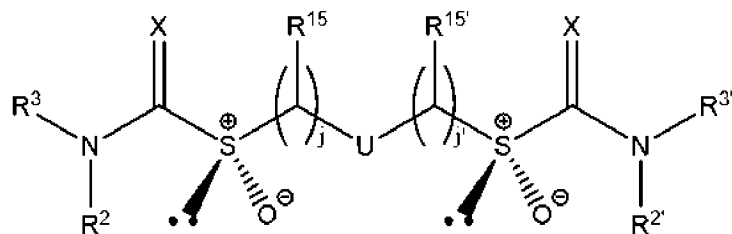
64. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-63 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CO}-$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CO}-$.

65. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет

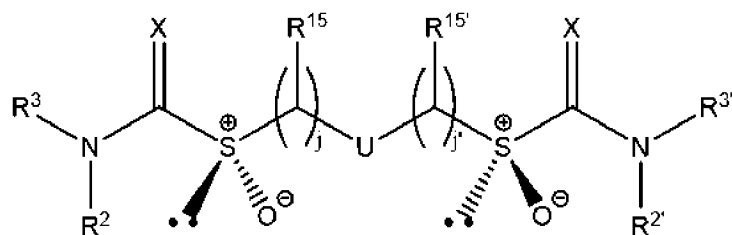




формулу (IX),



формулу (X), или



формулу (XI),

где:

каждый из j и j' независимо равны 0-10;

U представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)O(CH_2)_wCH_2O(O)C-$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_wCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-OC(O)N(CH_3)CH_2(CH_2)_wCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-OC(S)-$, $-OC(S)O-$, $-C(O)O-$, $-C(=NR^a)-$, $-S-$, $-S-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)(R^a)-$, $-S(O)N(R^a)-$, $-P(O)(R^a)-$, $-P(O)(OR^a)-$, и $-B(OR^a)-$, и $-S(O)_2N(R^a)-$;

w равен 0-10;

каждый R^2 , R^3 , R^{15} и $R^{15'}$ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$; и

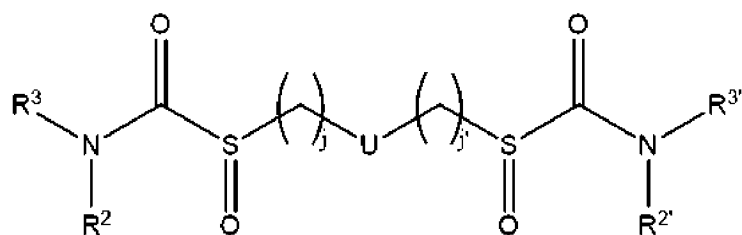
остальные переменные определены в варианте осуществления 1.

66. Соединение по варианту осуществления 65 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{15} и $R^{15'}$ являются одинаковыми.

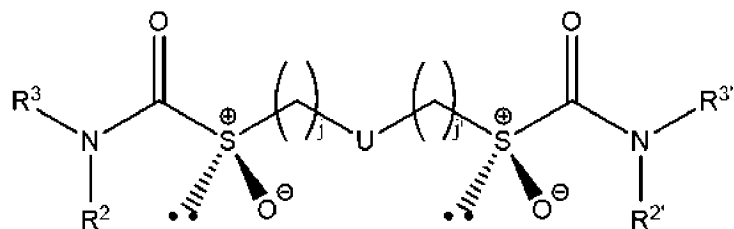
67. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-66 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{15} и $R^{15'}$ представляют собой H.

68. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-67, где соединение или

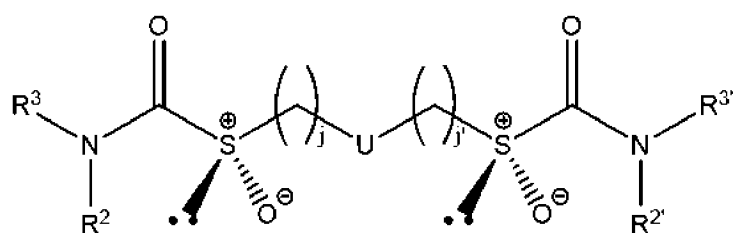
его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет



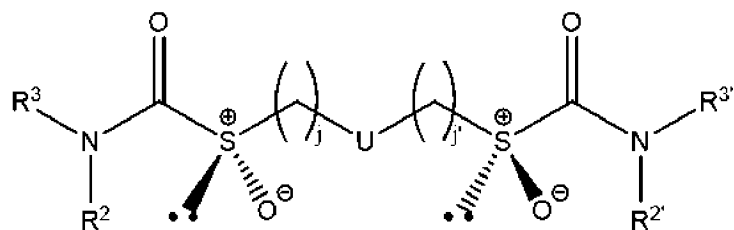
формулу (VIII),



формулу (IX),



формулу (X) или



формулу (XI),

где

69. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и $R^{2'}$ являются одинаковыми.

70. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-69 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и $R^{2'}$ представляют собой этил.

71. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-70 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 и $R^{3'}$ являются одинаковыми.

72. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-71 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 и $R^{3'}$ представляют собой этил.

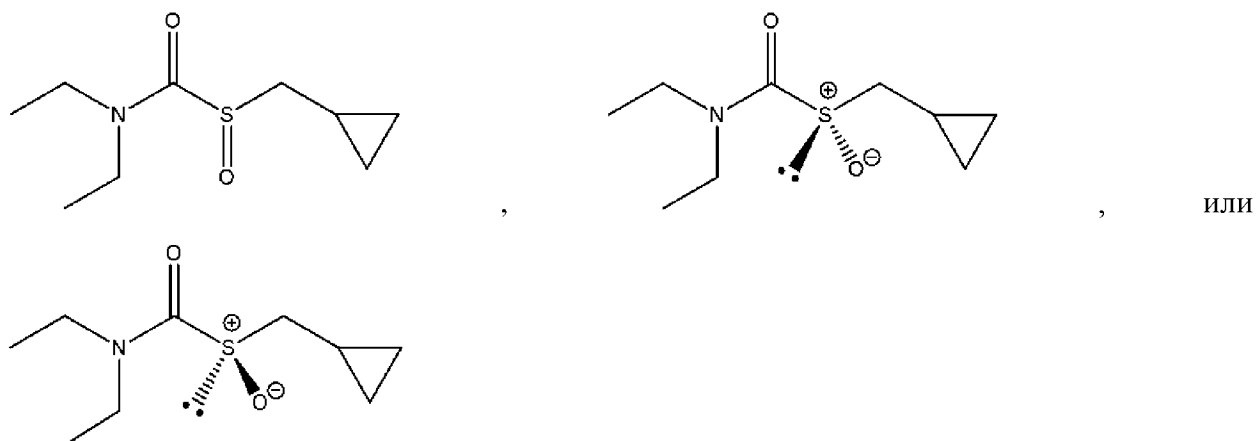
73. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-72 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где j и j' являются одинаковыми.

74. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-73 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где j и j' равны 2.

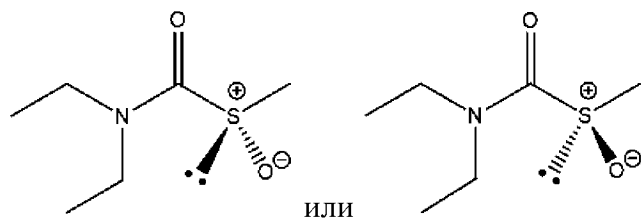
75. Соединение по любому из вариантов осуществления 65-74 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где U представляет собой $-OC(O)O-$, $-C(O)OCH_2CH_2O(O)C-$, $-OC(O)CH=CH(O)CO-$, $-OC(O)N(H)CH_2CH_2N(H)(O)CO-$, $-OC(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)(O)CO-$ или $-OC(O)N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)(O)CO-$.

76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его

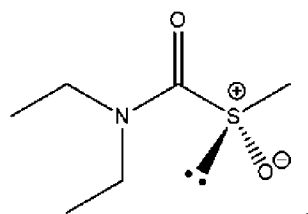
фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



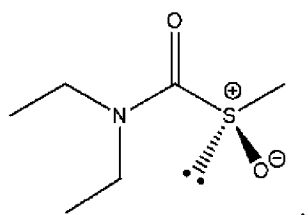
77. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



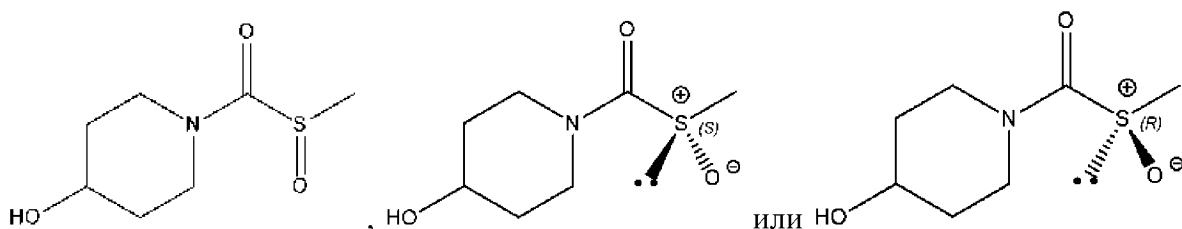
78. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



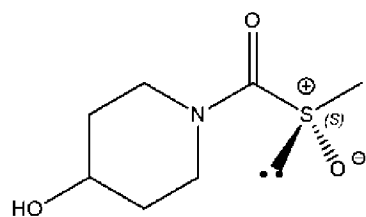
79. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



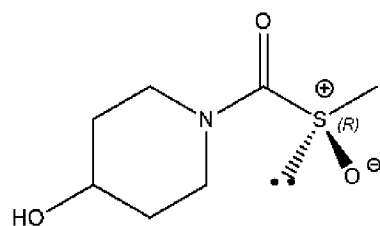
80. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



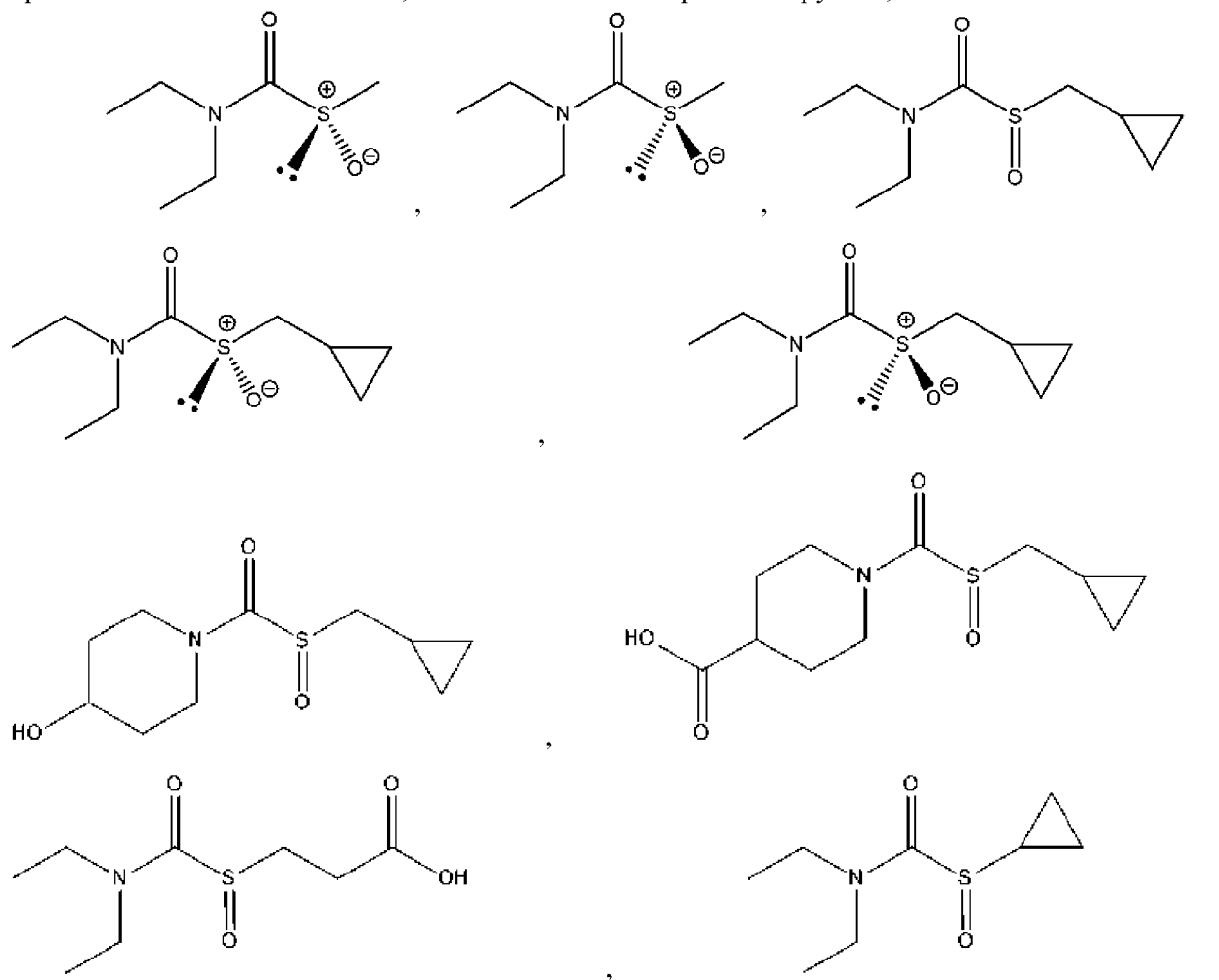
81. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу

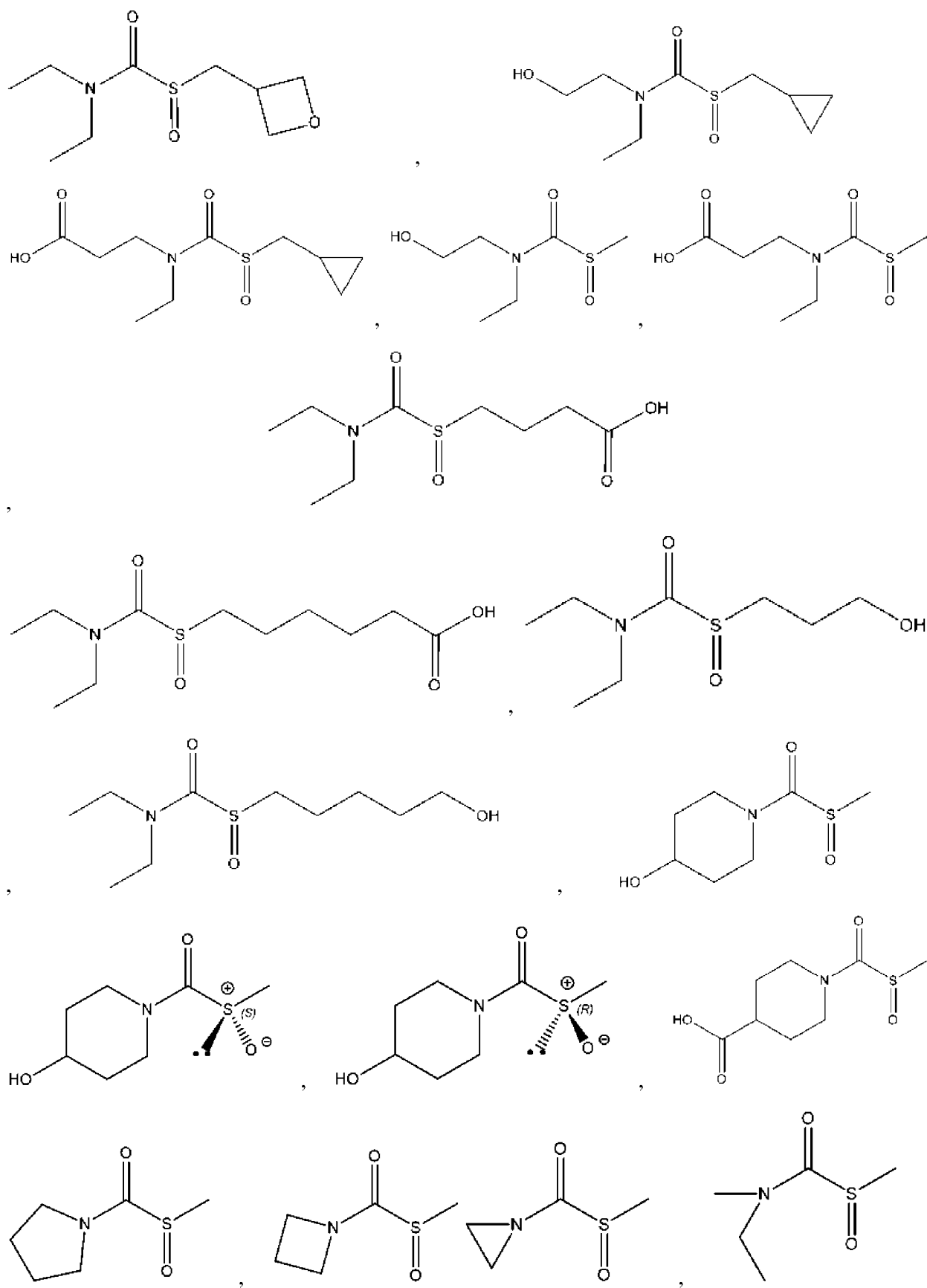


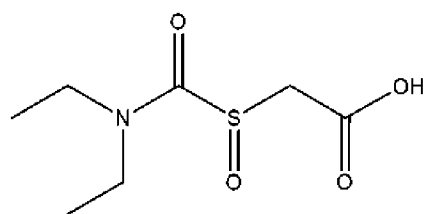
82. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение имеет формулу



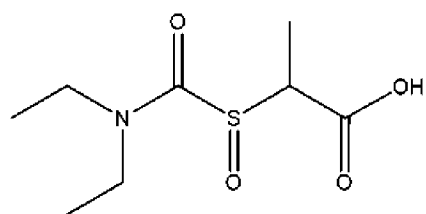
83. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение выбрано из группы, включающей



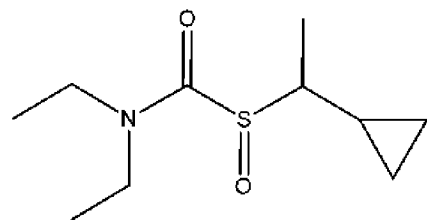




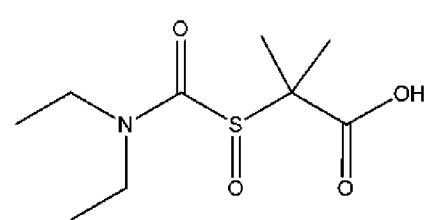
,



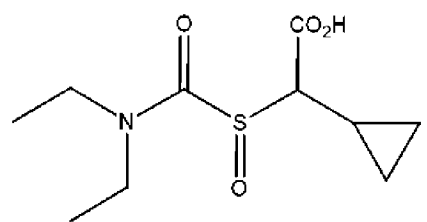
,



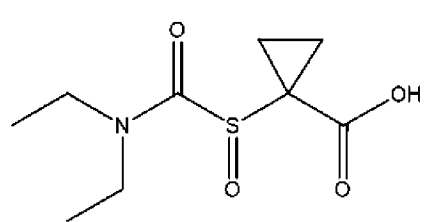
,



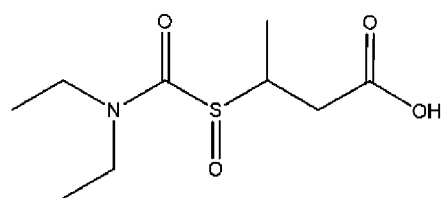
,



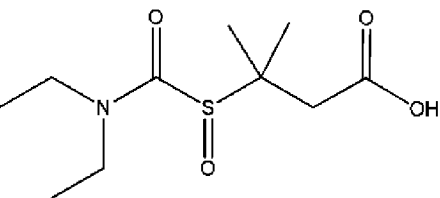
,



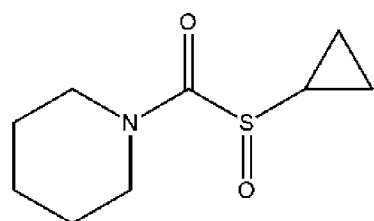
,



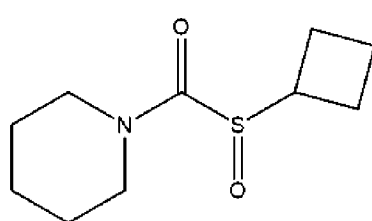
,



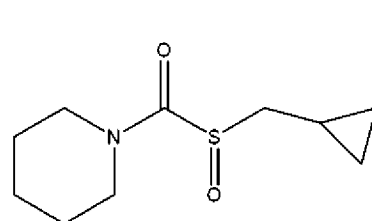
,



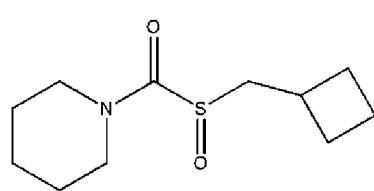
,



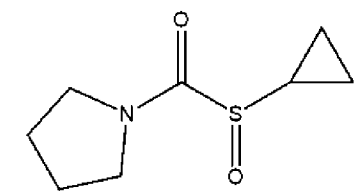
,



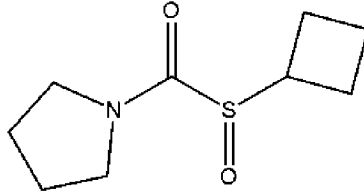
,



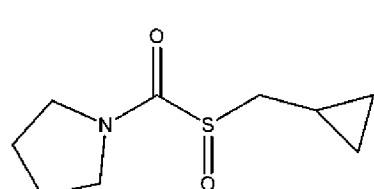
,



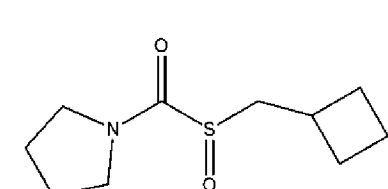
,



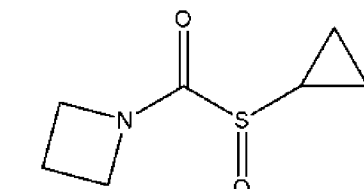
,



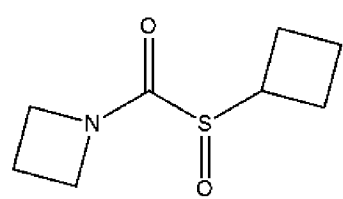
,



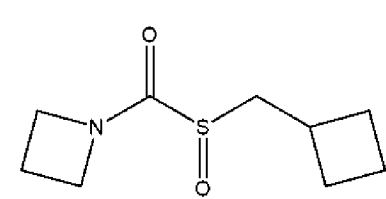
,



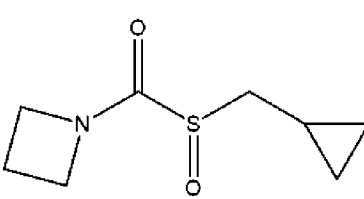
,



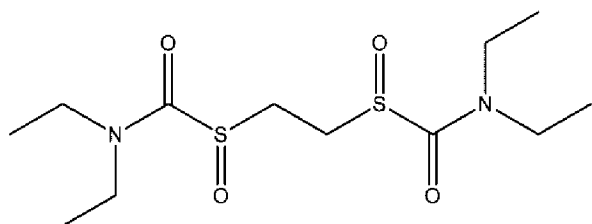
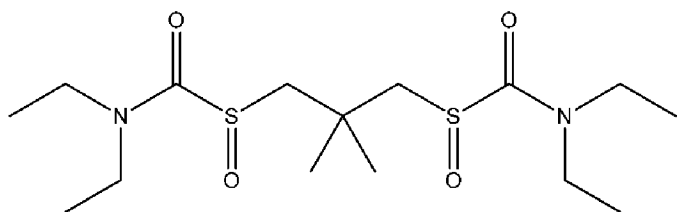
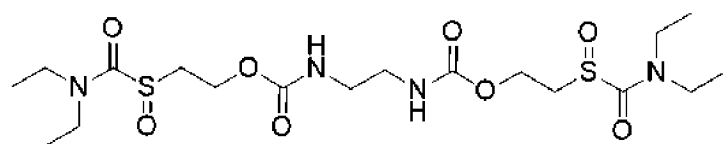
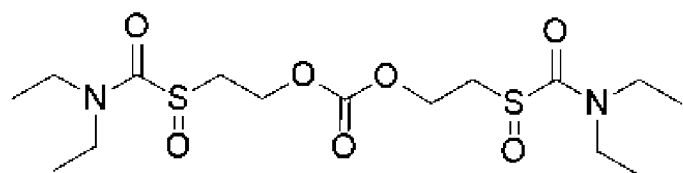
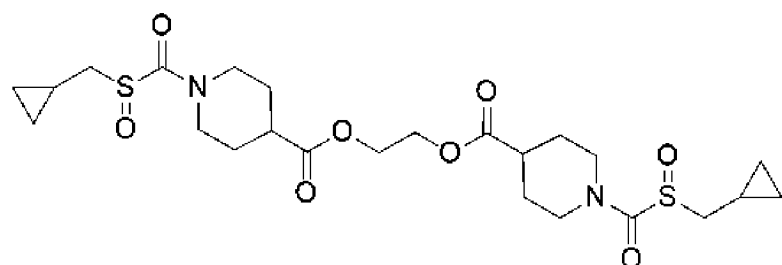
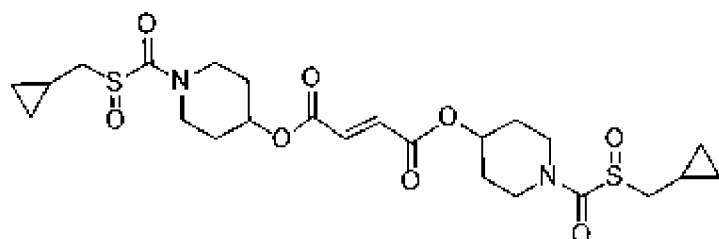
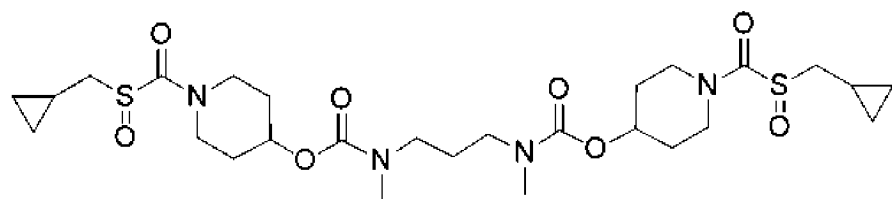
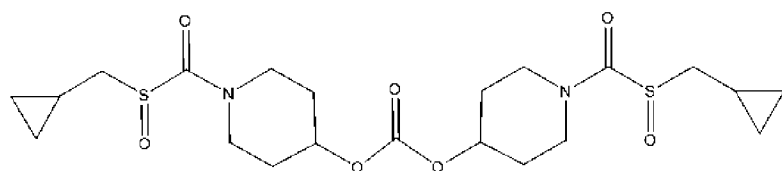
,

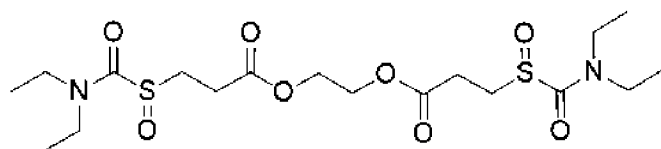


,



,





84. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

85. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, которая содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 90% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

86. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, которая содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 95% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

87. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, которая содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 98% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

88. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, которая содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 99% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

89. Способ ингибирования фермента ALDH2, включающий приведение фермента ALDH2 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 79-83.

90. Способ лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

91. Способ по варианту осуществления 90, в котором расстройство, связанное с алкоголем представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию.

92. Способ лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

93. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-83 для применения в ингибировании фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-

83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

94. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-88 для применения в ингибировании фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

95. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 для производства состава, ингибирующего фермент ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

96. Применение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88 для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

97. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-83 для применения в лечении или предупреждении расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

98. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-88 для применения в лечении или предупреждении расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

99. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 в производстве состава для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

100. Применение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88 для лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

101. Применение по любому из вариантов осуществления 93-100, в котором расстройство, связанное с алкоголем, представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя,

злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любую их комбинацию.

102. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-83 для применения в лечении или предупреждении расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

103. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-88 для применения в лечении или предупреждении расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

104. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 в производстве состава для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

105. Применение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88 для лечения или предупреждения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

106. Способ снижения количества алкоголя, потребляемого субъектом, страдающим, диагностированным или подозреваемым в наличии расстройства, связанного с употреблением алкоголя, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

107. Способ снижения пристрастия к алкоголю у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, при этом способ включает введение субъекту, соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

108. Способ по варианту осуществления 107, в котором пристрастие измеряют с использованием Визуальной аналоговой шкалы пристрастия.

109. Способ по вариантам осуществления 107 или 108, в котором у субъекта наблюдается снижение по шкале пристрастия через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недель лечения фармацевтической композицией.

110. Способ по варианту осуществления 109, в котором снижение по Визуальной аналоговой шкале пристрастия составляет около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов.

111. Способ повышения процента дней без тяжелых запоев для субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-83 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 84-88.

112. Способ по варианту осуществления 111, где процент дней без тяжелых запоев повышается по меньшей мере или на около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 или 300%.

Следующие примеры иллюстрируют без ограничения композиции, способы их получения и способы их применения, описанные в данном документе. Другие подходящие модификации и адаптации множества условий и параметров, обычно встречающихся при терапии, синтезе и других вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, находятся в пределах сущности и объема вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Соединения по настоящему раскрытию может быть получено с использованием многочисленных реакций получения, известных в литературе. Схемы, приведенные ниже, обеспечивают общее руководство в связи с получением соединений, представленных в настоящем документе. Специалисту в данной области должно быть понятно, что препараты, показанные на схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений. Примеры способов синтеза для получения соединений представлены на схемах ниже.

Примеры

Пример 1: синтез соединений

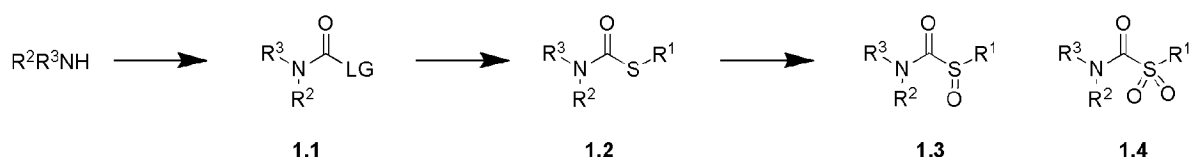
Общие схемы:

Соединения формул, как описано в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемами 1, 2, 3, 4 с использованием материалов, описанных в них.

В одном варианте осуществления соединения формул (I), (III), (XII) и (XIII) могут быть синтезированы в соответствии с описанием на схеме 1. Соединения 1.2, 1.3 и 1.4 (схема 1) могут быть получены посредством промежуточного соединения 1.1, где уходящая группа (LG) может представлять собой, без ограничения, хлорид, имидазол, необязательно замещенный фенилокси или т.п. Промежуточное соединение 1.1 может быть получено реакцией аминов с фосгеном, трифосгеном, карбонилимидазолом, фенилхлорформиатом, 4-нитрофенилхлорформиатом или т.п. Карбамотиолат 1.2 может быть получен посредством реакции промежуточного соединения 1.1 с тиолом в основных условиях, например, без ограничения, с водным основанием, таким как, без ограничения, гидроксид натрия, гидроксид калия или т.п., в растворителях, таких как, без ограничения,

THF, диоксан или т.п., при температуре окружающей среды или при нагревании в присутствии катализатора фазового переноса, такого как, без ограничения, тетрагексиламмония хлорид, тетрабутиламмония йодид или т.п. В качестве альтернативы, реакцию можно осуществлять с использованием органических оснований, таких как, без ограничения, триэтиламин, DBU, DBN или т.п. в растворителях, таких как без ограничения THF, диоксан или т.п. при температуре окружающей среды или при нагревании. Окисление соединения 1.2 может обеспечивать соединение 1.3 в виде тиолкарбаматсульфоксида и соединение 1.4 в виде тиолкарбаматсульфона. Его можно осуществлять с использованием окисляющих средств, таких как, без ограничения, *мета*-хлорпероксибензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутил гидропероксид (TBHP) в присутствии металлического катализатора, такого как железа(III) хлорид, $\text{VO}(\text{acac})_2$, с подходящими лигандами и известными в данной области, и при температуре, такой как без ограничения -20°C , КТ или при нагревании. Переменные на схеме 1 определены в вариантах осуществления, как описано в данном документе

Схема 1

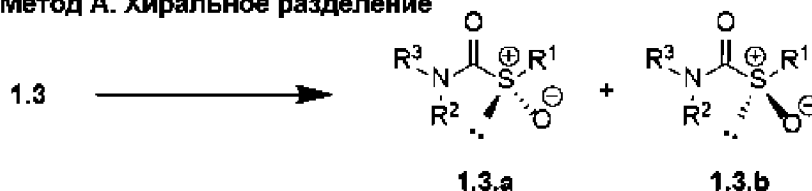


В другом варианте осуществления соединения формул (I-a), (III-a), (XII-a), (XIII-a), (I-b), (III-b), (XII-b) и (XIII-b) могут быть синтезированы в соответствии с описанием на схеме 2. Производные хиральных соединений 1.3.a и 1.3.b в виде тиолкарбаматсульфоксидов могут быть получены из соединений 1.2 или 1.3 с использованием способов, известных в данной области без ограничения описанием на схеме 2. Соединения 1.3.a и 1.3.b могут быть получены посредством разделения модифицированных и немодифицированных энантиомеров и диастереоизомеров в условиях газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральной подложке, такой как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. В другом варианте осуществления соединения 1.3 могут объединяться с агентом L1 посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия с образованием соединений формулы 1.4.a, которые селективно могут образовывать при высвобождении агента L1 отдельные энантиомеры или диастереоизомеры формулы 1.3.a. В другом варианте осуществления производные хиральных тиолкарбаматсульфоксидов соединений 1.3.a и 1.3.b могут быть получены посредством асимметричного окисления с использованием хиральных реагентов или посредством ферментативного окисления, известного специалистам в данной области. Существует множество хиральных реагентов и хиральных лигандов, например, основанных на BINOL, салане, порфирине, RuBOX и т.п., и асимметричное окисление может быть проведено специалистами в данной области без ограничения перечисленными

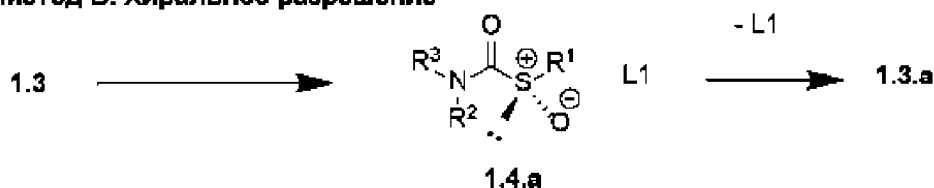
выше реагентами. Асимметричное окисление соединения 1.2 можно проводить с использованием таких условий, как изопропоксид титана(IV), хиральные лиганды, такие как диэтил-D-тарtrat, диэтил-L-тарtrat (Henri B. Kagan, Phosphorus и Sulfur, 1986, 27, 127-132) или т.п. и окислители, такие как ТВНР или т.п. и при температуре - 40 °С, - 20°С или КТ. Асимметричное окисление 1,2 можно проводить в присутствии хиральных кислот Бренстеда, таких как катализаторы имидодифосфорной кислоты (Saihu Liao, et al., JACS, 2012, 134, 10765-10768) с окислителями, такими как пероксидоноситель и при КТ. Асимметричное окисление 1.2 может также осуществляться при катализируемом металлом окислении, таком как Fe(salan) комплексы (Hiromichi Egami, Tsutomu Katsuki, JACS, 2007, 129, 8940-8941) с окислителями, такими как пероксидное покрытие и при КТ. Каждая из ссылок, описанных в данном документе, полностью включена посредством ссылки. Переменные на схеме 2 определены в вариантах осуществления, как описано в данном документе

Схема 2

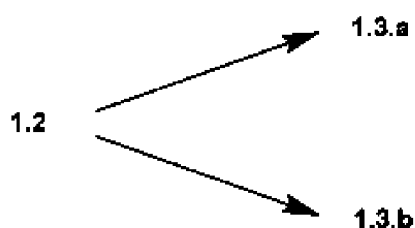
Метод А. Хиральное разделение



Метод В. Хиральное разрешение



Метод С. Асимметричное окисление



В другом варианте осуществления соединения формулы (IV)-(XI) могут быть синтезированы путем соединения соединений формул (I), (III), (XII), (XIII), (I-a), (III-a), (XII-a), (XIII-a), (I-b), (III-b), (XII-b) и (XIII-b) посредством линкеров с функциональными группами, такими как, без ограничения, сложные эфиры, карбонаты или карбаматы или т.п. (схема 3 и схема 4). Соединения 3.1, 3.3, 4.1 и 4.3 могут быть получены по вышеуказанным схемам с защитными группами или без них специалистами в данной области. Соединения 3.2 и 4.2 могут быть получены посредством этерификации кислот соединений 3.1 и 4.1, соответственно, с диолами в условиях, таких как без указания DCC, EDC, PyBOP и т.п., а также в отсутствие или в присутствии основания, таких как без

ограничения DMAP, TEA или т.п. и в растворителях, таких как DCM, THF, DMF или т.п. Карбонаты соединений 3.4 и 4.4 могут быть получены из спиртов соединений 3.3 и 4.3, соответственно, с фосгеном, трифосгеном, карбонилдиимидазолом (CDI) или т.п. и в присутствии таких оснований, как без ограничения TEA, пиридин или т.п. и в растворителях, таких как, без ограничения, DCM, THF или т.п. Сложные эфиры соединений 3.5 и 4.5 могут быть получены посредством эстерификации спиртов соединений 3.3 и 4.3, соответственно, с дикислотами в таких условиях, как DCC, EDC, PyBOP и т.п., а также в отсутствие или в присутствии основания, такого как без ограничения DMAP, TEA, или т.п. и в растворителях, таких как без ограничения DCM, THF, DMF или т.п. Карбаматы соединений 3.6 и 4.6 могут быть получены посредством эстерификации спиртов соединений 3.3 и 4.3, соответственно, с бис-хлорформатами, бис-*p*-нитрофенилкарбаматами или т.п. и в отсутствие или присутствии основания, такого как, без ограничения, TEA, пиридин или т.п. и в растворителях, таких как, без ограничения, DCM, THF, DMF или т.п. В другом варианте осуществления вышеуказанные химические реакции можно использовать с соединениями, содержащими хиральные центры, для получения энантиомеров или диастереоизомеров. В другом варианте осуществления карбонаты, бис-эфиры, бис-карбаматы могут быть синтезированы в виде бис-карбамотиолатов, которые при окислении с хиральными средствами или без них обеспечивают бис-сульфоксиды соединений 3.2, 3.4, 3.5, 3.6, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, как показано на схеме 3 и схеме 4. Переменные на схеме 3 и схеме 4 определены в данном документе и в вариантах осуществления, как описано в данном документе

схеме 3

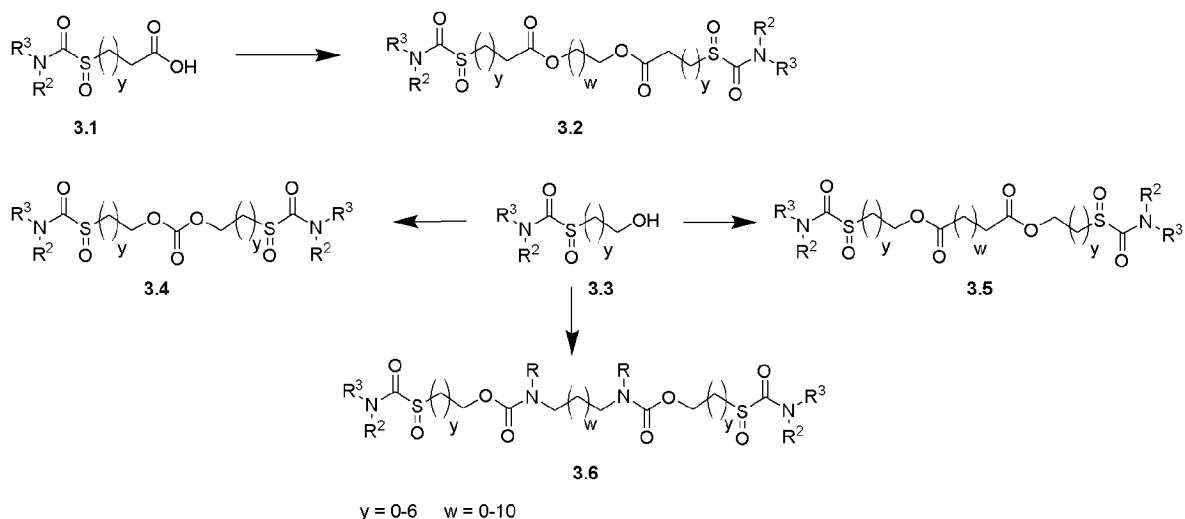
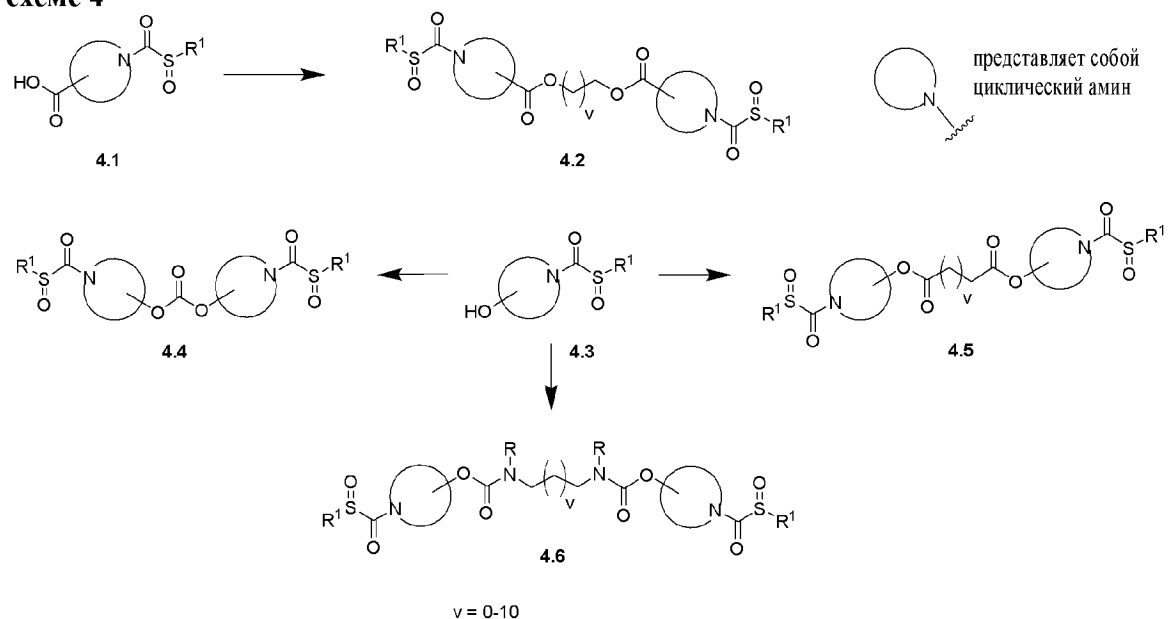


схема 4



Кроме того, указанные химические соединения могут содержать один или более хиральных центров, и такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е., в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей, обогащенных стереоизомерами. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего описания, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области. В качестве альтернативы, рацемические смеси таких соединений можно разделить с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих средств и т.п.

Выделение и очистка химических соединений и промежуточных соединений, описанных в прототипе документа, могут быть осуществлены, при необходимости, с использованием любой подходящей процедуры разделения или очистки, такой как без ограничения, например, фильтрации, экстракции, кристаллизации, колоночной хроматографии, тонкослойной хроматографии или толстослойной хроматографии или комбинации данных процедур. Конкретные иллюстрации подходящих процедур разделения и выделения могут быть получены со ссылкой на приведенные ниже примеры. Тем не менее, также могут быть использованы другие эквивалентные процедуры разделения или выделения.

При желании (R)- и (S)-изомеры могут быть разделены посредством способов, известными специалистам в данной области, например, посредством образования диастереоизомерных соли или комплексов, которые можно разделить, например, посредством кристаллизации; посредством образования диастереоизомерных производных, которые могут быть разделены, например, посредством кристаллизации, газожидкостной или жидкостной хроматографии; селективной реакции одного

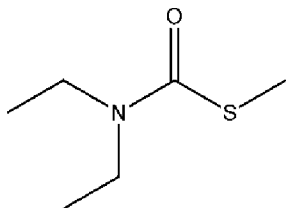
энантиомера с реагентом, специфичным для энантиомера, например ферментативного окисления или восстановления, с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. В качестве альтернативы, конкретный энантиомер может быть синтезирован посредством асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или посредством превращения одного энантиомера в другой путем асимметрического превращения.

Примеры, раскрытые в настоящем документе, приведены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия. Это никоим образом не означает ограничение сферы применения соединений, описанных в данном документе. Было определено, что содержащиеся дополнительные примеры, , имеют показанную конфигурацию посредством спектроскопических способов, хорошо известных специалистам в данной области, включая без ограничения способы 1D и 2D ЯМР, колебательный круговой дихроизм и рентгеновскую кристаллографию.

Описание оборудования

Спектры ^1H ЯМР были записаны на спектрометре Varian. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (ppm, δ -единицы). Константы связи указаны в единицах герц (Гц). Модели расщепления описывают кажущуюся кратность и обозначаются как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), m (мультиплет), br (широкий). Аналитические ВЭЖХ записывали на ВЭЖХ Agilent серий 1100 или 1260, оснащенных детекторами DAD и VWD. ЖХ-МС регистрировали на ВЭЖХ Agilent серии 1100, подключенном к спектрометру Waters Micromass. ИК-спектры регистрировали на приборе Thermo Nicolet 380 с использованием солевой пластины KBr. Оптическое вращение осуществляли на поляриметре JASCO P1010 с ячейкой 100 мм.

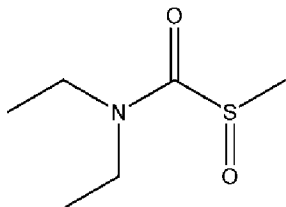
Пример 1-1: N, N-диэтил-1-(метилсульфид)метанамид



К раствору 200 г 21 мас.% водного раствора метантиолата натрия (599 ммоль) добавляли раствор N, N-диэтилкарбамоилхлорида (68,3 мл, 539 ммоль) в THF (600 мл), а затем 4,7 г (2 мол.%) тетрагексиламмония хлорида. Двухфазную смесь быстро перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в атмосфере азота, улавливая избыток сульфидных газов ловушкой для хлорной извести. После кипячения с обратным холодильником в течение 3 ч. раствор охлаждали до комнатной температуры. Двухфазную реакционную смесь экстрагировали 1 л диэтилового эфира, органическую фазу промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. После

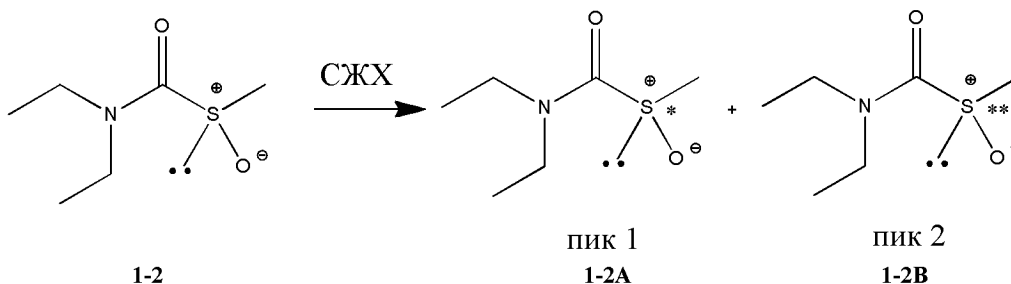
выпаривания при пониженном давлении неочищенное масло подвергали хроматографии (силикагель Sorbtech 60; дихлорметан) с получением N, N-диэтил-1-(метилсульфид)метанамида, **пример 1-1**, в виде светло-желтого масла. (76,8 г; 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,36 (br s, 4H, 2 x CH_2), 2,30 (s, 3H, SCH_3), 1,15 (br s, 6H, 2 x CH_3).

Пример 1-2: N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (1-2)



К раствору N, N-диэтил-1-(метилсульфид)метанамида (26,7 г; 181,6 ммоль) в 1 л дихлорметана, охлажденному до -15°C , по каплям добавляли раствор 77% м-хлорпербензойной кислоты (36,6 г; 163,4 ммоль) со скоростью, поддерживающей температуру реакционной смеси не выше -10°C в ходе добавления. После завершения добавления реакцию снова охлаждали до -15°C , и осадок м-хлорбензойной кислоты удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали досуха, а неочищенный продукт подвергали хроматографии (силикагель; метил-трет-бутиловый эфир) с последующей второй хроматографией (силикагель; 10% MeOH в МТБЕ) с получением N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамида, **пример 1-2**, в виде светло-желтого масла (23,8 г; 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,63-3,53 (m, 2H, CH_2), 3,51-3,42 (m, 2H, CH_2), 2,76 (s, 3H, SCH_3), 1,28 (t, 3H, $J=7,00$ Гц, CH_3), 1,17 (t, 3H, $J=7,20$ Гц, CH_3); ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl_3): δ 168,0 (CO), 42,8 (CH_2), 41,0 (CH_2), 37,4 (SCH_3), 14,5 (CH_3), 12,5 (CH_3); ВЭЖХ-МС: масса/энергия 186,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

Примеры 1-2А и 1-2В: энантиомер (-)-N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (1-2А) (пик 1) и энантиомер (+)-N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (1-2В) (пик 2)



Рацемический N, N-диэтил-1-(метилсульфинил)метанамид (~850 мг) (1-2) разделяли с использованием хиральных условий СЖХ с получением 2 энантиомеров, **примеры 1-2А: (-)-энантиомера (пик 1)** (331 мг, >97% ee, RT 4,88 мин, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11,8^\circ$ ($c=0,0049$ г/мл, CHCl_3)) и **примеры 1-2В: (+)-энантиомер (пик 2)** (369 мг, >97% ee, RT 5,27 мин, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +8,6^\circ$ ($c=0,0056$ г/мл, CHCl_3)).

Условия препаративной СЖХ:

CHIRALPAK[®] AD-H 2 x (3×25 см)

10% метанол (0,05% муравьиная кислота)/CO₂, 100 бар

80 мл/мин. (поток подпитки 100% MeOH, 5 мл/мин.), 220 нм

Объем впрыска: 0,5 мл, 20 мг/мл в изопропанол

Условия аналитической СЖХ:

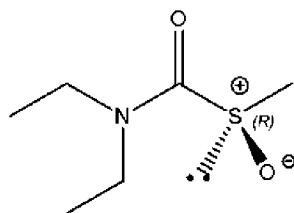
CHIRALPAK[®] AD-H (25×0,46 см)

10% метанол/CO₂, 100 бар

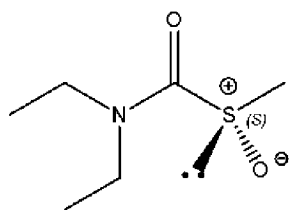
2,0 мл/мин., 220 нм

Определение абсолютных конфигураций примеров 1-2A и 1-2B

Было определено, что абсолютная конфигурация примера 1-2B имеет



представленную формулу , где хиральность серы равна (R) на основе анализа колебательного кругового дихроизма (VCD).. Следовательно, было определено, что абсолютная конфигурация примера 1-2A имеет представленную формулу



на основе анализа перекрывающегося колебательного кругового дихроизма (VCD). Условия и процедуры анализа VCD описаны в данном документе.

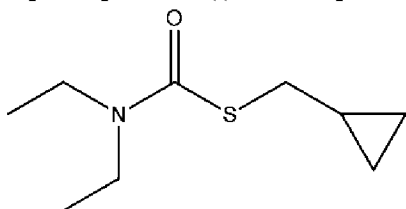
ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ				
VCD-спектрометр		ChiralIR w/ DualPEM		
РЕЗУЛЬТАТЫ				
Абсолютная конфигурация примера 1-2A	Доверительный интервал: 99%*			
представляет собой (R)				
Абсолютная конфигурация примера 1-2A	Доверительный интервал: 99%*			
представляет собой (S)				
ПАРАМЕТРЫ ИЗМЕРЕНИЯ				
Концентрация		10мг/250 мкл		
Растворитель		CDCl3		
Разрешение		4 см ⁻¹		
Параметры PEM		1400 см ⁻¹		
Количество сканирований/время измерения		24 часа, энантиомер и рацемический		

Ячейка для образца	BaF2
Длина пути	100 мкм
РАСЧЕТНЫЕ ДАННЫЕ	
Силовое поле молекулярной механики	MMFF94 (Compute VOA)
Версия программного обеспечения DFT	Gaussian '09
Количество конформеров, используемых для суммы Больцмана	4 (cc-pVTZ)/B3LYP)
Методология и базовые наборы для расчетов DFT	6-31Gd, cc-pVTZ, cc-pVQZ/B3LYP, B3PW91/CPCM (Хлороформ)
Энантиомер, используемый для расчета	R
Общее количество рассчитанных конформеров	14 (6-31Gd)/4 (cc-pVTZ)
Количество низкоэнергетических конформаций, показанных в отчете	4

*: Доверительный интервал представляет собой меру степени соответствия между рассчитанным и измеренным спектром. Это мера качества или степени совпадения рассчитанного и измеренного спектров. При сравнении идентичных спектров доверительный интервал составляет 100%.

Колебательный круговой дихроизм (VCD) является известным и мощным способом, используемым для идентификации абсолютных конфигураций малых молекул в растворе по спектрам VCD, поскольку спектры VCD энантиомеров могут быть смоделированы с использованием расчетов *ab initio*. Как показано на фиг. 13 и 14, ИК и VCD спектры примера 1-2В вверху согласуются с соответствующими теоретически рассчитанными спектрами внизу с уровнем достоверности 99%, что подтверждает абсолютную конфигурацию примера 1-2В как конфигурацию R. На основании наложения спектров ИК и VCD энантиомеров примера 1-2А и примера 1-2В абсолютная конфигурация примера 1-2А представляет собой S-конфигурацию.

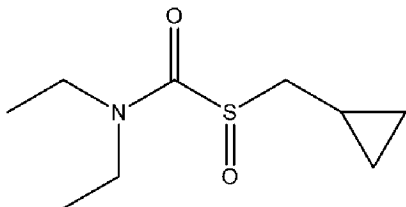
Пример 1-3: 1-((циклопропилметил)сульфид)-N, N-диэтилметанамид (1-3)



К перемешиваемому раствору циклопропилметантиола (2,0 г, 22,7 ммоль) в 25 мл сухого THF, охлажденному на бане со льдом в атмосфере азота, добавляли N, N-диэтилкарбамоилхлорид (3,0 мл, 23,8 ммоль) и добавляли к реакционной смеси одной порцией. К данному раствору порциями добавляли DBU (3,6 мл, 23,8 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. перед

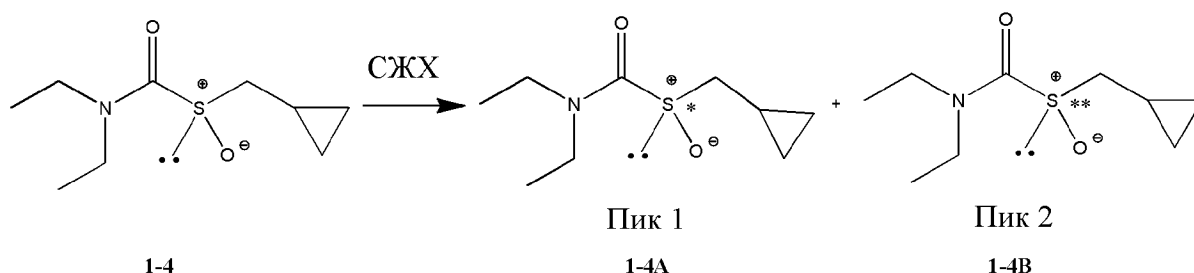
добавлением 50 мл диэтилового эфира. Суспензию фильтровали через 10 г силикагеля, элюируя диэтиловым эфиром. Концентрирование обеспечивало продукт **пример 1-3** (4,24 г, 99%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,37 (br s, 4H, 2 x CH_2), 2,85 (d, $J=7,2$ Гц, 2H, SCH_2), 1,17 (br s, 6H, 2 x CH_3), 1,0 (m, 1H, CH, циклопропил), 0,55 (m, 2H, циклопропил), 0,25 (m, 2H, циклопропил).

Примеры 1-4: 1-((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (1-4)



К перемешиваемому раствору 1-((циклопропилметил)сульфид)-N, N-диэтилметанамида **1-3** (4,4 г, 23,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при -10°C добавляли раствор mCPBA (4,7 г, 21,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) с такой скоростью, чтобы не превысить температуру -10°C . Через 1 ч. реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток подвергали хроматографии (силикагель), элюируя МТВЕ, а затем 20% THF в EtOAc с получением 1-((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамида, **примера 1-4**, в виде бесцветного масла (3,5 г, 74%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,70-3,40 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,00-2,80 (m, 2H, CH_2), 1,28-1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,22-1,18 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,12-1,16 (m, 1H, CH циклопропил), 0,66-0,70 (m, 2H, CH_2 циклопропил), 0,32-0,44 (m, 2H, CH_2 циклопропил); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 167,7 (CO), 57,44 (CH_2), 42,90 (CH_2), 40,87 (CH_2), 14,6 (CH_3), 12,57 (CH_3), 5,49 (CH, циклопропил); 4,96 (CH_2 , циклопропил), 4,79 (CH_2 , циклопропил); MS: масса/энергия 204,2 ($\text{M}+1$).

Примеры 1-4А и 1-4В: энантиомер (-)-1-((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (1-4А) (пик 1) и энантиомер (+)-1-((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (1-4В) (пик 2)



1-((циклопропилметил)сульфинил)-N, N-диэтилметанамид (4,717 г) разделяли с использованием условий хиральной СЖХ с получением 1-2 энантиомеров в различных партиях.

Пример 1-4А: (-)-энантиомер (пик 1) (34 мг, >99%ee; 700 мг, 99%ee; 937 мг, 98%ee), КТ 3,83 мин., $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -53,9^\circ$ ($c=0,0045$ г/мл, CHCl_3)

Пример 1-4В: (+)-энантиомер (пик 2) (30 мг, >99%ee; 660 мг, >99%ee; 735 мг,

>99%ee), КТ 4,34 мин., $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +53,6^\circ$ ($c=0,0045$ г/мл, CHCl_3)

Условия препаративной СЖХ:

CHIRALPAK[®] AS-H (2×25 см)

15% изо-пропанол/ CO_2 , 100 бар

60 мл/мин., 220 нм

Объем впрыска: 0,2 мл, 4 мг/мл в изопропанол

Условия аналитической СЖХ:

CHIRALPAK[®] AS-H (25×0,46 см)

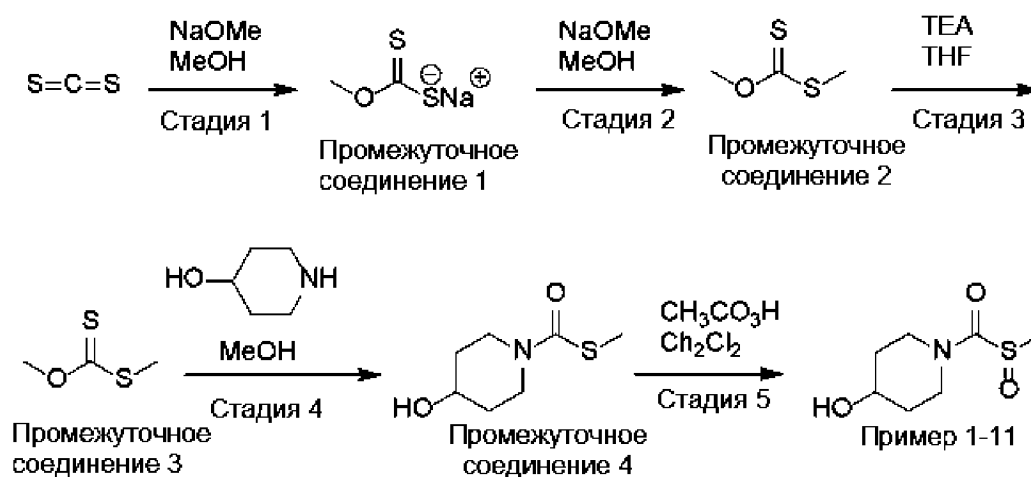
15% изопропанол/ CO_2 , 100 бар

3,0 мл/мин., 208, 254, 280 нм

Примеры 1-11: (4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанон

Синтез:

Схема 5



Пример 1-11 получали в соответствии со стадиями, описанными в схеме 5.

Стадия 1: синтез *O*-метилкарбондитиоата натрия (промежуточное соединение

1)

В колбу емкостью 22 л добавляли MeOH (4 л). MeOH охлаждали до -10°C и добавляли 25% метоксида натрия в метаноле (4,0 л; 17,5 моль). Раствор поддерживали при -10°C и медленно добавляли дисульфид углерода (1,103 л; 18,34 моль) для поддержания температуры ниже 10°C . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи по мере того, как она медленно нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное зеленое твердое вещество растирали с МТВЕ (2 л) и твердое вещество собирали посредством всасывающей фильтрации. Твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи с получением *O*-метилкарбонатдитиоата натрия (промежуточное соединение 1) (2,32 кг; 17,8 моль, при условии количественного выхода) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии. ЯМР (DMSO-d_6): 3,69 ppm (s).

Стадия 2: синтез *S, S*-диметилкарбодитиоата (промежуточное соединение 2)

В колбу на 12 л добавляли О-метилуглерододитиоат натрия (1090 г, 8,37 моль), лед (500 г) и воду (5 л). Колбу охлаждали до -10°C (баня лед/метанол) и раствор быстро перемешивали. К быстро перемешиваемому раствору медленно добавляли йодметан (470 мл; 7,55 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при медленном нагревании до комнатной температуры. Отделяют нижний желтый слой с получением О, S-диметилуглерододитиоата (*промежуточное соединение 2*) (749 г, 6,14 моль, выход 81%), который используют на следующей стадии как есть. ЯМР (CDCl₃): 4,25 ppm (s, 3H); 2,64 ppm (s, 3H). Данное промежуточное соединение 2 является летучим и поэтому его не растворяли в органическом растворителе для промывки.

Стадия 3: синтез S, S'-диметилдитиокарбоната (промежуточное соединение 3)

В колбу объемом 3 л добавляли О, S-диметилкарбодитиоат (500 г, 4,09 моль) и THF (1 л). Триэтиламин (270 мл) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно нагрели до 40°C и удалили нагревательный кожух (реакция является экзотермической). Когда температура снижалась до 40°C, добавляли по капле дополнительное количество триэтиламина (50 мл). После завершения экзотермы полученную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли для остывания до комнатной температуры в течение ночи. Жидкость отделяли от твердого вещества. Жидкость концентрировали, удаляя большую часть THF и триэтиламина. Жидкий остаток растворяли в MTBE (1 л), промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Концентрировали при пониженном давлении с получением *промежуточного соединения 3* (412 г; 3,37 моль; выход 82%) в виде желтой жидкости. ЯМР (CDCl₃): 2,4 ppm (s). Промежуточное соединение 3 может быть дистиллировано без разложения.

Стадия 4: синтез S-метил 4-гидрокси-1-пиперидинкарботиоат (промежуточное соединение 4)

1027 г (8,42 моль) S, S'-диметилдитиокарбоната (DMDTC) смешивали с 1020 г (10,10 моль) 4-гидрокси-1-пиперидина в 1 л метанола. Небольшой поток азота подавали в закрытый реакционный сосуд с линией отвода метилмеркаптана для барботирования через раствор коммерческого отбеливателя (8,25% водный раствор гипохлорита натрия). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 часов; нагрев выключали, и реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ВЭЖХ на следующий день показала примерно 90% потребление DMDTC. Температура была повышена до 45°C. Через 4 часа ВЭЖХ показала полное протекание реакции. Метанол удаляли на роторном испарителе, а остаток растворяли в 6 л DCM. Раствор промывали коммерческим отбеливателем (8,25% водный раствор гипохлорита натрия, 2 л, разбавленный 4 л воды). Сушка (Na₂SO₄) и выпаривание обеспечивали янтарное масло, которое помещали на колонку с силикагелем (1 кг). Элюирование THF обеспечивало 1168 г (6,67 моль, выход 79%) S-метил-4-гидрокси-1-пиперидин-1-карботиолата, **промежуточного соединения 4**. ВЭЖХ и ¹H ЯМР соответствуют подлинному образцу. FTIR (KBr): см⁻¹ 1620 (s, C=O); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,7-4,1 (br s, 2H), 3,8 (m,

1H), 3,2 (m, 2H), 2,3 (s, 3H, S-Me), 1,85 (m, 2H), 1,4 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 168,1 (CO), 66,27 (CH), 41,98 (CH₂), 35,5 (CH₂), 11,57 (SCH₃). ЖХ-МС: масса/энергия 176,10 (M+H⁺), 128,2 (M-SCH₃).

Стадия 5: синтез (4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанон (пример 1-11)

22,6 г (130 ммоль) S-метил-4-гидроксипиперидин-1-карботиоата растворяли в 500 мл DCM и помещали в 1-литровую круглодонную колбу, снабженную гильзовым термометром и капельной воронкой. Реакционный сосуд помещали в метаноловую баню и порциями добавляли сухой лед для поддержания температуры от -25°C до -40°C. 32% раствор перуксусной кислоты в уксусной кислоте (24 мл; 114 ммоль) добавляли при такой скорости, чтобы температура реакции не превышала -25°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. ВЭЖХ показала наличие примерно 19% остаточного исходного материала. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу емкостью 1 л и удаляли DCM на роторном испарителе. К остатку добавляли гептан (200 мл) и выпаривали для азеотропного удаления уксусной кислоты. (ВЭЖХ показала, что в данный момент осталось 14% остаточного исходного материала.) Полученную взвесь тщательно растирали под действием ультразвука с 500 мл MTBE с получением 45,5 г (выход 81%) (4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанона, **примера 1-11**, в виде белого порошка. ВЭЖХ показала чистоту 96%. FTIR (KBr): см⁻¹ 1696 (s, C=O), 1085 (s, S=O); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,82 (s, 1H, OH), 3,6-3,95 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,64, 2,66 (2s, 3H, S-CH₃), 1,85 (m, 2H), 2,5 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 167,3 (CO), 65,5 (CH), 41,5 (CH₂), 35,7 (S-CH₃), 33,0 (CH₂).

5 г образца примера 1-11, полученного в соответствии с описанием в данном документе, перекристаллизовали из THF (200 мл) с получением 2,6 г кристаллического материала. М.Р. 128,6-129,6 °C. Анализ процесса горения подтвердил чистоту примера 1-11, полученного в соответствии с описанием в данном документе, как показано ниже.

Анализ процесса горения	
Рассчитано	Обнаружено
C 43,96	44,32
H 6,85	6,88
N 7,32	7,26
S 16,76	16,84

Разделение энантиомеров из примера 1-11A и примера 1-11B: (R)-(4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанона и (S)-(4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанона

Рацемат (4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанона, приготовленный в соответствии с описанным в предыдущем документе способом, разделяли с использованием хиральных условий СЖХ с получением (R)-(4-гидроксипиперидин-1-ил)(метилсульфинил)метанона (примера 1-11A, пик 1) и (S)-(4-гидроксипиперидин-1-

ил)(метилсульфинил)метанона (примера 1-11В, пик 2).

Описанный в данном документе способ препаративной СЖХ использовали для хирального разделения 30 граммов рацемической смеси, примеры 14-11. 13,5 г белых твердых частиц необходимого энантиомера, пример 14-11В (пик 2), получали с использованием СЖХ с последующим выпариванием растворителя и затем лиофилизацией. Для получения твердых частиц продукт лиофилизировали в смеси растворителей метанола, ацетонитрила и диоксана в соотношении 10:20:70 после испарения растворителя пиковой фракции СЖХ. Очищенный пример 1-11В анализировали на наличие энантиомерного избытка с использованием хирального метода СЖХ, описанного в данном документе ниже. Определено, что энантиомерный избыток конечного продукта составляет 98,6% (с энантиомерным соотношением 99,3/0,7), как показано на фиг. 8.

Разработку способа и анализ образцов проводили с использованием приборов Agilent 1200 HPLC и Agilent Aurora-F5 Analytical SFC. Препаративную СЖХ проводили на установке Berger Multigram II SFC, оснащенной двумя насосами SD-1 Varian, спектрофотометром Кнауер К-2501, 6-тонным баллоном для CO₂ со встроенным охладителем и нагревателем и компрессором G700. Условия показаны ниже.

Условия препаративной СЖХ:

Прибор: Berger Multigram II SFC

Колонка: (R, R) Whelk-O 1 5 мкм (2,1×25 см), Regis Technologies, Inc.

Температура: 40°C

Подвижная фаза: 15% (95% MeOH с 5% дихлорметана)/CO₂

Скорость потока: 60 мл/мин.

Объем впрыска: 1,6 мл раствора 30 мг/мл в MeOH, с многократными впрыскиваниями

Обнаружение: 220 нм

Противодавление: 100 бар

Подготовка образца: Исходный твердый материал растворяли в метаноле с концентрацией ~30 мг/мл, раствор отфильтровывали с использованием нейлонового мембранного фильтра 0,2 мкм.

Условия аналитической СЖХ:

Прибор: Agilent Aurora Analytical SFC

Колонка: CHIRALPAK® IG 5 мкм (0,46×25 см), Chiral Technologies, Inc.

Температура: окружающей среды

Подвижная фаза: 50% MeOH /CO₂

Скорость потока: 2 мл/мин.

Противодавление: 100 бар

Обнаружение: 220 нм

Объем впрыска: 10 мкл раствора ~2 мг/мл 1:1 MeOH/MeCN

Аналитическая ВЭЖХ:

Прибор: Agilent 1200 HPLC/UV/MS

Колонка: Cogent UDC-холестерин, 4,6×150 мм 5 мкм, MicroSolv Technology

Температура: окружающей среды (22°C)

Градиент подвижной фазы: 0 мин.: 95% ацетонитрила; 5% 0,1% уксусной кислоты в воде

8 мин.: 83% ацетонитрила; 17% 0,1% уксусной кислоты в воде 10 мин: 60% ацетонитрила; 40%

0,1% уксусной кислоты в воде 12 мин: 60% ацетонитрила; 40% 0,1% уксусной кислоты в воде.

Время уравнивания исходной композиции: 5 мин.

Объем выпрыска: 2 мкл раствора -2 мг/мл 1:1 MeOH/MeCN

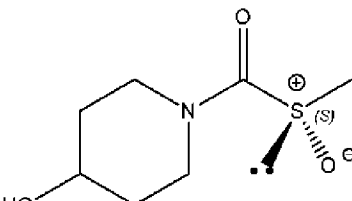
Скорость потока: 1 мл/мин.

Обнаружение: 250 нм с шириной полосы 100 нм

Пример 1-11В анализировали на ахиральную химическую чистоту с использованием способа нормально-фазовой ВЭЖХ в воде, описанного в экспериментальном разделе. Как показано на фиг. 9, ахиральная химическая чистота составляла 99,1% при этом ни одна примесь не превышала 0,4% на основании процента площади пика ВЭЖХ/УФ при длине волны 200-300 нм.

Определение абсолютной конфигурации примера 1-11В

Было определено, что абсолютная конфигурация примера 1-11В имеет



представленную формулу, где хиральность серы равна (S) на основе анализа колебательного кругового дихроизма (VCD). Условия и процедуры анализа VCD описаны в данном документе.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
VCD-спектрометр	ChiralIR w/ DualPEM
РЕЗУЛЬТАТЫ	
Абсолютная конфигурация примера 1-11В представляет собой (S)	Доверительный интервал: 99%*
ПАРАМЕТРЫ ИЗМЕРЕНИЯ	
Концентрация	9 мг/150 мкл
Растворитель	CDCl ₃

Разрешение	4 см ⁻¹
Параметры РЕМ	1400 см ⁻¹
Количество сканирований/время измерения	24 часа, энантиомер и рацемический
Ячейка для образца	BaF2
Длина пути	100 мкм
РАСЧЕТНЫЕ ДАННЫЕ	
Силовое поле молекулярной механики	MMFF94 (Compute VOA)
Версия программного обеспечения DFT	Gaussian '09
Количество конформеров, используемых для суммы Больцмана	12 (cc-pVQZ)/B3PW91)
Методология и базовые наборы для расчетов DFT	6-31Gd, cc-pVTZ, cc-pVQZ/B3LYP, B3PW91/CPCM (cdcl3)
Энантиомер, применяемый для расчета	S
Общее количество рассчитанных конформеров	78 (6-31Gd)/24 (cc-pVTZ)/24 QZ
Количество низкоэнергетических конформаций, показанных в отчете	4

*: Доверительный интервал представляет собой меру степени соответствия между рассчитанным и измеренным спектром. Это мера качества или степени совпадения рассчитанного и измеренного спектров. При сравнении идентичных спектров доверительный интервал составляет 100%.

Колебательный круговой дихроизм (VCD) является известным и мощным способом, используемым для идентификации абсолютных конфигураций малых молекул в растворе по спектрам VCD, поскольку спектры VCD энантиомеров могут быть смоделированы с использованием расчетов *ab initio*. Как показано на фиг. 10 и 11, ИК и VCD спектры примера 1-11B вверху согласуются с соответствующими теоретически рассчитанными спектрами внизу с доверительным интервалом 99%, что подтверждает абсолютную конфигурацию примера 1-11B как S конфигурацию.

Оптическое вращение абсолютной конфигурации примера 1-11A и примера 1-11B

Определены удельные оптические вращения энантиомеров примеров 1-11A и примеров 1-11B, а средние удельные вращения в хлорформе равны $[\alpha]^{22}_D = -13.2^\circ$ ($c=0,930$, CHCl₃) например 1-11B, и $[\alpha]^{22}_D = +13.4^\circ$ ($c=1.00$, CHCl₃) например 1-11A. 93,0 мг примера 1-11A и 100 мг примера 1-11B взвешивали и растворяли соответственно в 10 мл хлорформы. Растворы переносили в 100-мм кювету. Десять измерений удельного вращения проводили с десятисекундными интервалами для получения среднего значения. Эксперимент повторяли трижды, и для обоих энантиомеров записывали среднее значение.

Растворимость абсолютной конфигурации примера 1-11В

Растворимость в хлорформе (CHCl_3), дихлорметане (DCM) и диметилсульфоксиде (DMSO) определяли при комнатной температуре до 50 мг/мл путем измерения концентрации растворов с помощью СЖХ/УФ. Растворимость примера 1-11В составляла 12,4 мг/мл в CHCl_3 , 12,3 мг/мл в DCM и > 50 мг/мл в DMSO. 200 мг Примера 1-11В взвешивали по отдельности в трех отдельных флаконах. 4 мл DMSO, 6 мл CHCl_3 и 6 мл DCM пипеткой переносили в три флакона, содержащие Пример 1-11В. Растворы перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут. Раствор в DMSO был прозрачным, отбирали аликвоту и разбавляли в 100 раз с помощью MeOH перед тем, как подвергнуть анализу СЖХ. Насыщенные растворы CHCl_3 и DCM центрифугировали, а прозрачный раствор разбавляли в 100 раз с помощью MeOH, прежде чем подвергать анализу СЖХ:

Условия аналитической СЖХ:

Прибор: система Agilent Aurora SFC

Колонка: Chialpak IG (4,6×250 см)

Температура: окружающей среды (22°C)

Подвижная фаза: 50% MeOH/50% CO_2 , (100 бар)

Скорость потока: 2 мл/мин.

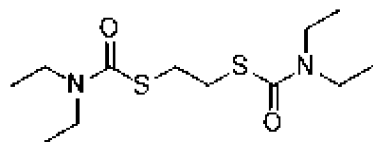
Объем впрыска: 15 мкл растворов 2 мг/мл

Обнаружение: 220 нм

Было запрошено измерение растворимости до 50 мг/мл в DMSO, CHCl_3 и DCM. Было обнаружено, что Пример 1-11В был полностью растворимым в DMSO при концентрации 50,0 мг/мл. При 50 мг/мл пример 1-11В не полностью растворялся в растворах CHCl_3 или DCM. После смешивания и обработки ультразвуком брали чистую аликвоту каждого раствора, и измеряли концентрации примера 1-11В в CHCl_3 и DCM с помощью СЖХ/УФ с использованием раствора DMSO в качестве эталона. Растворимость Примеров 1-11В была определена как 12,4 мг/мл в CHCl_3 , 12,3 мг/мл в DCM и более 50 мг/мл в DMSO.

Примеры 1-15: 1,1'-(этан-1,2-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)

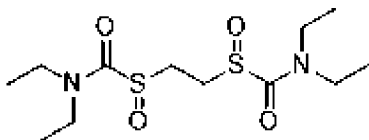
Стадия 1: S, S'-этан-1,2-диил бис(диэтилкарбамотиоат)



К перемешиваемому раствору 1,2-этандитиола (5 мл, 59,5 ммоль) и триэтиламина (17 мл, 122 ммоль) в THF (50 мл) добавляли N, N-диэтилкарбамоилхлорид (15,5 мл, 122 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и контролировали ход реакции посредством анализа ^1H ЯМР. ^1H ЯМР неочищенной реакционной смеси показал полный расход этандитиола. Реакционную смесь разделили между EtOAc (200 мл) и H_2O (200 мл). Водный слой отделяли, а органический слой концентрировали на ротаторном испарителе до получения

желтоватого остатка. К данному остатку добавляли Et₂O и помещали в холодильник. Полученный осадок отфильтровывали, получая 6,6 г (выход 38%) S, S'-этан-1,2-диил-бис(диэтилкарбамотиоат) в виде белого кристаллического твердого вещества. TLC: R_f 0.1 (DCM); FTIR (KBr): см⁻¹ 1646 (s, C=O); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,37 (br s, 8H, 4 x CH₂), 3,1 (s, 4H, 2 x SCH₂), 1,15 (br s, 12H, 4 x CH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 166,5 (CO), 42,2 (CH₂), 41,8 (CH₂), 30,8 (SCH₂) 13,7 (CH₃), 13,2 (CH₃).

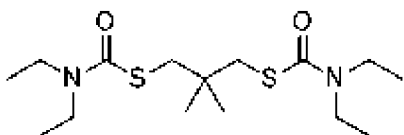
Стадия 2: 1,1'-(этан-1,2-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)



В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную термпарой, магнитной мешалкой, выпускным отверстием для N₂ и капельной воронкой, загружали S, S'-этан-1,2-диил-бис(диэтилкарбамотиоат) (4,0 г, 13,7 ммоль) и DCM (40 мл). Полученный раствор перемешивали и охлаждали до -19°C на бане из льда и метанола. Раствор mCPBA (6,3 г, концентрация 77%, 27,4 ммоль) в DCM (50 мл) обеспечивал двухфазный раствор. Небольшой верхний слой (вода, присутствующая в коммерческом mCPBA) отбрасывался, а нижний добавлялся по каплям в течение 20 мин. к раствору S, S'-этан-1,2-диил-бис(диэтилкарбамотиоат), поддерживая внутреннюю температуру между от -10 до -20°C. Реакцию завершали после полного добавления mCPBA, что подтверждается посредством TLC. Полученную взвесь разбавляли 1:1 гептаном (90 мл), перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и фильтровали для удаления побочного продукта м-хлорбензойной кислоты. Прозрачный фильтрат концентрировали посредством ротационного выпаривания при температуре бани 22°C с получением белого твердого вещества, которое энергично перемешивали с МТВЕ (125 мл) до полного разжижения. Верхнюю фазу декантировали от небольшого количества вязкого маслянистого материала, немедленно фильтровали через ватный тампон до получения прозрачного раствора, перемешивали до появления кристаллов и охлаждали на ледяной бане до внутренней температуры 2°C в течение 45 мин. Кристаллическое твердое вещество отфильтровывали в атмосфере N₂, промывали предварительно охлажденным (~ -20°C) МТВЕ (2×15 мл) и сушили в вакууме с получением 1,2 г (выход 28%) соединения 1,1'-(этан-1,2-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид), **примера 1-15**, в виде бесцветного кристаллического порошка в виде смеси диастереомеров, т.пл. 71,2-74,5°C. TLC: R_f 0.1 (1:1 EtOAc/THF), 0,5 (5% MeOH/DCM); FTIR (KBr): см⁻¹ 1699 (s, C=O), 1041 (s, S=O); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,58-3,21 (m, 12H, 6 x CH₂), 1,31-1,19 (m, 12H, 4 x CH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 166,8 (CO), 166,7 (CO), 43,14 (CH₂), 43,12 (CH₂), 43,1 (CH₂), 42,6 (CH₂), 41,3 (CH₂), 41,3 (CH₂), 14,6 (d, CH₃), 14,5 (d, CH₃), 12,8 (s, CH₃), 12,78 (s, CH₃); ВЭЖХ-МС: масса/энергия 347,5 (M+Na⁺).

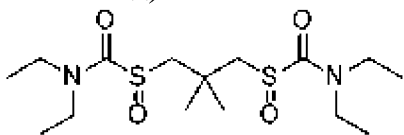
Примеры 1-16: 1,1'-(2,2-диметилпропан-1,3-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)

Стадия 1: S, S'-(2,2-диметилпропан-1,3-диил) бис(диэтилкарбамотиоат)



2-(2,2-диметил)-1,3-пропандитиол (E.L. Eliel et al, J. Org. Chem. **1975**, 40, 524) (2,6 г, 223,7 ммоль) растворяли в сухом THF (25 мл) и реакцию помещали на ледяную баню. К реакционной смеси добавляли N, N-диэтилкарбамоилхлорид (6,16 мл, 2,05 экв.) с последующим добавлением по капле DBU (7,25 мл, 2,05 экв.). Наблюдали почти мгновенное образование белого твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали 2 ч. при комнатной температуре; растворитель удаляли в вакууме; остаток суспендировали в диэтиловом эфире (150 мл) и промывали водой. Сушка и выпаривание обеспечивали 7,4 г (выход 100%) неочищенного S, S'-(2,2-диметилпропан-1,3-диил)бис(диэтилкарбамотиоата), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. FTIR (KBr): cm^{-1} 1650 (s, C=O); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,4 (t, J=6,8 Гц, 8H), 3,03 (s, 4H), 1,1-1,3 (br s, 12H), 1,03 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 167,0 (CO), 44,2, 41,2, 35,5, 25,9, 13,8. Цитируемая ссылка включена в настоящий документ в полном объеме.

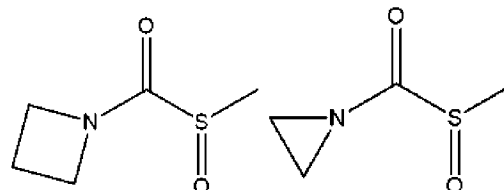
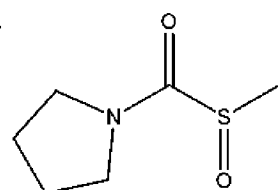
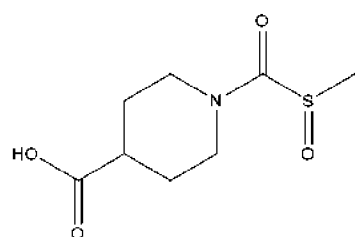
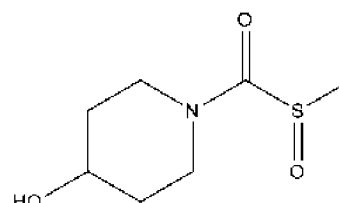
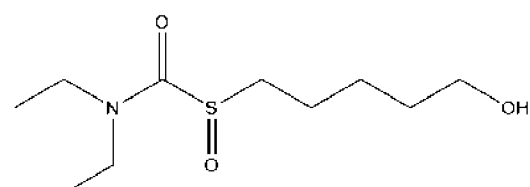
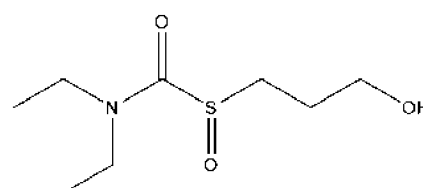
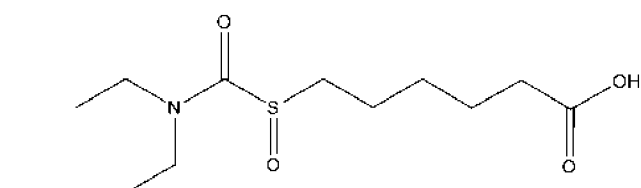
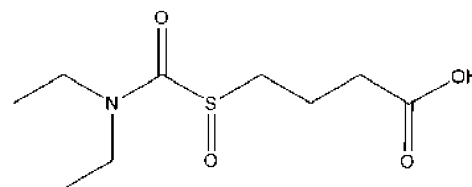
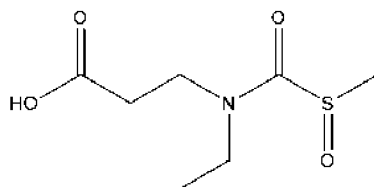
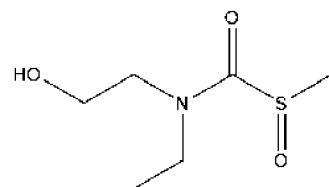
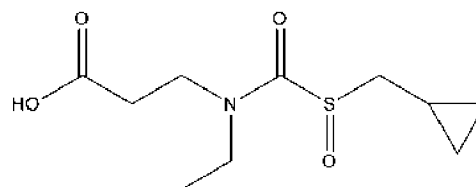
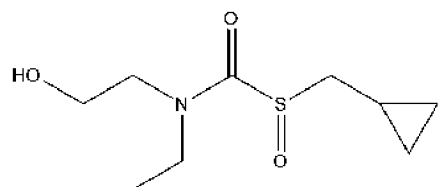
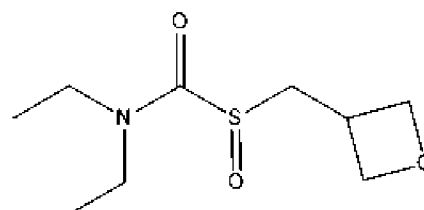
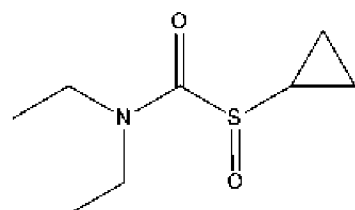
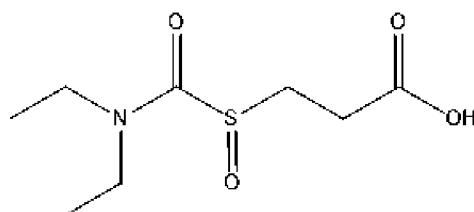
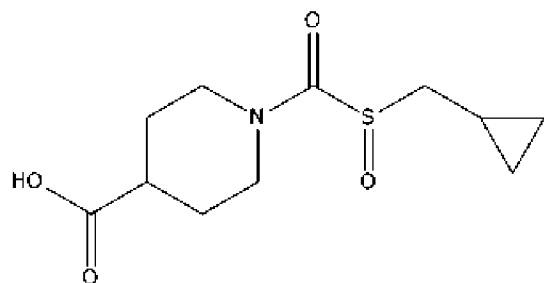
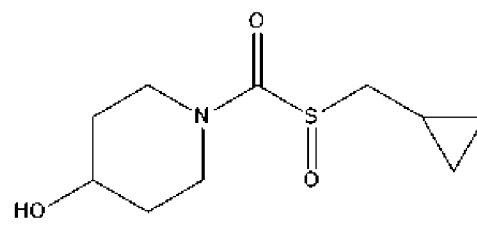
Стадия 2: 1,1'-(2,2-диметилпропан-1,3-диилдисульфинил)бис(N, N-диэтилметанамид)

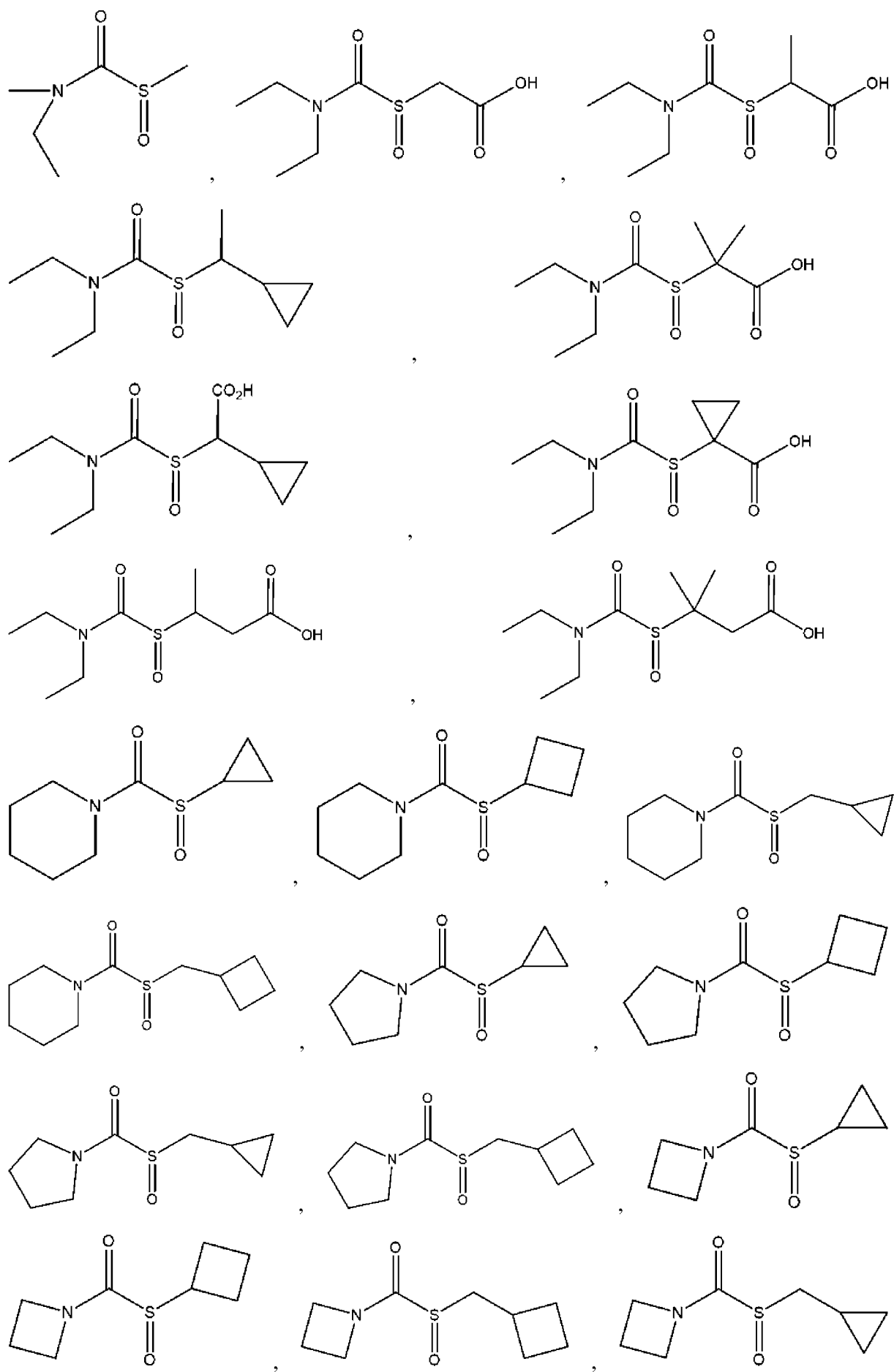


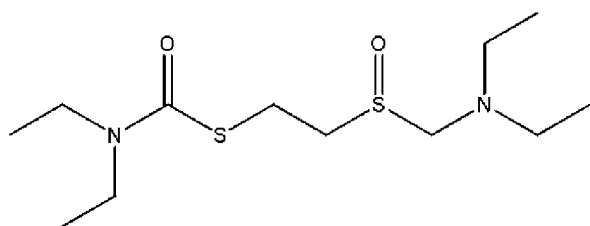
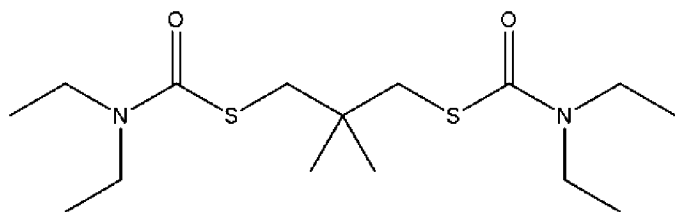
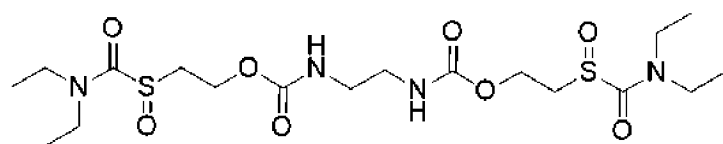
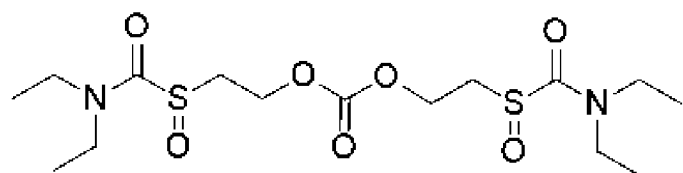
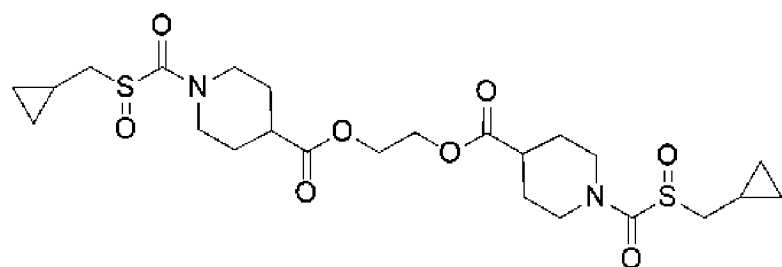
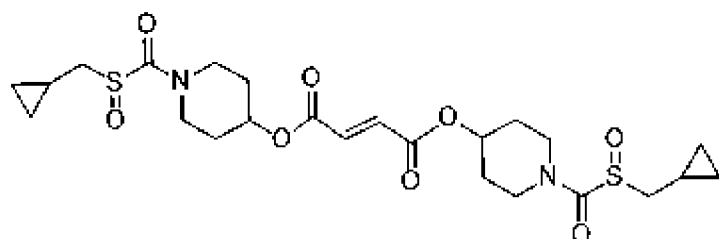
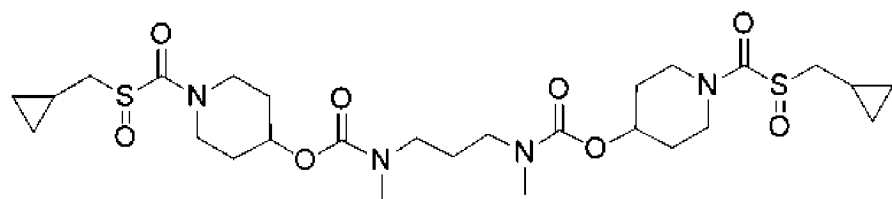
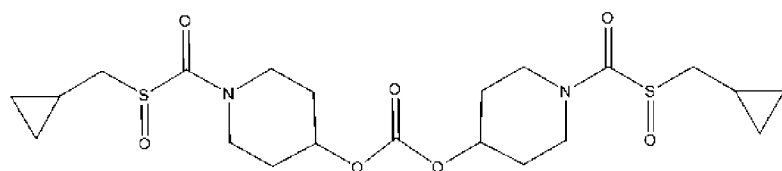
S, S'-(2,2-диметилпропан-1,3-диил)бис(диэтилкарбамотиоат) (3,9 г, 12,75 ммоль) растворяли в 25 мл сухого DCM и колбу помещали на баню со льдом/метанолом. Полученный раствор перемешивали и охлаждали до -10°C . К данной смеси добавляли раствор mCPBA (5,14 г, 1,8 экв; 0,9 экв на сульфид) в DCM (50 мл) и добавляли со скоростью, обеспечивающей поддержание температуры реакции ниже -10°C . После завершения добавления (около 1 ч.) баню удаляли, нерастворимый побочный продукт бензойной кислоты отфильтровывали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт хроматографировали на Teledyne ISCO CombiFlash Rf с получением 1,7 г (39,8%) продукта в виде смеси диастереомеров. FTIR (KBr): cm^{-1} 1700 (s, C=O), 1070 (s, S=O); ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): δ 3,52-3,40 (m, 8H, NCH_2CH_3), 3,23 (d, J=13,6 Гц; 1H CH_2S), 3,07 (s, 2H, CH_2S), 2,96 (d, J=13,6 Гц; 1H CH_2S), 1,46 (s, 3H, gem диметил), 1,42 (s, 3H, gem диметил), 1,27-1,18 (m, 12H, NCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 167,9 (CO), 167,8 (CO), 63,5, 62,0, 43,1, 43,0, 41,2, 41,0, 35,6, 35,5, 29,1, 28,4, 27,9, 14,5, 14,47, 12,7, 12,65.

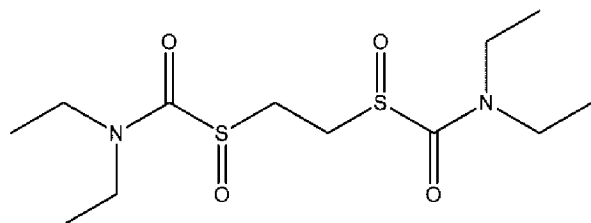
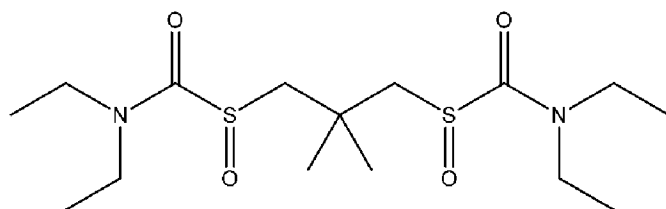
В некоторых вариантах осуществления ожидается, что описанные способы и

синтез обеспечивают соединения формулы

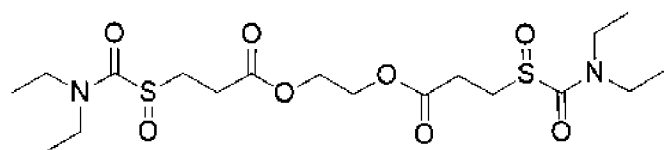








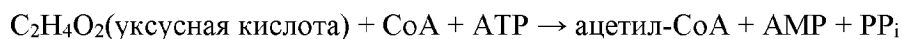
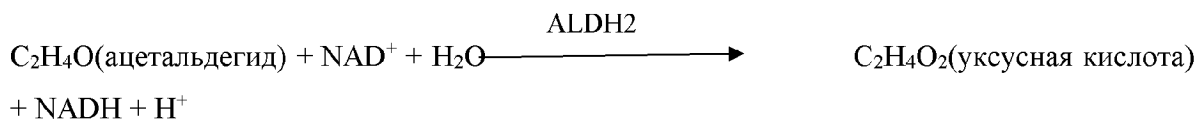
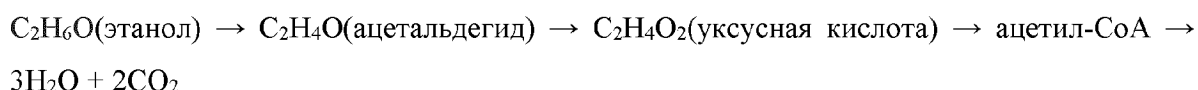
или



Биологические исследования

Дисульфирам (Antabuse®) был одобрен в 1949 году для лечения алкоголизма. Дисульфирам действует посредством постоянного ингибирования митохондриального фермента печени ALDH₂, тем самым предотвращая метаболизм ацетальдегида. Повышенные системные концентрации ацетальдегида, токсического метаболита этанола, вызывают неприятные симптомы, такие как тошнота и гиперемия кожи. Предвидение данных эффектов может помочь некоторым людям избежать употребления алкоголя во время приема дисульфирама.

Метаболизм этанола и механизм действия дисульфирама и его активного метаболита, примеры 1-2, а также предлагаемые аналоги изображены ниже и как показано на фиг. 1.



Пример 2: Анализ ферментативной активности ALDH₂ in vivo с использованием примеров 1-2 и примера 1-15

Примеры 1-2 и Примеры 1-15 испытывали посредством анализа ферментативной активности ALDH₂ в соответствии с протоколом, как описано в данном документе.

Материалы и способы

Шестьдесят (60) самцов и шестьдесят (60) самок Sprague Dawley (CD-IGS) были получены от Charles River Laboratories. Все животные содержались в контролируемых условиях температуры ($72 \pm 8^\circ\text{F}$), относительной влажности (30-70%) и 12-часового цикла свет-темнота (свет с 6:00 утра до 6:00 вечера). Всем животным был предоставлен свободный доступ к стандартному рациону для грызунов (PicoLab Rodent Diet 20) и воде (обратный осмос, фильтрованная 0,2 мкМ). Перед исследованием животные имели по меньшей мере 3-дневный период акклиматизации.

Пример 1-2 был синтезирован PharmAgra Labs, Lot #489PAL97; и хранился при 4°C и защищен от света после получения. Пример 1-2 дозировочных растворов готовили посредством растворения в PBS (pH 7,0) и тщательного перемешивания посредством вихревого перемешивания и обработки ультразвуком.

Пример 1-15 был синтезирован PharmAgra Labs, Lot #505PAL17; и хранился при 4°C и защищен от света после получения. Пример 1-15 дозировочных растворов готовили посредством растворения в PBS (pH 7,0) и тщательного перемешивания посредством вихревого перемешивания и обработки ультразвуком. Дозированный состав при концентрации 20 мг/мл представлял собой прозрачный раствор.

Дизайн исследования провокационного заражения этанолом и группы дозирования в примерах 1-2 и примерах 1-15 показаны в таблице 2.

Таблица 2

№ группы	Исследуемый препарат	Доза (мг/кг)	Концентрация дозы (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Схема дозирования	Объем выборки
1	Носитель	Н/П	Н/П	1	1 р./сут. 1 день	4М/4F
2	Пример 1-2	2	2	1		4М/4F
3		6,5	6,5	1		4М/4F
4		12	20	0,6		4М/4F
5	Носитель	Н/П	Н/П	1	1 р./сут. 3 дней	4М/4F
6	Пример 1-2	2	2	1		4М/4F
7		6,5	6,5	1		4М/4F
8		12	20	0,6		4М/4F
9	Носитель	Н/П	Н/П	1	1 р./сут. 5 дней	4М/4F
10	Пример 1-2	2	2	1		4М/4F
11		6,5	6,5	1		4М/4F

12		12	20	0,6		4M/4F
13	Пример 1-15	20 (день 1) 12 (дни 2-5)	20 или 12	1 или 0,6		4M/4F

1 р./сут.: один раз в сутки

Общие процедуры

Массу тела животных в группах 1-4 получали в день 1. Массу тела животных в группах 5-8 получали в дни 1-3, соответственно. Массу тела животных в группах 9-13 получали в дни 1, 4 и 5, соответственно.

Животным соответственно вводили носитель и пример 1-2 в дозах 2, 6,5 или 12 мг/кг посредством инъекции в хвостовую вену, один раз в сутки в течение 1 дня (группы 1-4), один раз в сутки в течение 3 дней (группы 5-8), или один раз в сутки в течение 5 дней (группы 9-12). В группе 13 животным вводили дозу 20 мг/кг (в день 1) или 12 мг/кг (в дни 2-5) посредством инъекции в хвостовую вену один раз в сутки в течение 5 дней. В некоторых исследованиях животным вводили соединение, описанное в данном документе, в течение 10 дней. В некоторых исследованиях животным вводили соединение, описанное в данном документе, в течение 12 дней. В некоторых исследованиях исследование проводили с введением соединений, описанных в данном документе, включая рацемат примера 1-2, пример 1-2А, пример 1-2В, рацемат примера 1-11, пример 1-11А и/или пример 1-11В в дозировке около 0,5, 1, 2, 4 и 8 мг.

Объем дозирования (1 или 0,6 мл/кг) рассчитывали исходя из массы тела отдельного животного, полученной в 1-е сутки (все группы), 2-3-е сутки (группы 5-8) и 4-5-е сутки (группы 9-13).

Введение этанола

Этанол (200PRF или 100% чистый, неденатурированный и без добавок) получали от Fisher Scientific. Раствор для дозирования этанола готовили свежим для каждого использования. Один (1) мл этанола добавляли к четырем (4) мл физиологического раствора (0,9% NaCl) в стеклянном флаконе и перемешивали посредством вихревого перемешивания до получения однородного раствора перед введением. Животным вводили 20% этанол в дозе 1 г/кг (внутрибрюшинно) через 8 часов после введения последней дозы исследуемого препарата. Через 30 (тридцать) минут после введения этанола животных подвергали эвтаназии с помощью CO₂. Около 7 мл цельной крови быстро собирали через полую вену с получением образцов сыворотки для анализов (анализа ацетальдегида по активности GPL и ALDH2 и анализа белка по Eurofins). Образцы крови помещали в пробирки для отделения сыворотки и выдерживали при комнатной температуре не менее 30 минут с обесечением образования сгустка перед обработкой.

Левую боковую долю печени собирали и промывали холодным физиологическим раствором с получением образца, который быстро замораживали в жидком азоте. Образцы хранили при температуре -80°C до отправки.

Образцы крови центрифугировали при 2000 г (4400 об/мин., Eppendorf 5417R) в

течение 10 минут при комнатной температуре. Каждый образец сыворотки разделяли на 3 аликвоты (1 мл/аликвота) и переносили в микропробирки эппендорф. Образцы хранили при температуре -80°C до анализа или отправки.

Анализ фермента

Полученные образцы сыворотки, описанные в данном документе, измеряли в единичных экземплярах в отношении концентрации ацетальдегида с использованием набора для колориметрического анализа ацетальдегида (BioAssay Systems, #EACT-100) в соответствии с инструкциями производителя.

Получение лизата печени, определение концентрации белка и анализы для измерения уровней белка ALDH2 в сыворотке и печени (ELISA, MyBioSource, #MBS700110) и активности (фермент Capture, Abcam, #AB115348) выполняли посредством Eurofins Panlabs, Inc. Результаты показаны на фиг. 2.

Результаты и обсуждение

Ответ на дозу и ответ на продолжительность лечения наблюдали, например, в случае 1-2 при ингибировании активности ALDH2, в то время как в примере 1-15 не было обнаружено какой-либо ингибирующей активности по сравнению с группой отрицательного контроля. Как показано на фиг. 2 и 3, примеры 1-2 продемонстрировали статистически значимую эффективность в ингибировании активности печени ALDH2 в дозах 2 мг/кг, 6,5 мг/кг и 12 мг/кг. Пример 1-2 продемонстрировал статистически значимое ингибирование ALDH2 во всех дозах при лечении в течение 3 и 5 дней. Удивительно и неожиданно, но статистически значимое ингибирование ALDH2 наблюдалось только после одного (1) дня приема препаратов 6,5 мг/кг и 12 мг/кг.

Результаты 10-дневного фармакологического исследования на крысах, проведенного в соответствии с описанными в данном документе общими процедурами, показаны на фиг. 12. Удивительно и неожиданно энантиомер пример 1-2A (пик 1) продемонстрировал большее ингибирование ALDH2 по сравнению с другим энантиомером пример 1-2B (пик 2) после 10-дневного введения в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг. Кроме того, доза 2 мг/кг энантиомера примера 1-2A (пик 1) показала аналогичное или большее ингибирование ALDH2, чем рацемат примера 1-2 при дозе 6,5 мг/кг при 10-дневном введении. Также удивительно и неожиданно оказалось, что рацемат примера 1-11 с 66 вес.% энантиомера примера 1-11B продемонстрировал большее ингибирование ALDH2, чем чистый энантиомер примера 1-11A после 10-дневного введения в дозах 2, 4 и 8 мг/кг.

Пример 3: Анализ ферментативной активности ALDH2 in vivo с дисульфирамом и примерами 1-2, примером 1-4A и примером 1-4B

Примеры 1-2, примеры 1-4A и примеры 1-4B и дисульфирам испытывали посредством анализа ферментативной активности ALDH2 в соответствии с протоколом, описанным в настоящем документе.

Материалы и способы

Восемьдесят восемь (88) самцов Sprague Dawley (CD-IGS) были получены от

Charles River Laboratories. Все животные содержались в контролируемых условиях температуры ($72 \pm 8^{\circ}\text{F}$), относительной влажности (30-70%) и 12-часового цикла свет-темнота (свет с 6:00 утра до 6:00 вечера). Всем животным был предоставлен свободный доступ к стандартному рациону для грызунов (PicoLab Rodent Diet 20) и воде (обратный осмос, фильтрованная 0,2 мкМ). Перед исследованием животные имели по меньшей мере 3-дневный период акклиматизации.

Готовили 30 мл состава дисульфирама. 64,2 мг дисульфирама полностью растворяли в 6 мл DMSO с получением смеси. Затем к смеси медленно добавляли 0,3 мл твин 80. К полученной смеси медленно добавляли 23,7 мл PBS (1x, pH 5,0) при перемешивании с получением дозируемого состава. Дозируемый состав представлял собой мелкодисперсную суспензию с концентрацией 2,14 мг/мл. Конечные концентрации DMSO и Tween 90 составляли 20% об./об. и 1% об./об., соответственно.

Пример 1-4А представляет собой один из энантиомеров, которые были выделены из рацемата Примера 1-4 посредством хирального хроматографического разделения компанией Lotus Separation LLC. В результате хирального разделения рацемата Примера 1-4 были получены два пика. Как показано на фиг. 4, было достигнуто базовое разделение между двумя энантиомерами примеров 1-4. Оба энантиомера собирали и повторно вводили, и время RT подтвердило хорошее разделение. Пример 1-4А представляет первый хроматографический пик с более коротким временем удерживания (RT) около 3,8 мин, как показано на фиг. 4-6. Пример 1-4А представляет собой второй хроматографический пик с более длительным временем удерживания (RT) - 4,4 мин., как показано на фиг. 4-6. Пример 1-4А имеет энантиомерный избыток (ee) не менее 99%, а пример 1-4В имеет энантиомерный избыток (ee) не менее 99%.

Дозированные составы примера 1-4А, примера 1-4В, примера 1-2 и дифульфирама готовили с PBS (pH 7,0) посредством тщательного перемешивания путем встряхивания и обработки ультразвуком.

Дозированный состав готовили с PBS (pH 7,0) посредством тщательного перемешивания путем вихревого перемешивания и обработки ультразвуком.

Дизайн исследования с введением этанола и группы дозирования из примеров 1-4А, примеров 1-4В и примеров 1-2 и дифульфирама представлены в таблице 3.

Таблица 3

№ группы	Исследуемый препарат	Доза (мг/кг)	Концентрация дозы (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Способ введения	Частота и длительность	Объем выборки
1	Носитель	Н/П	Н/П	1	в/в	1 р./сут., 3 дня	8
2	Дисульфирам	3,57	2,14	1,67	п/о		8
3	Пример 1-4А	2	2	1	в/в		8
4		6,5	6,5	1	в/в		8

5		12	12	1	в/в		8
6	Пример 1-4В	2	2	1	в/в		8
7		6,5	6,5	1	в/в		8
8		12	12	1	в/в		8
9		2	2	1	в/в		8
10	Пример 1-2	6,5	6,5	1	в/в		8
11		12	12	1	в/в		8

1 р./сут.: один раз в сутки; п/о: перорально; в/в: внутривенно

Общие процедуры

Животным в группе 1 вводили среду (PBS) посредством инъекции в хвостовую вену, один раз в сутки в течение 3 дней. Животным из группы 2 вводили среду (PBS) дисульфидом в дозе 3,57 мг/кг посредством перорального гаваж (п/о) один раз в сутки в течение 3 дней. Животным в группах 3-11 вводили соответственно соединение примера 1-4А в дозах 2, 6,5 и 12 мг/кг, соединение примера 1-4В в дозах 2, 6,5 и 12 мг/кг или соединение примера 1-2 в дозах 2, 6,5 и 12 мг/кг посредством инъекции в хвостовую вену один раз в сутки в течение 3 дней.

Объем дозы (1 или 1,67 мл/кг) рассчитывали на основе индивидуальной массы тела, полученной до первой дозы испытываемого препарата.

Введение этанола

Этанол (200PRF или 100% чистый, неденатурированный и без добавок) получали от Fisher Scientific. Дозирующий раствор этанола (20% об./об. в физиологическом растворе) готовили путем тщательного смешивания одной (1) части этанола и четырех (4) частей физиологического раствора (0,9% NaCl) для создания однородного раствора перед введением. Животным вводили 20% этанол в количестве 1 г/кг (внутрибрюшинно) через 8 часов после введения третьей дозы испытываемого препарата. Через 30 (тридцать) минут после введения этанола животных подвергали эвтаназии с помощью CO₂. Около 2 мл цельной крови быстро собирали через полую вену с получением образцов плазмы. Образцы крови помещали в пробирки K2 с EDTA и хранили на влажном льду до обработки. Получение лизата печени, определение концентрации белка и анализ активности ALDH₂ были выполнены Confluence Discovery Technologies (CDT). Концентрацию белка определяли с использованием набора для анализа белка Pierce BCA. Анализ активности ALDH₂ с использованием набора для анализа Abcam № ab115348.

Результаты и обсуждение

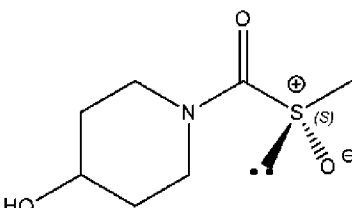
Как показано на фиг. 7, Пример 1-2 и Пример 1-4В показали ингибирование ALDH₂ в дозах 2 мг/кг, 6,5 мг/кг и 12 мг/кг, соответственно, через 5 дней. Как для примера 1-2, так и для примера 1-4В наблюдалась реакция доза-активность. Ингибирование ALDH₂ в примере 1-2 и примере 1-4В в дозах 2 мг/кг, 6,5 мг/кг и 12 мг/кг, соответственно, является статистически значимым. Удивительно и неожиданно, но как Пример 1-2, так и Пример 1-4В показали большее ингибирование через три дня при

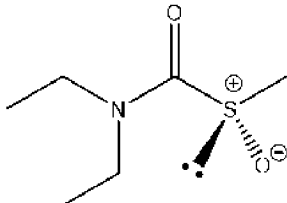
дозировке 2 мг/кг/день, чем дисульфирам при дозировке 3,57 мг/кг/день. Наблюдение, что как в примере 1-2, так и в примере 1-4В, достигается значительное ингибирование активности ALDH₂ только после 3-дневного введения, является неожиданным и удивительным, что указывает на быстрое начало активности.

Пример 4: Анализ определения ацетальдегида в плазме крови

Соединения, описанные в настоящем документе, испытывают на крысах с помощью анализа определения ацетальдегида в плазме. Крысам, содержащимся, как описано в примере 2, голодавшим в течение 18 часов, внутривенно вводили 2-10 мг/кг соединения из примера 1-2, растворенного в полиэтиленгликоле 200, а затем через восемь часов вводили дозу этанола (1 г/кг; 20% об/об), также вводимую внутривенно. Крыс анестезировали феноталом через 30 минут после введения алкоголя и отбирали кровь посредством пункции аорты, набирая ее в гепаринизированный шприц. Ацетальдегид плазмы определяли по методу C.O.P. Eriksson et al., Anal. Biochem., 80, 116 (1977), который настоящим включен в настоящий документ посредством ссылки во всей его полноте. Концентрацию в плазме определяли на основе стандартной кривой, полученной с использованием известных концентраций ацетальдегида. Контрольным крысам вводили 1 мл/кг полиэтиленгликоля 200. Более высокие уровни ацетальдегида в плазме указывают на то, что соединения ингибируют ALDH₂. Животным, которым

вводили соединения, описанные в данном документе, такие как

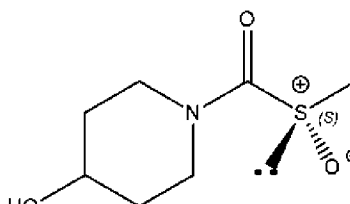
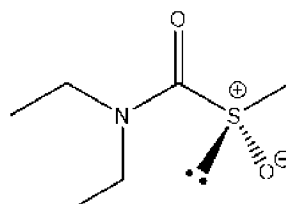


или , или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, имеют более высокий уровень ацетальдегида в плазме по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что соединения более эффективно ингибируют ALDH₂.

Пример 5: Модели предпочтения алкоголя

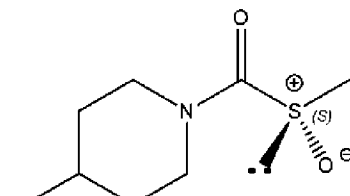
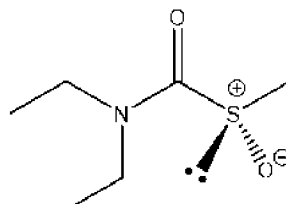
Соединения, описанные в настоящем документе, испытывают относительно эффективности подавления тяги к алкоголю у крыс на моделях предпочтения алкоголя. В модели крыс, предпочитающих алкоголь, для исследования используется селективно выведенная линия крыс Р. Крысам предлагался свободный выбор между водными и спиртовыми растворами различной концентрации. Крыс получающих введение и не получающих введения соединения, описанного в данном документе, испытывают

относительно предпочтения спиртового раствора. Крысы, которым вводили описанные

здесь соединения, такие как  или , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, демонстрируют пониженное предпочтение спиртового раствора.

Пример 6: Модель восстановления

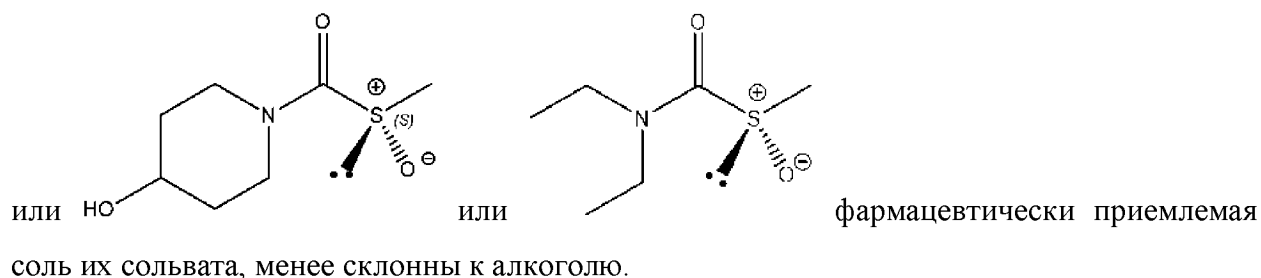
Соединения, описанные в настоящем документе, испытывают относительно эффективности подавления тяги к алкоголю и рецидивирующего поведения крыс на модели восстановления. В режиме восстановления крыс в течение нескольких месяцев обучают нажимать на рычаг для получения алкоголя. После получения стабильного нажатия на рычаг крысы проходят испытание на угасание, получая воду вместо алкоголя после нажатия рычага. После 8-10 сеансов угасания, введение небольшого количества алкоголя восстанавливает ранее угасшее поведение, связанное с поиском алкоголя. Измеряют угасание тяги у крыс с введением и без введения соединения, как описано в настоящем документе, до введения небольшого количества алкоголя и их поведение, связанное с поиском алкоголя. Было обнаружено, что у животных, которым вводили

соединения, представленные в настоящем документе, такие как  или , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, поведение не восстанавливалось.

Пример 7: Модель длительного самостоятельного введения алкоголя с повторяющимися фазами лишения алкоголя

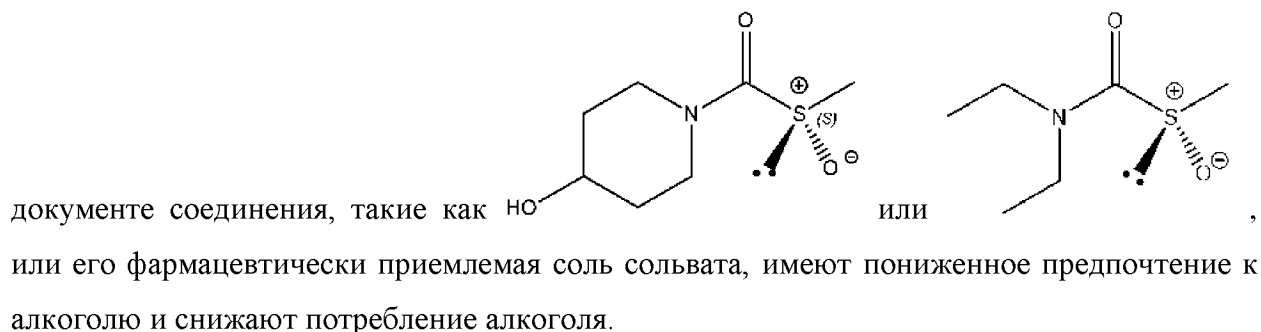
Соединения, описанные в настоящем документе, испытывали на эффективность изменения моделей потребления алкоголя крысами на модели длительного самостоятельного приема алкоголя с повторными фазами алкогольной депривации. В данной модели самцы крыс Wistar имели свободный доступ к пище, воде и трем спиртовым растворам 5, 10 и 20 процентов (объем/объем) в своей клетке. После двух

месяцев непрерывного доступа к алкоголю крыс лишают алкоголя на несколько дней, прежде чем им снова предлагают все растворы алкоголя. Данная процедура повторяется ежемесячно в течение следующего года. Возобновление доступности спиртовых растворов после фазы депривации приводит к выраженному, но временному увеличению потребления алкоголя и предпочтения, эффекту алкогольной депривации (ADE). Крыс с введением и без введения соединения, как описано в данном документе, испытывали на потребление и предпочтение алкоголя в течение нескольких недель. Было обнаружено, что животные, которым вводили соединения, описанные в данном документе, такие как



Пример 8: Модель точки невозврата

Соединения, описанные в настоящем документе, испытывают относительно сдерживания развития «потери контроля» над употреблением алкоголя на крысах в модели точки невозврата. В данной модели крысам давали свободный доступ к водным и спиртовым растворам концентрацией 5, 10 и 20 процентов. Крысы имели доступ к алкоголю в течение 9 месяцев, а затем было длительное воздержание в течение 9 месяцев. После примерно 6 месяцев постоянного доступа к алкоголю, крысы постепенно демонстрируют растущее потребление алкоголя в течение следующих нескольких месяцев. После абстинентного периода крысы вновь получили доступ к спиртовым растворам. Крыс с введением и без введения соединения, как описано в данном документе, испытывали на потребление и предпочтение алкоголя в течение нескольких недель. Было обнаружено, что животные, которым вводили описанные в данном



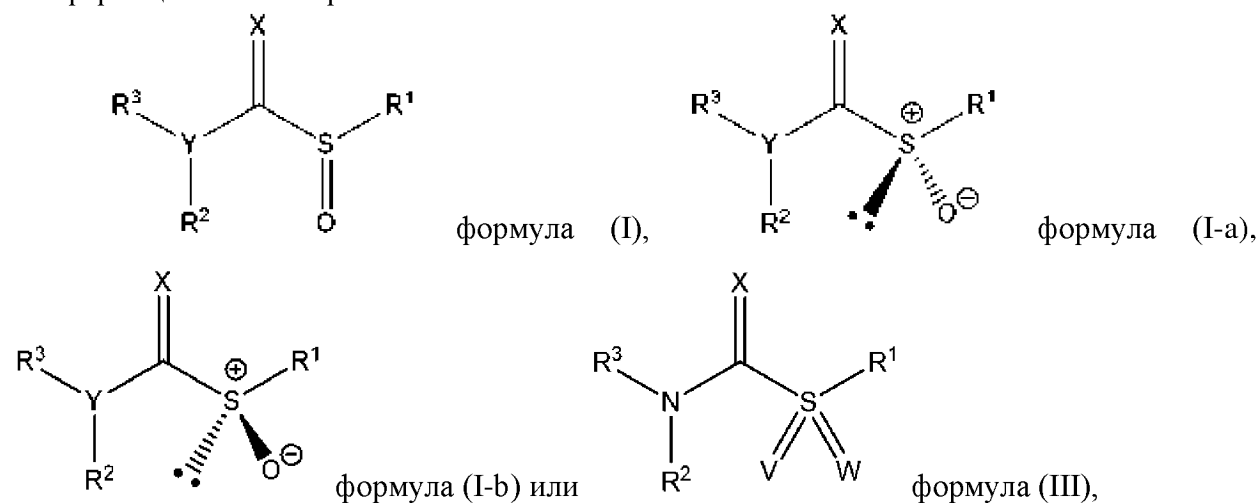
Настоящие примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, демонстрируют удивительные и неожиданные результаты, заключающиеся в том, что соединения могут быть использованы для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, а также других состояний, связанных со значительным и

нежелательным потреблением алкоголя или расстройством, связанным с употреблением алкоголя.

Данное описание содержит многочисленные ссылки на патенты, патентные заявки и публикации. Каждая из них включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей, в том числе в зависимости от контекста.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), формулы (I-a), формулы (I-b) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



где:

X представляет собой O, S или N-R⁴;

Y представляет собой N или C-R⁵;

V отсутствует или представляет собой O;

W отсутствует или представляет собой O;

каждый R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

при этом если R¹, R², R³, R⁴ или R⁵ представляет собой алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, то R¹, R², R³, R⁴ или R⁵ необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^b;

или R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или если Y представляет собой C-R⁵, R² и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или если Y представляет собой C-R⁵, R³ и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R^a независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила;

при этом если R^a представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, SF_5 , $P(O)R^cR^c$, $P(O)(OR^c)(OR^c)$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ или $S(O)_2NR^cR^c$;

при этом если R^b представляет собой C_{1-10} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, D, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила;

при этом если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, SF_5 , $P(O)R^gR^g$, $P(O)(OR^g)(OR^g)$,

$S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$;

при этом если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, SF_5 , $P(O)R^oR^o$, $P(O)(OR^o)(OR^o)$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ и $S(O)_2NR^oR^o$;

каждый R^d независимо выбран из D, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, SF_5 , $P(O)R^eR^e$, $P(O)(OR^e)(OR^e)$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$;

при этом если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, D, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила,

при этом если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила,

при этом если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-

10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^P;

каждый R^P независимо выбран из C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членный гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, SF₅, P(O)R^rR^r, P(O)(OR^r)(OR^r), S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r и S(O)₂NR^rR^r;

каждый R^o или R^r независимо выбран из H, D, C₁₋₁₀ алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5 или 6-членного гетероарила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₄алкенила и C₂₋₄ алкинила,

при этом если R^o или R^r представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5 или 6-членный гетероарил, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из D, OH, CN, -COOH, NH₂, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₄ алкилтио, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, -CONHR¹², -NHC(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -SO₂R¹², -NHSO₂R¹², -SO₂NHR¹² и NR¹²R¹²,

при этом если R^q представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, -COOH, NH₂, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆циклоалкилом или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и

каждый R¹² независимо представляет собой C₁₋₆ алкил.

2. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой O.

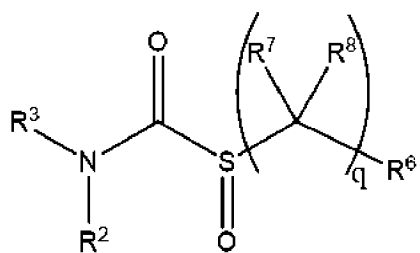
3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R² представляет собой этил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R³ представляет собой этил.

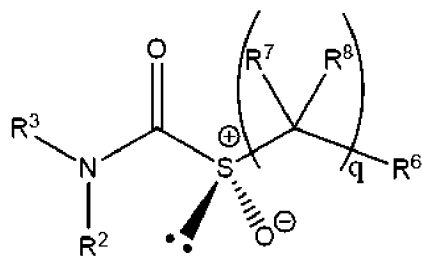
6. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R² и R³, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, и R^b является таким, как определено в одном из пп. 1-2, например, где R^b представляет собой OH или COOH.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или

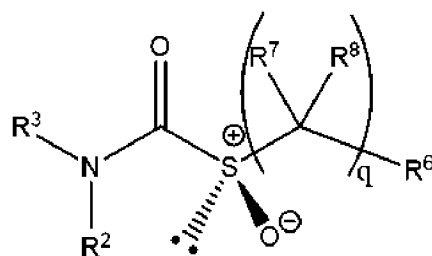


сольват, где соединение имеет

формулу (II),



формулу (II-a), или



формулу (II-b), где

q равен 0-6;

каждый R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$;

при этом если R^6 , R^7 или R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^6 , R^7 или R^8 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

или R^7 и R^8 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R^a , R^b , R^2 и R^3 являются такими, как определено в любом из пп. 1-6.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 представляет собой H.

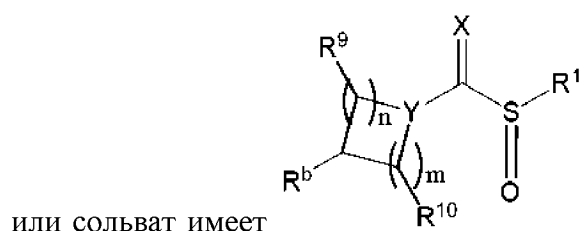
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой H.

10. Соединение по любому из пп. 7-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q равен 0, 1 или 2.

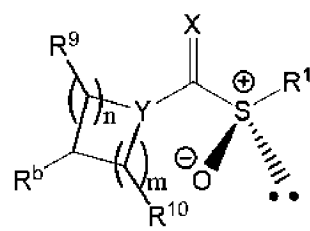
11. Соединение по любому из пп. 7-10 или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват, где R^6 представляет собой C_3 циклоалкил, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , и где R^b является таким, как определено в любом из пп. 1-2.

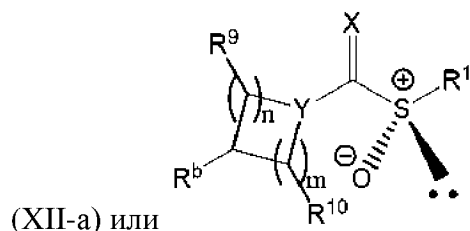
12. Соединение по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль



формулу (XII),



формулу



формулу (XII-b),

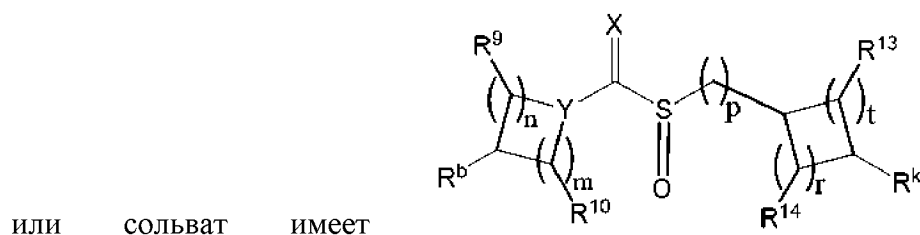
где каждый из n и m независимо равны 0-6;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a; и

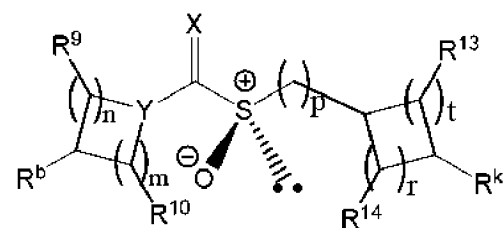
остальные переменные являются такими, как определено в п. 1.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой метил.

14. Соединение по п. 12, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль



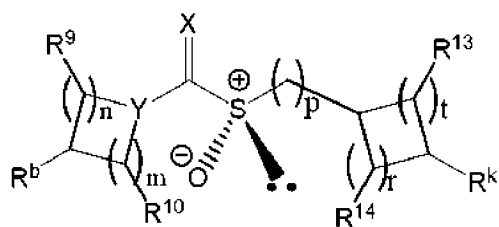
формулу (XIII),



формулу

(XIII-a)

или



формулу (XIII-b),

где каждый из p , t и r независимо равны 0-6;

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

каждый заместитель R^k независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c;

при этом если R^k представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ; и

остальные переменные являются такими, как определено в п. 1.

15. Соединение по любому из пп. 12-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой O.

16. Соединение по любому из пп. 12-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой N.

17. Соединение по любому из пп. 14-16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где r и t вместе равны 1 или 2.

18. Соединение по любому из пп. 14-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^k представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 14-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p равен 0 или 1.

20. Соединение по любому из пп. 12-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой H.

21. Соединение по любому из пп. 14-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{10} представляет собой H.

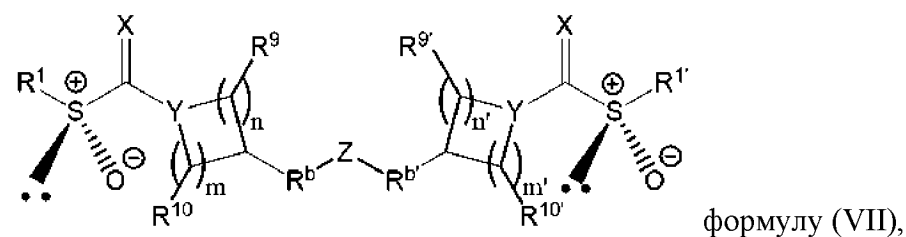
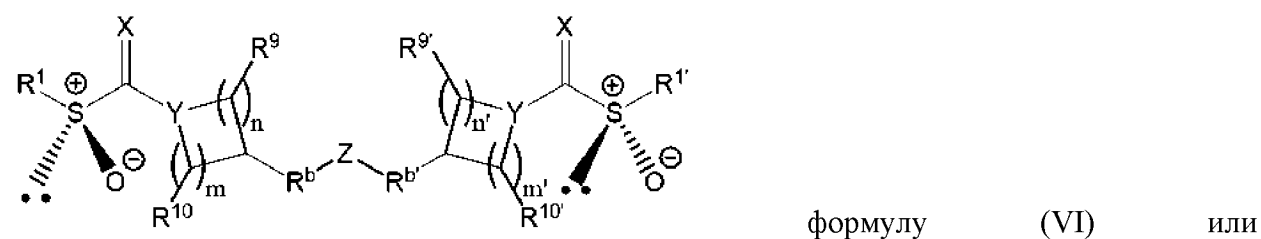
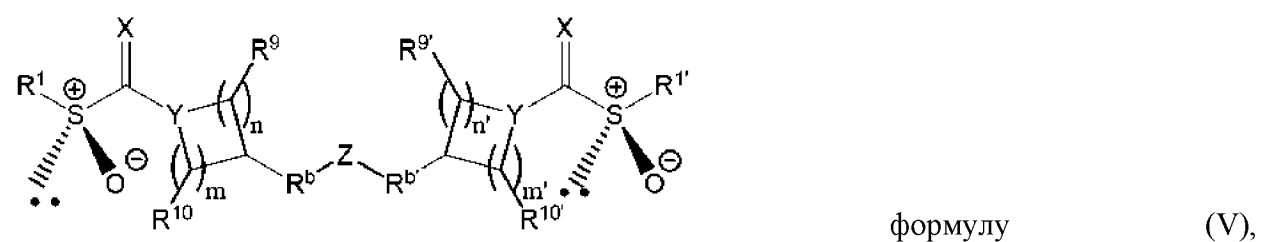
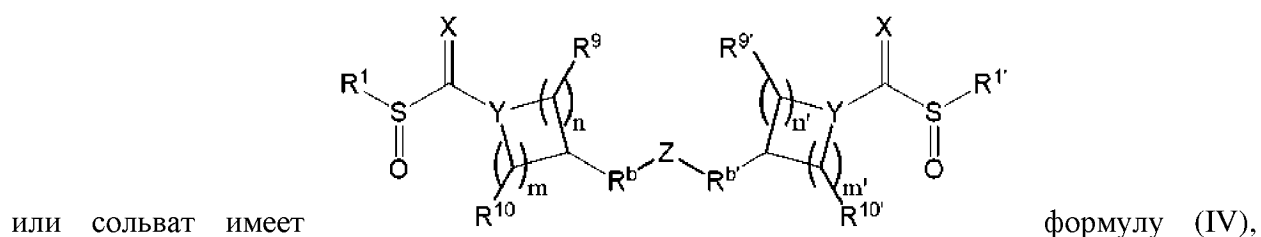
22. Соединение по любому из пп. 12-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n и m вместе равны 2, 3 или 4.

23. Соединение по любому из пп. 14-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{13} представляет собой H.

24. Соединение по любому из пп. 14-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{14} представляет собой H.

25. Соединение по любому из пп. 14-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^b представляет собой H.

26. Соединение по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль



где

каждый из n, m, n' и m' независимо равны 0-6;

Z представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)O(CH_2)_vCH_2O(O)C-$, $-OC(O)CH=CH(O)CO-$, $-OC(O)N(H)CH_2(CH_2)_vCH_2N(H)(O)CO-$, $OC(O)N(CH_3)(CH_2)_vCH_2N(CH_3)(O)CO-$, -

OC(O)N(CH₃)CH₂(CH₂)_vCH₂N(CH₃)(O)CO-, -C(O)O-, -C(S)-, -OC(S)-, -OC(S)O-, -C(O)O-, -C(=NR^a)-, -S-, -S-S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(R^a)₂-, -N(R^a)-, -S(O)(R^a)-, -S(O)N(R^a)-, -P(O)(R^a)-, -P(O)(OR^a)-, и -B(OR^a)-, и -S(O)₂N(R^a)-;

v равен 0-10;

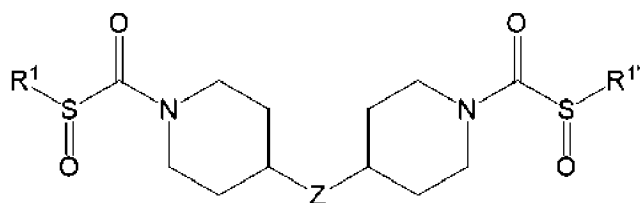
каждый R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'} и R^{1'} независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ и S(O)₂NR^aR^a;

каждый заместитель R^{b'} независимо выбран из связи, H, D, галогена, оксо, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, SF₅, P(O)R^cR^c, P(O)(OR^c)(OR^c), NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)(=NR^c)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c или S(O)₂NR^cR^c;

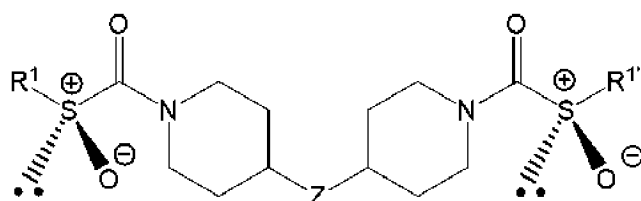
при этом если R^{b'} представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d, и

остальные переменные являются такими, как определено в п. 1.

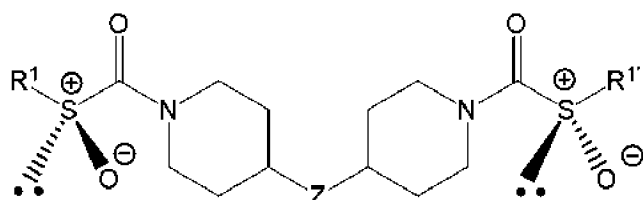
27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет



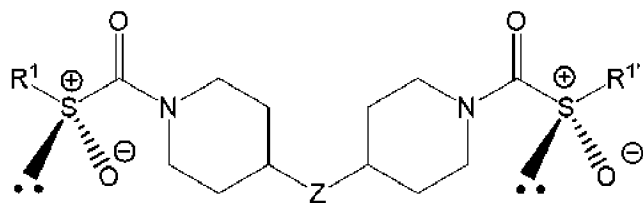
формулу (IV-I),



формулу (V-I),



формулу (VI-I) или



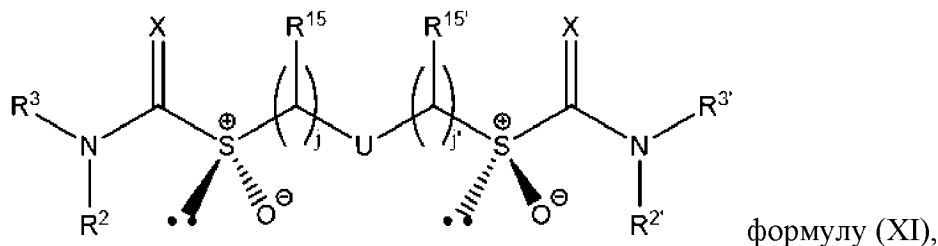
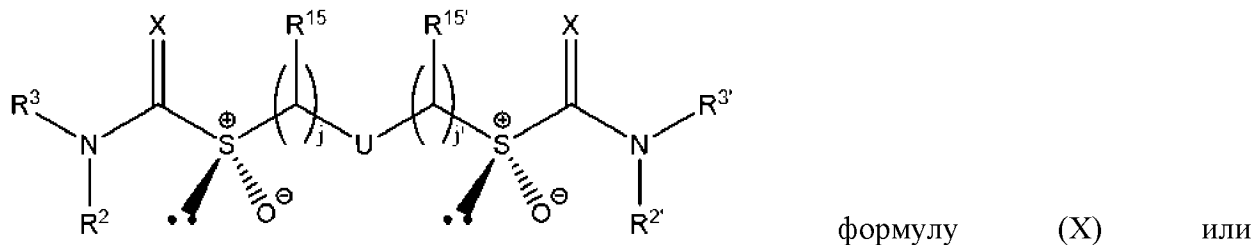
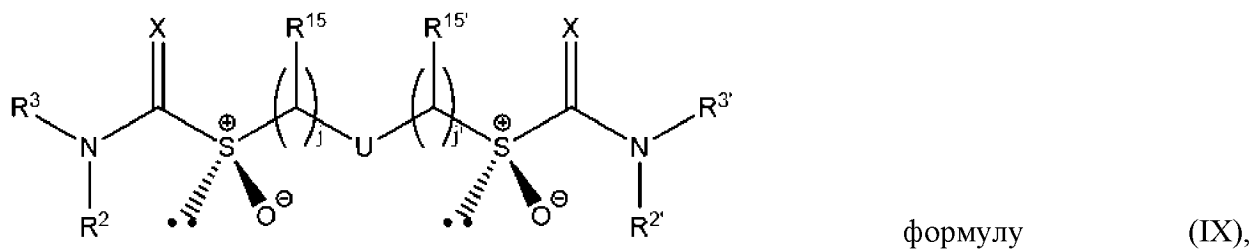
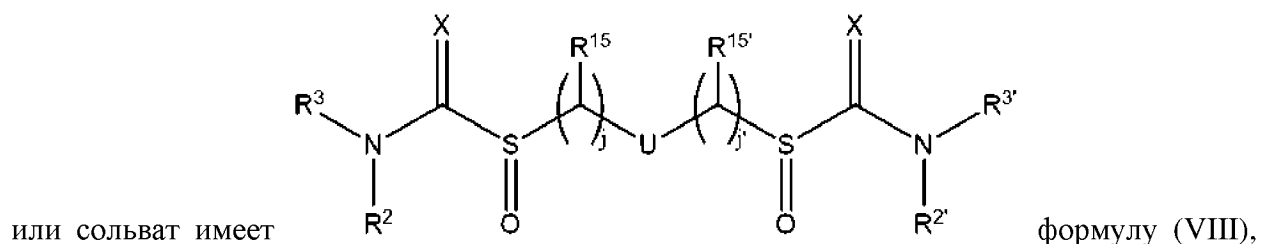
формулу (VII-I),

где переменные являются такими, как определено в п. 26.

28. Соединение по любому из пп. 26-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 и $R^{1'}$ представляют собой циклопропилметил.

29. Соединение по любому из пп. 26-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{O}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{O})\text{CO}-$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{O})\text{CO}-$.

30. Соединение по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль



где

каждый из j и j' независимо равен 0-10;

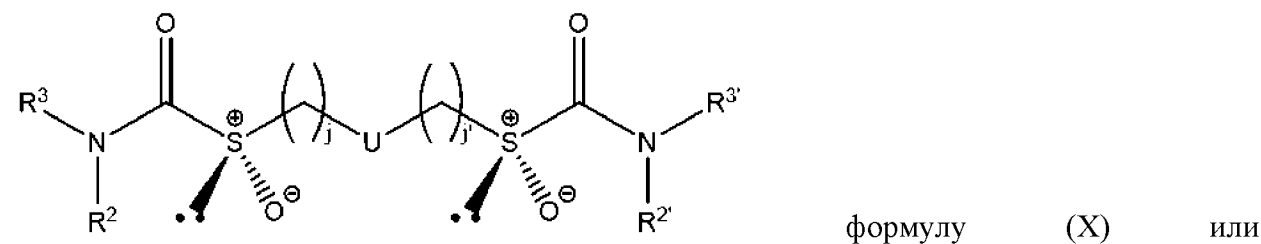
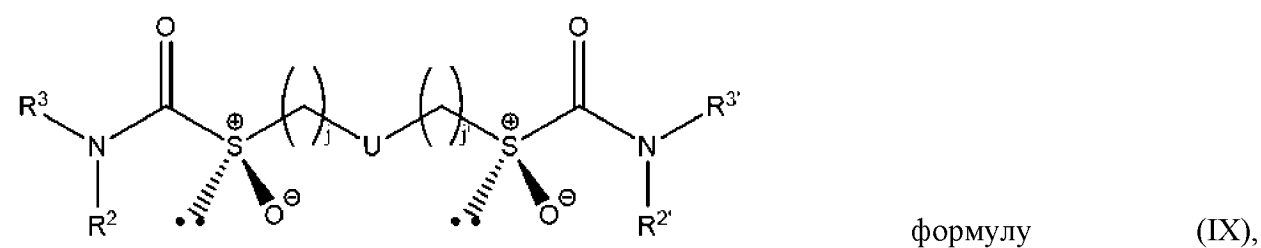
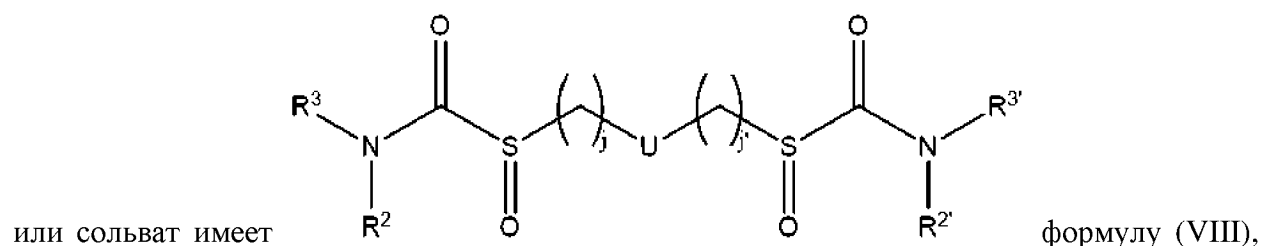
U представляет собой связь, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)O(CH_2)_wCH_2O(O)C-$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_wCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-OC(O)N(CH_3)CH_2(CH_2)_wCH_2N(CH_3)(O)CO-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-OC(S)-$, $-OC(S)O-$, $-C(O)O-$, $-C(=NR^a)-$, $-S-$, $-S-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)(R^a)-$, $-S(O)N(R^a)-$, $-P(O)(R^a)-$, $-P(O)(OR^a)-$, и $-B(OR^a)-$, и $-S(O)_2N(R^a)-$;

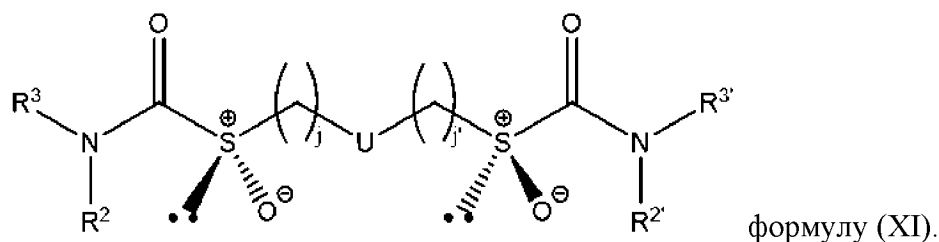
w равен 0-10;

каждый $R^{2'}$, $R^{3'}$, R^{15} и $R^{15'}$ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкокси, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, и

остальные переменные являются такими, как определено в п. 1.

31. Соединение по п. 30, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль





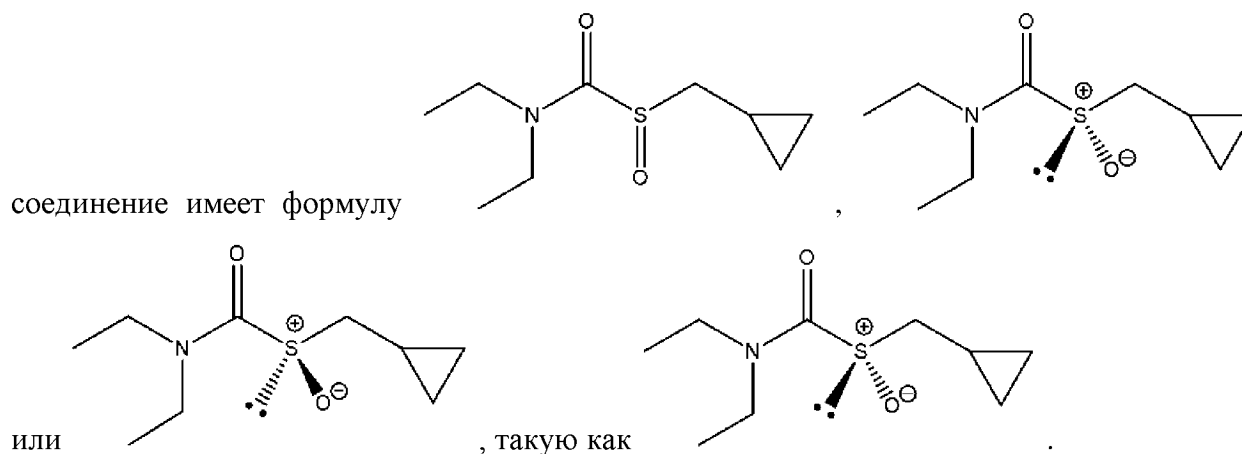
32. Соединение по любому из пп. 30-31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 и $R^{2'}$ представляют собой этил.

33. Соединение по любому из пп. 30-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 и $R^{3'}$ представляют собой этил.

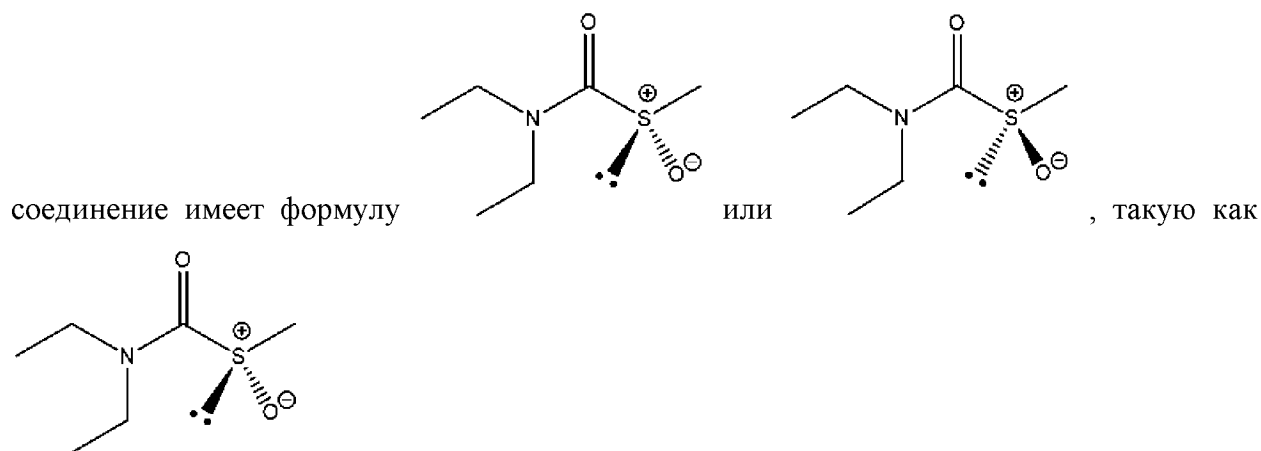
34. Соединение по любому из пп. 30-33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где j и j' равны 2.

35. Соединение по любому из пп. 30-34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где U представляет собой $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{O}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{O})\text{CO}-$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{O})\text{CO}-$.

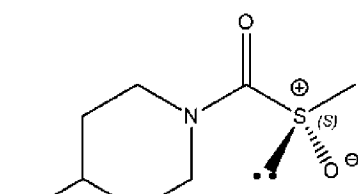
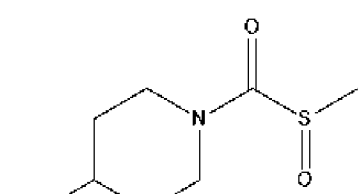
36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

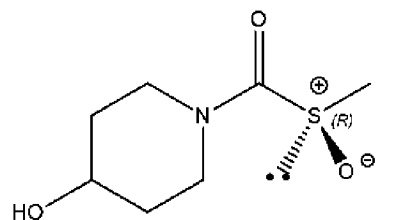


37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

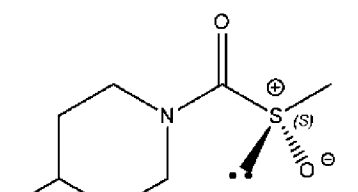


38. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

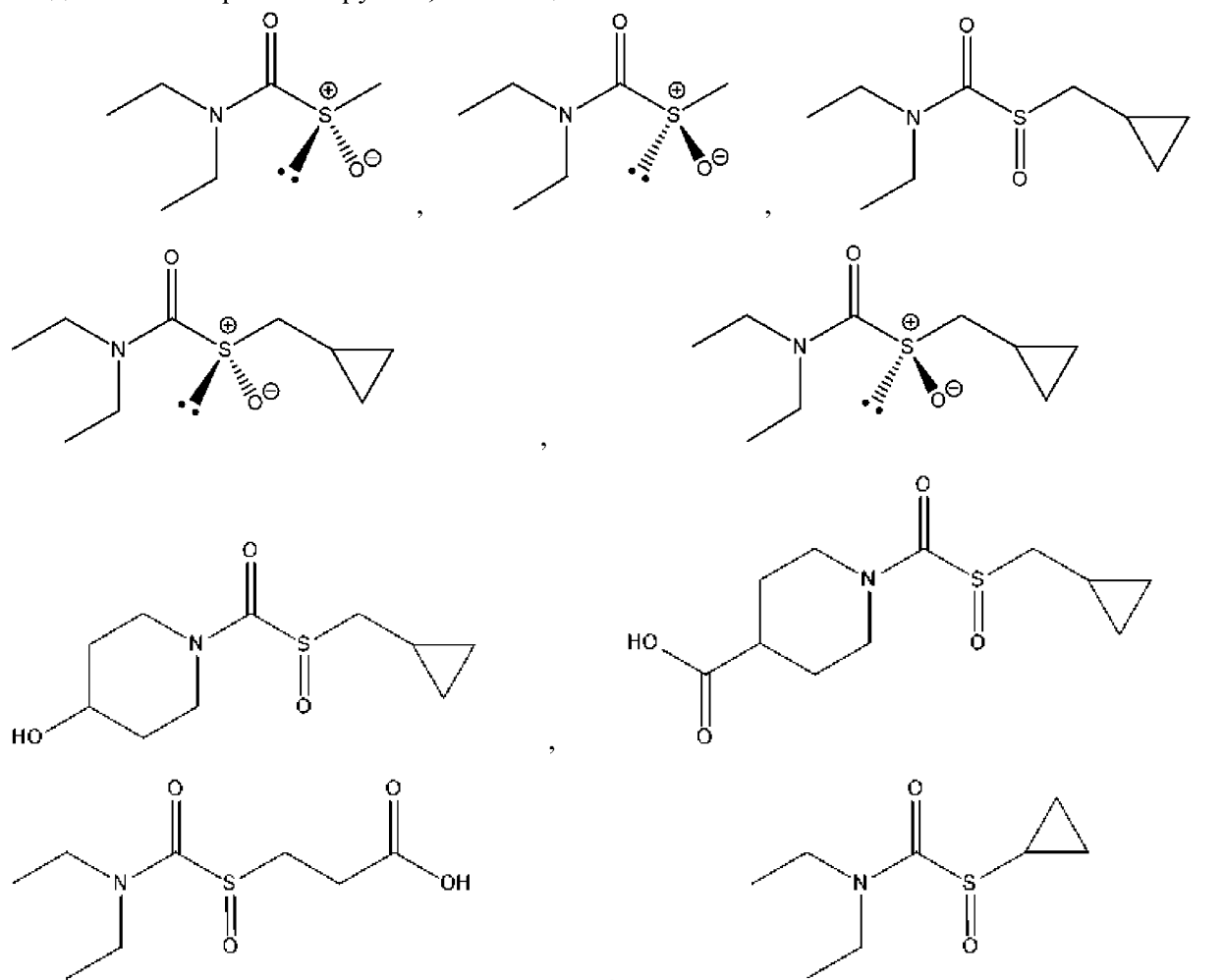
соединение имеет формулу , , или

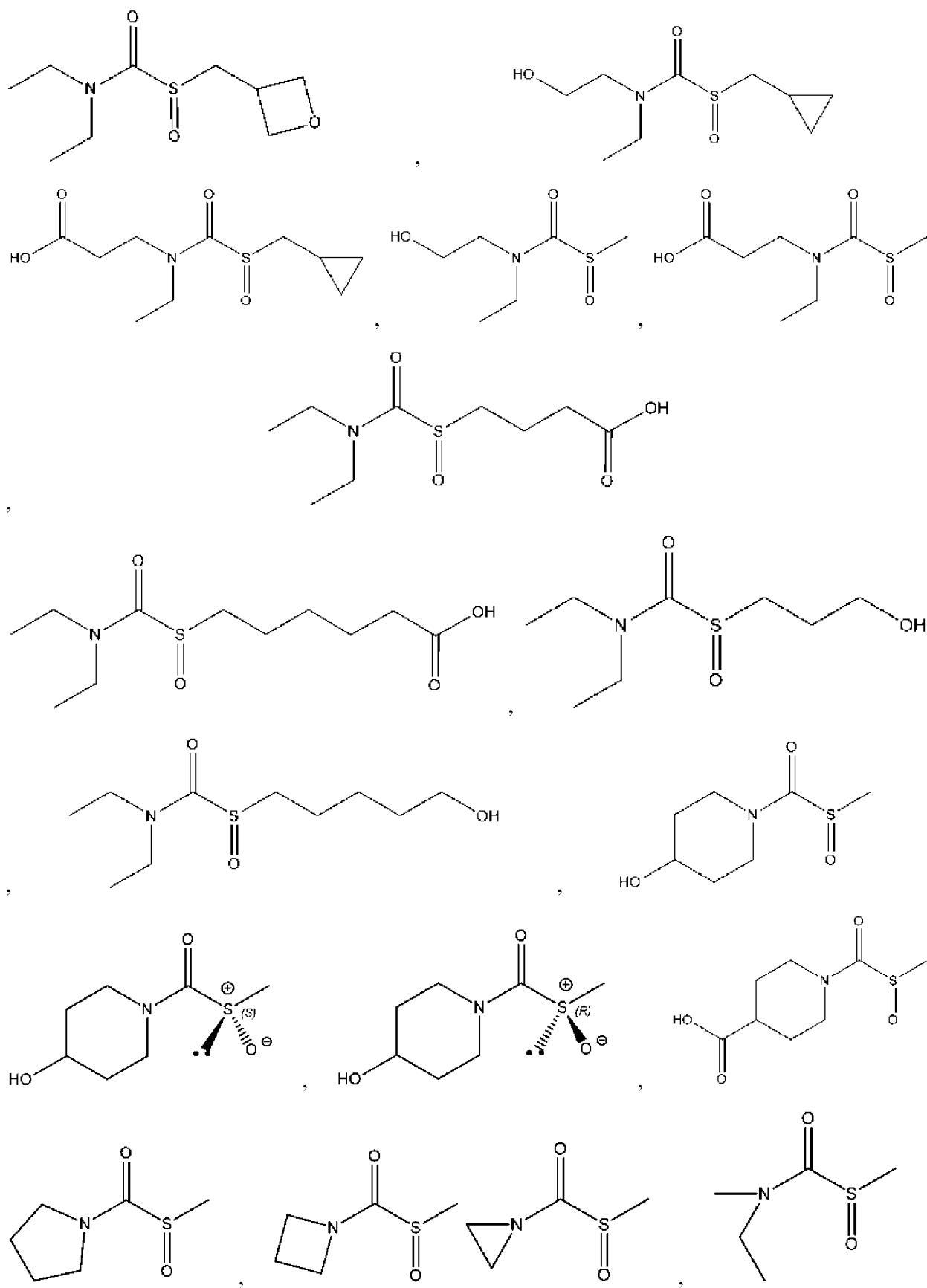


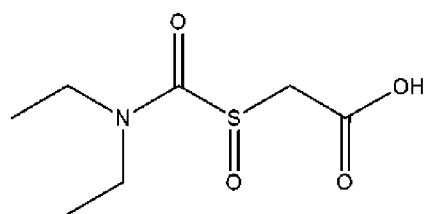
39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

соединение имеет формулу .

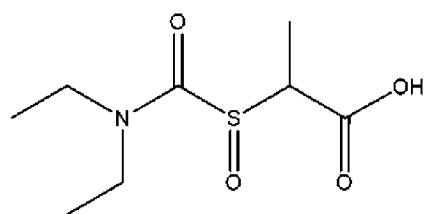
40. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение выбрано из группы, состоящей из



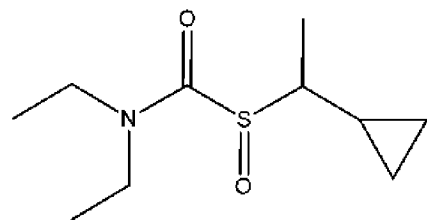




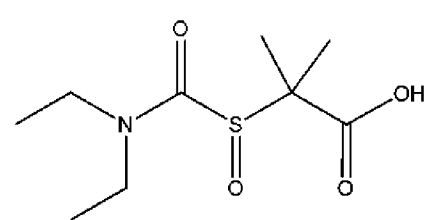
,



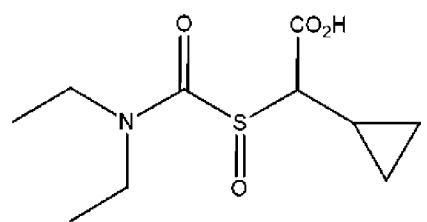
,



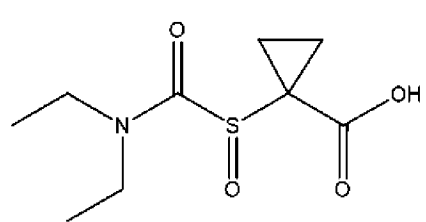
,



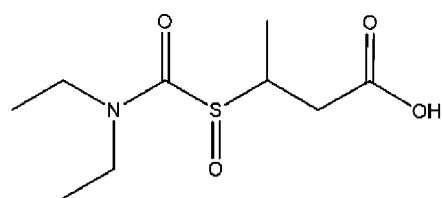
,



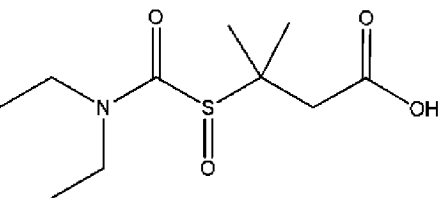
,



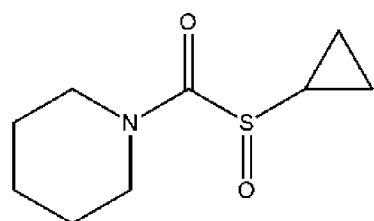
,



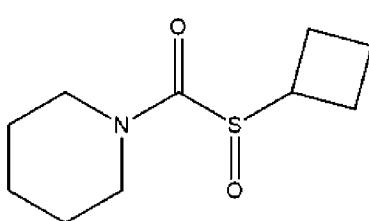
,



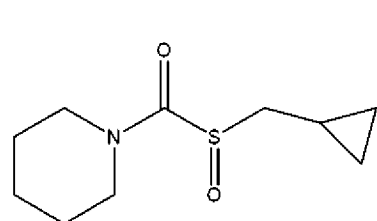
,



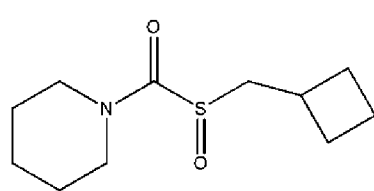
,



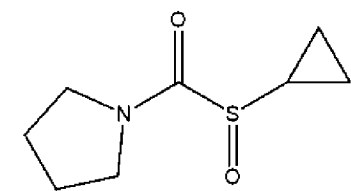
,



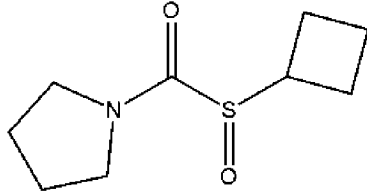
,



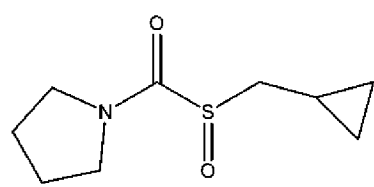
,



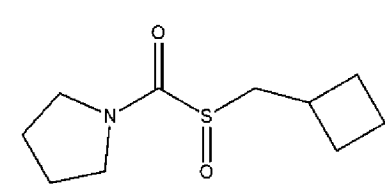
,



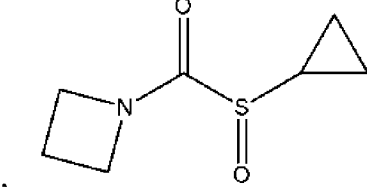
,



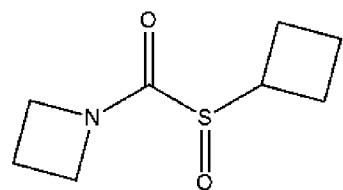
,



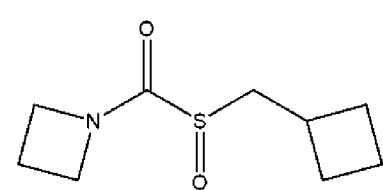
,



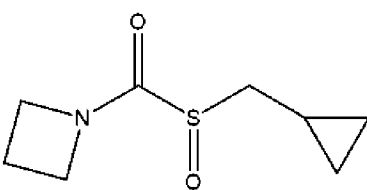
,



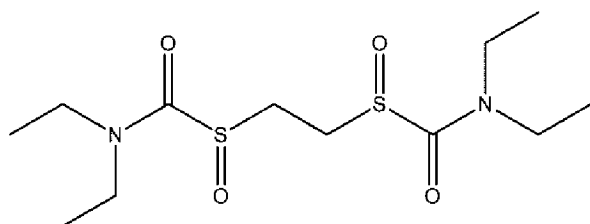
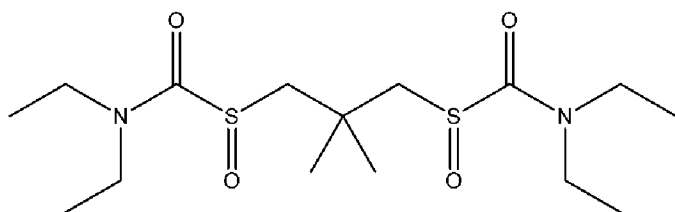
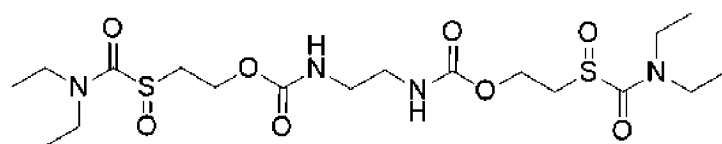
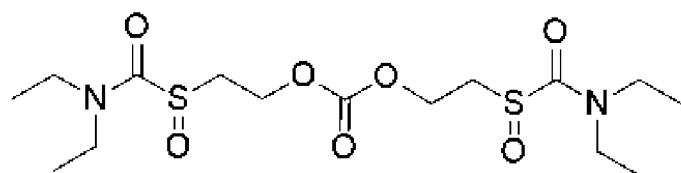
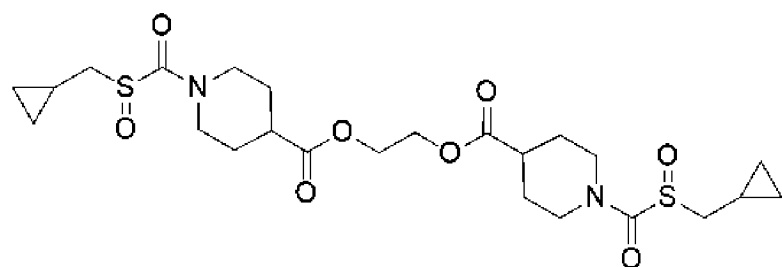
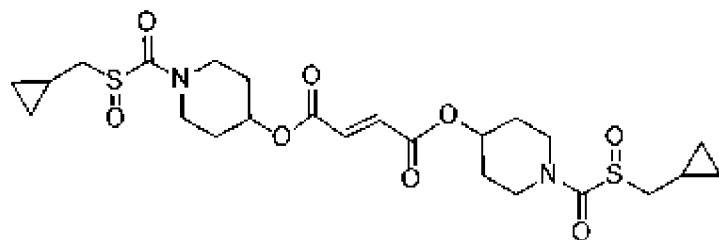
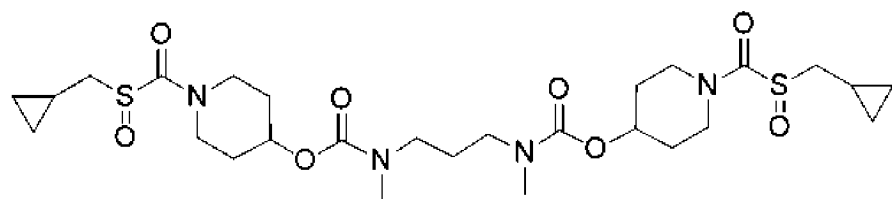
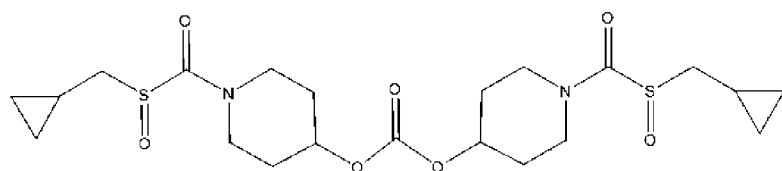
,

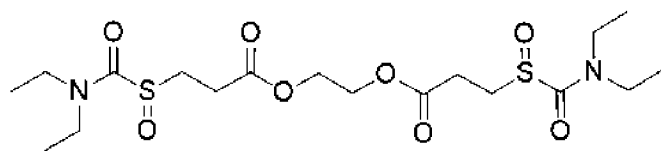


,

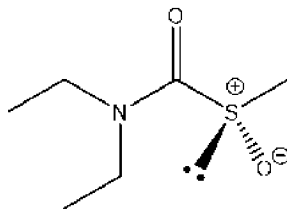


,





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



соединение имеет формулу

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, отличающаяся тем, что содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

44. Способ лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44 для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя, у субъекта или у субъекта, нуждающегося в этом.

45. Способ снижения пристрастия к алкоголю у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44 для снижения пристрастия к алкоголю у субъекта или у субъекта, нуждающегося в этом.

46. Способ ингибирования фермента ALDH2 у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44 для ингибирования фермента ALDH2 у субъекта или у субъекта, нуждающегося в этом.

47. Способ:

ингибирования фермента ALDH2, включающий приведение фермента ALDH2 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или фармацевтической композицией по п. 43 или 44;

лечения или предупреждения расстройства, связанного с алкоголем у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому

из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44, причем расстройство, связанное с алкоголем, может представлять собой или представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, вызванное употреблением алкоголя, злоупотребление алкоголем, алкогольную зависимость, алкогольную интоксикацию, алкогольную абстиненцию или любые их комбинации;

снижения количества алкоголя, употребляемого субъектом, страдающим от, диагностированным или подозреваемым в наличии расстройства, связанного с употреблением алкоголя, при этом способ включает введение субъекту соединения по п. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44;

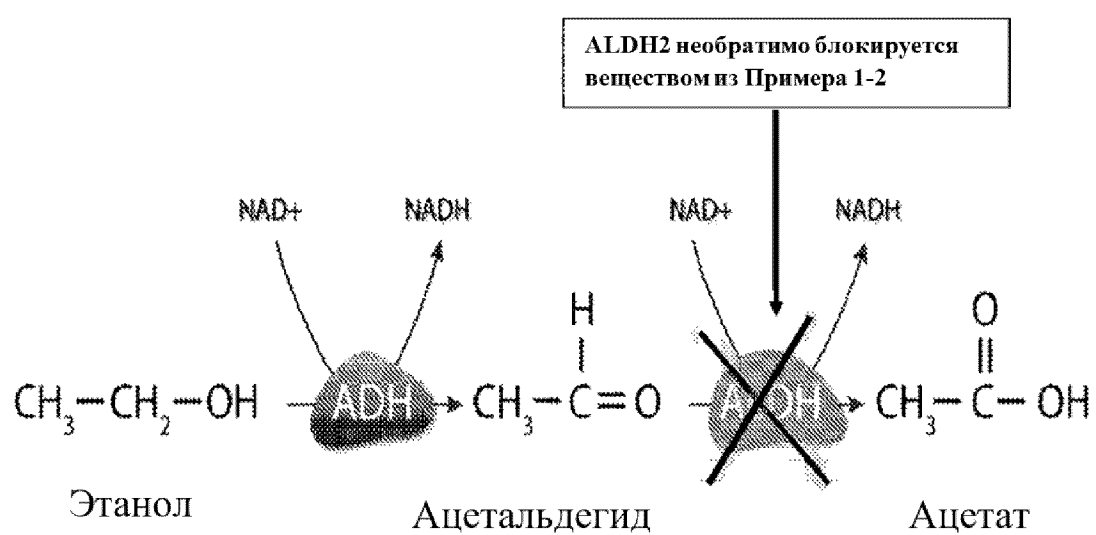
снижения пристрастия к алкоголю у субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. v, в котором пристрастие может быть измерено или измерено с использованием Визуальной аналоговой шкалы пристрастия, где субъект имеет шкалу снижения пристрастия после 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 недель лечения фармацевтической композицией и/или где снижение по Визуальной аналоговой шкале пристрастия составляет около или по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 75 баллов; или

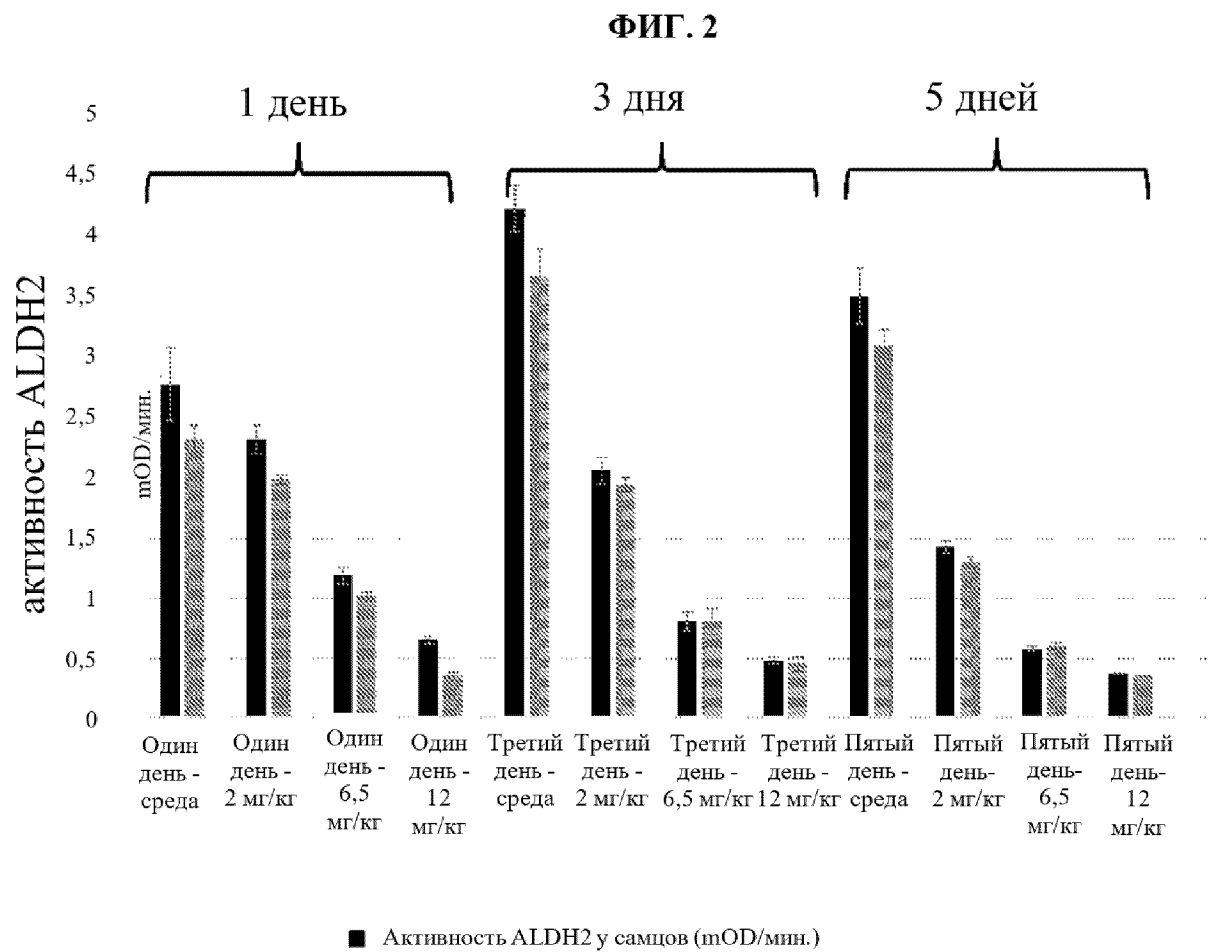
повышения процента дней без тяжелых запоев для субъекта с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, включающий введение субъекту соединения по п. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 43 или 44, где процент дней без тяжелых запоев может повышаться или повышается по меньшей мере или на около 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 или 300%.

По доверенности

1/15

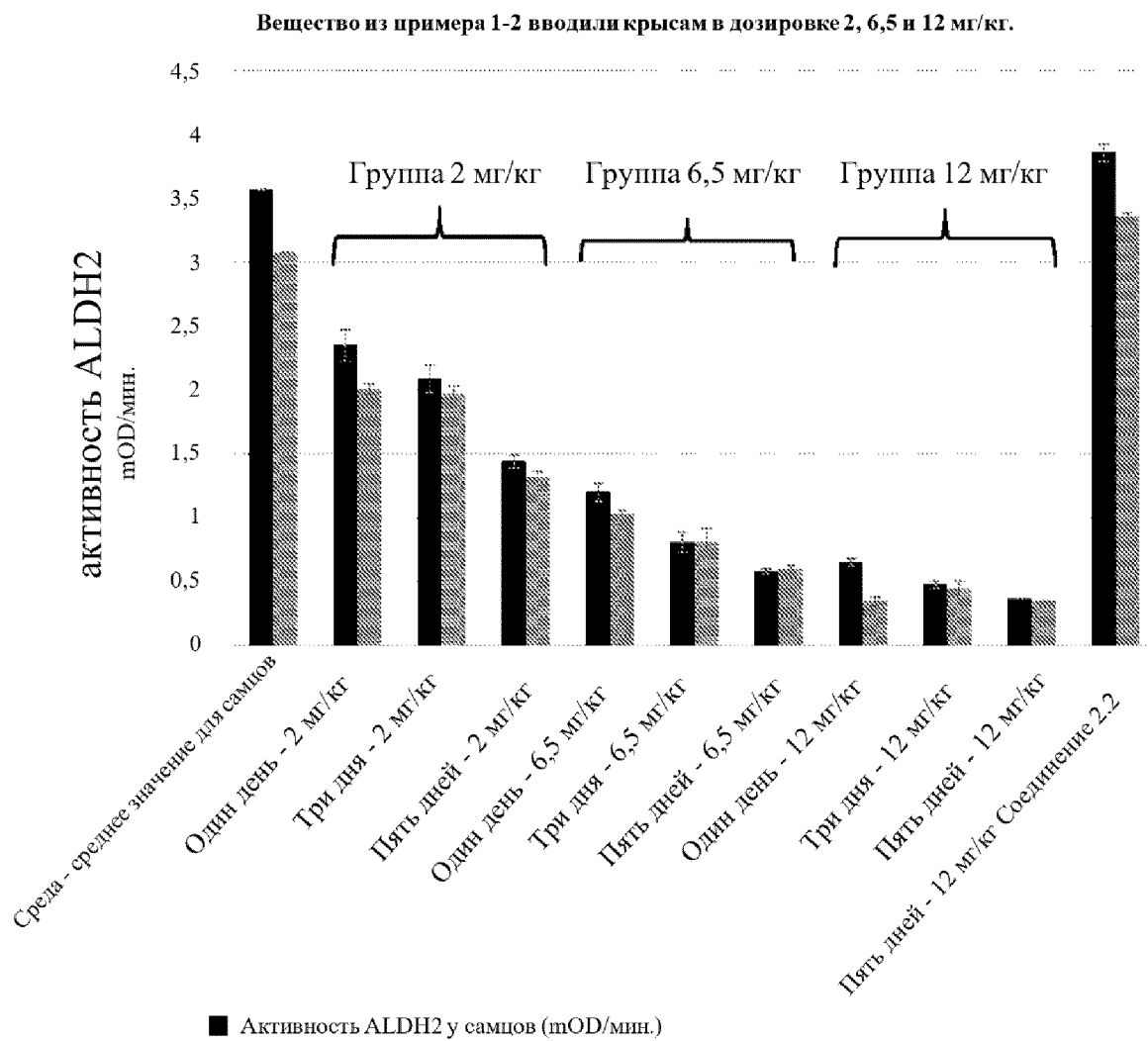
ФИГ. 1



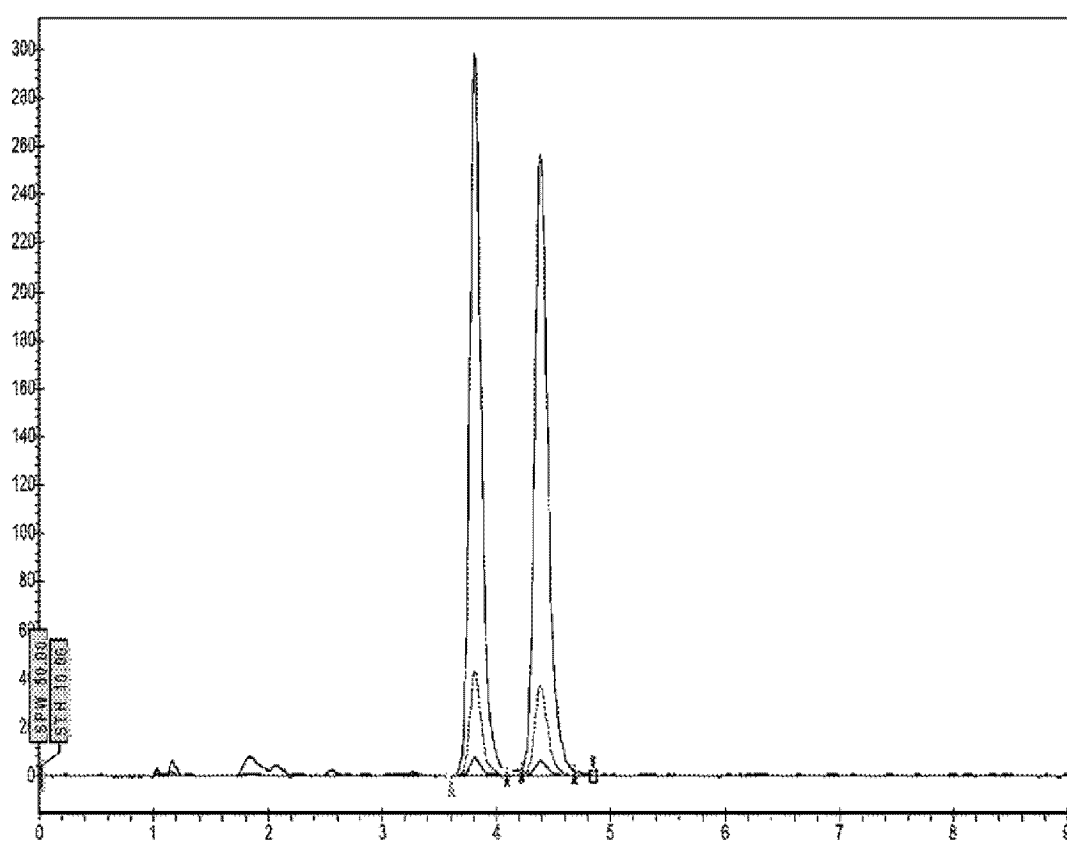


Вещество из примера 1-2 вводили крысам в дозировке 2, 6,5 и 12 мг/кг.

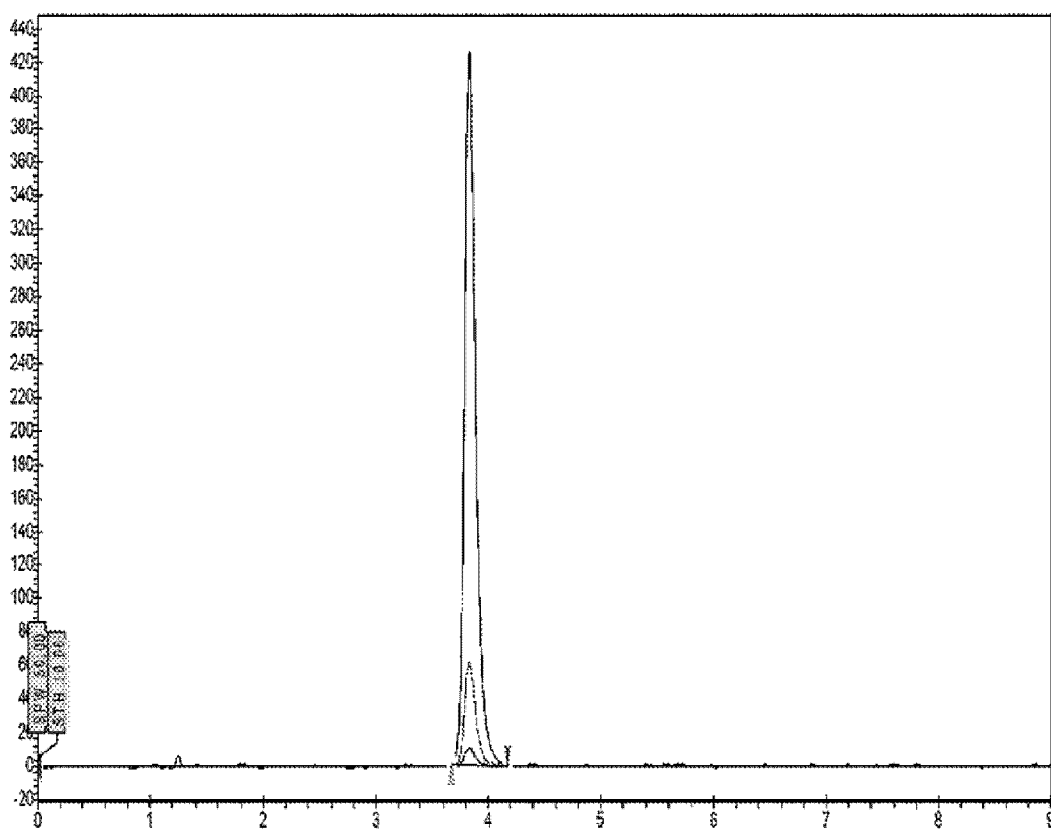
ФИГ. 3



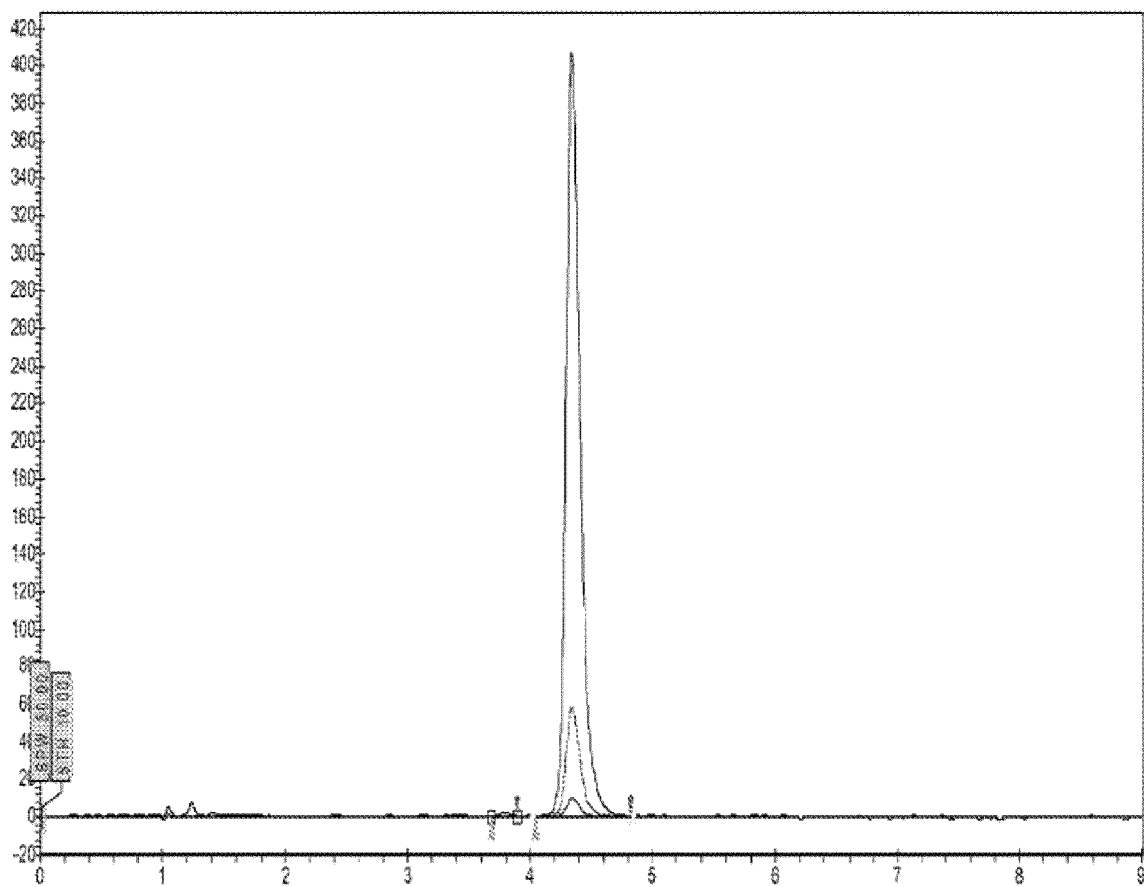
ФИГ. 4



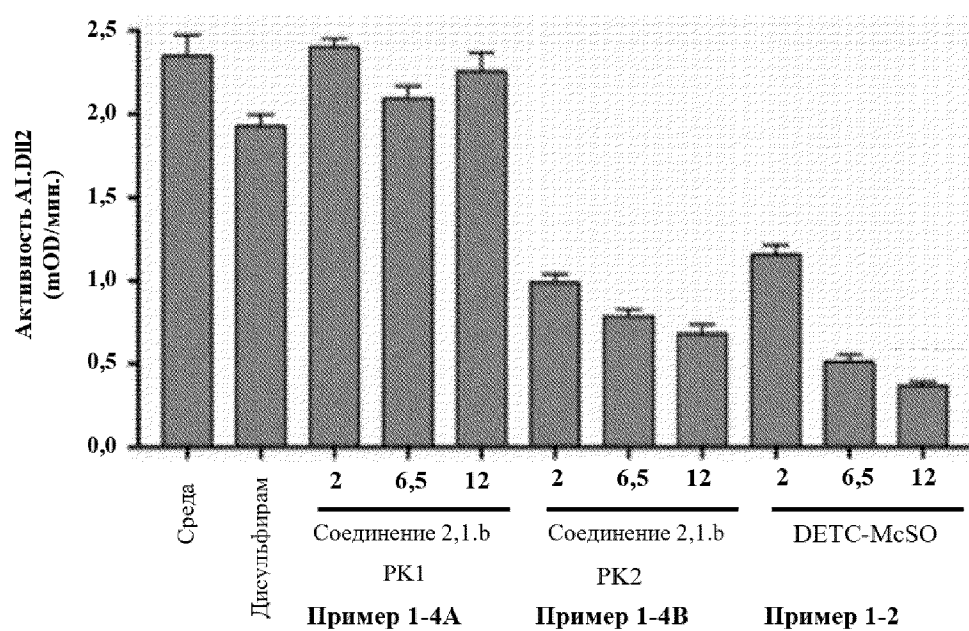
ФИГ. 5



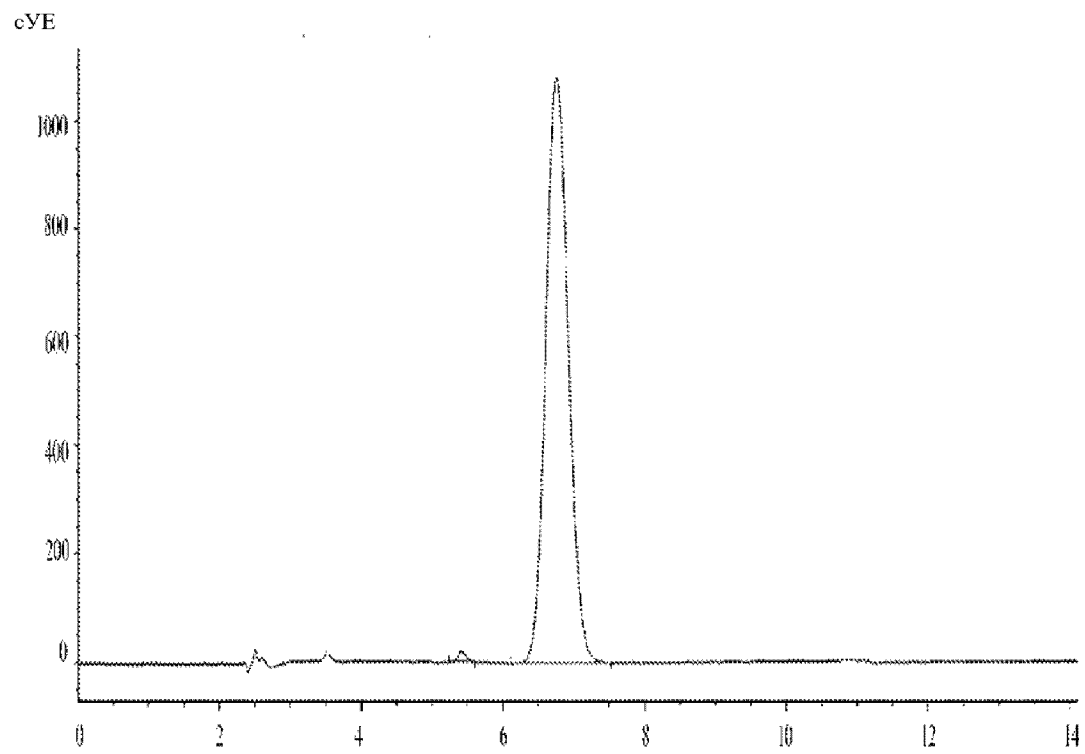
ФИГ. 6



ФИГ. 7



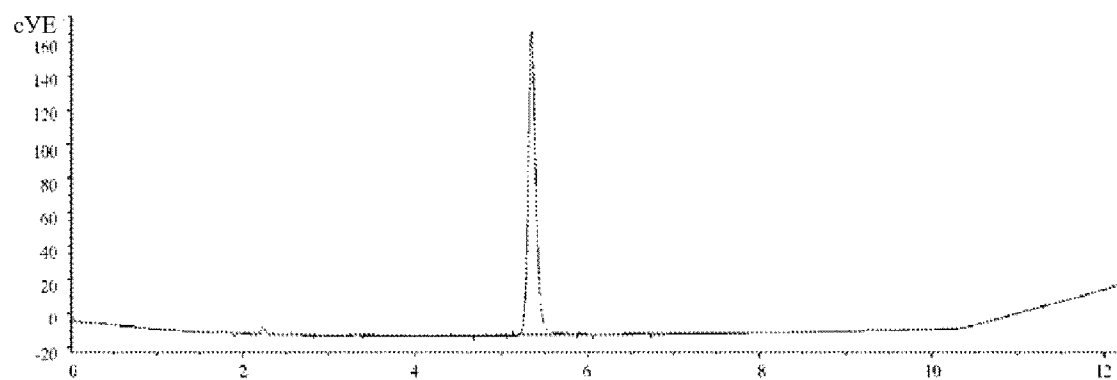
ФИГ. 8



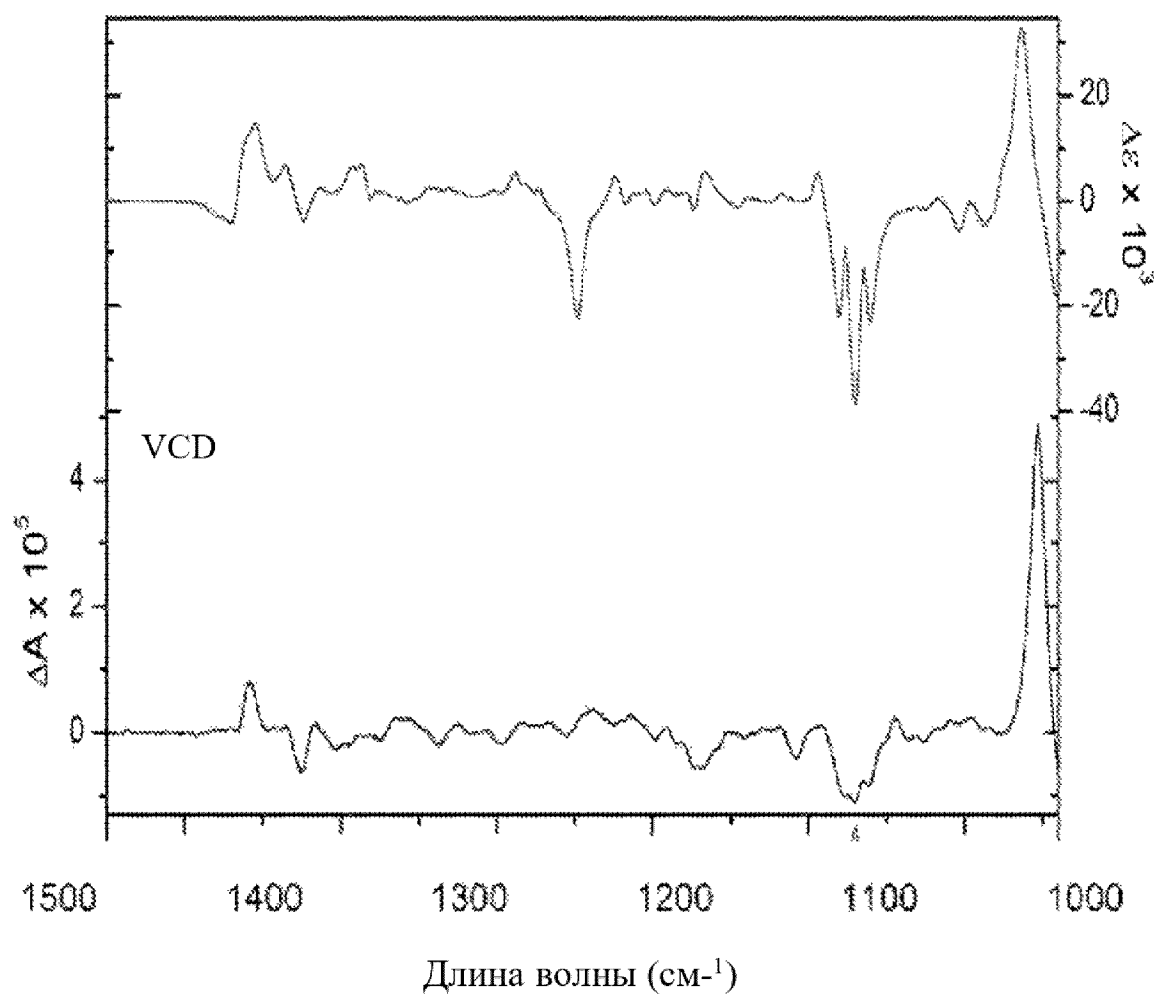
#	Время	Тип	Площадь	Высота	Ширина	% Площади
1	5,4	ММ	167,4	19,8	0,1411	0,700
2	6,743	ВВ	23744,3	1079,5	0,3426	99,300

9/15

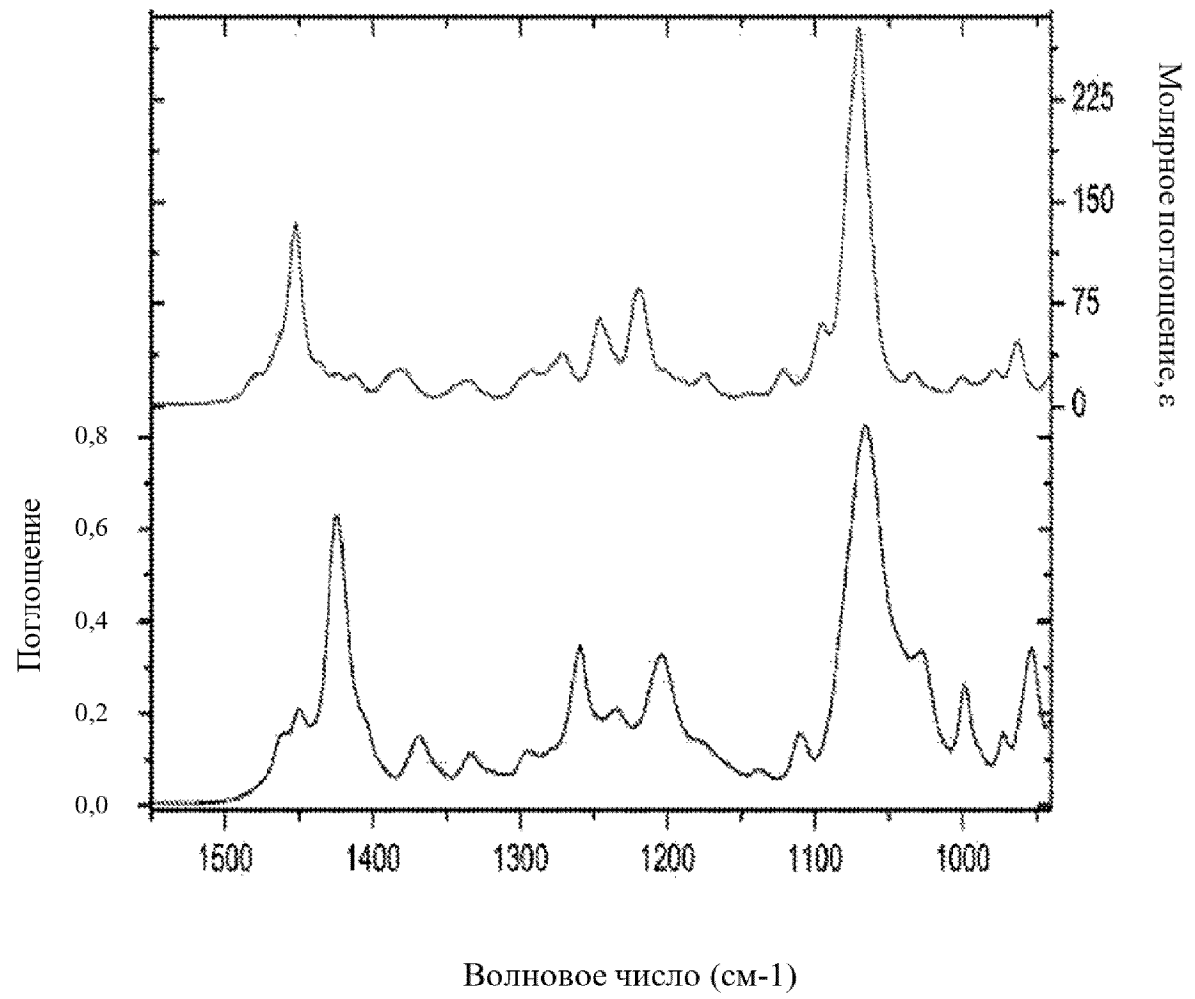
ФИГ. 9



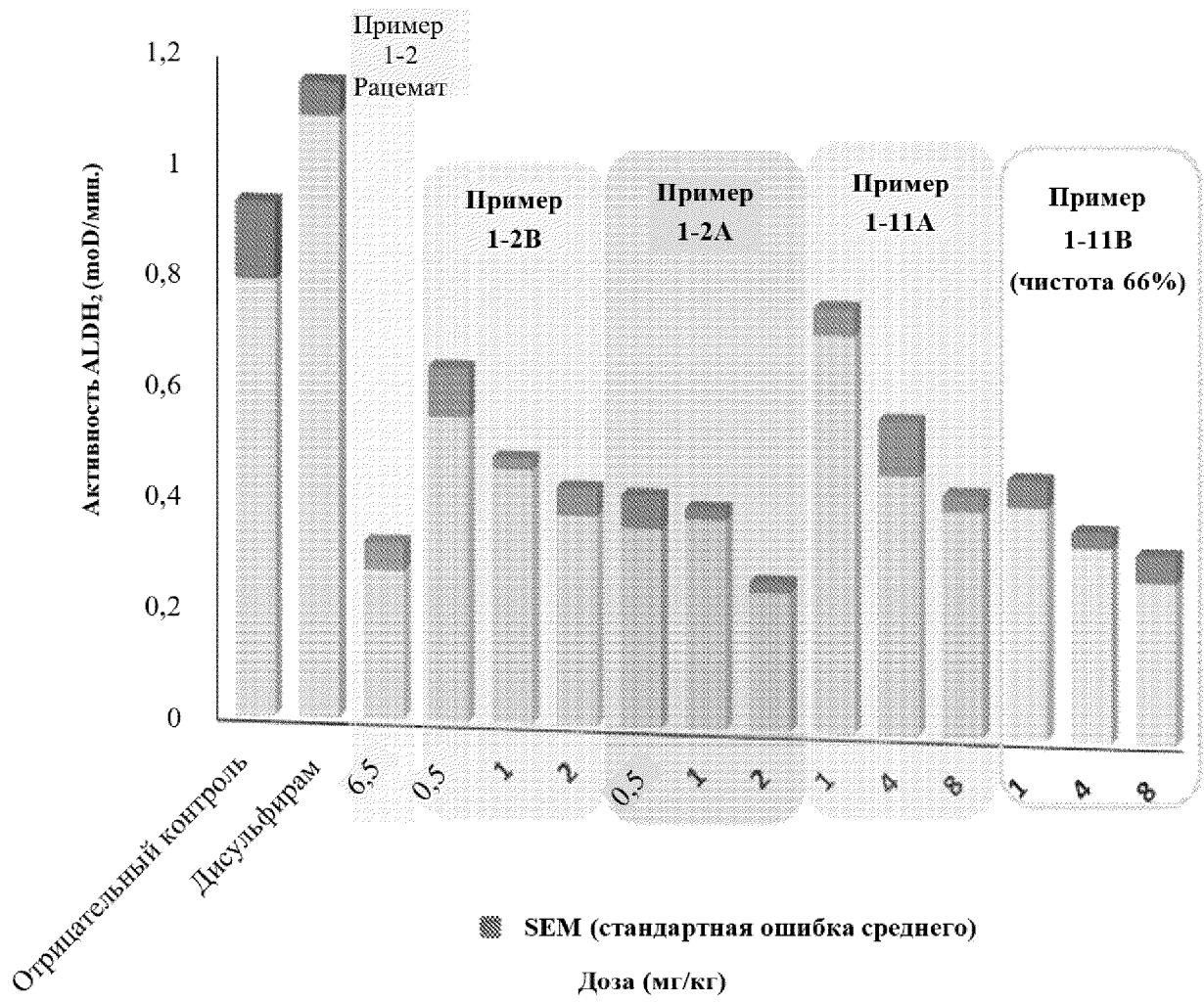
ФИГ. 10



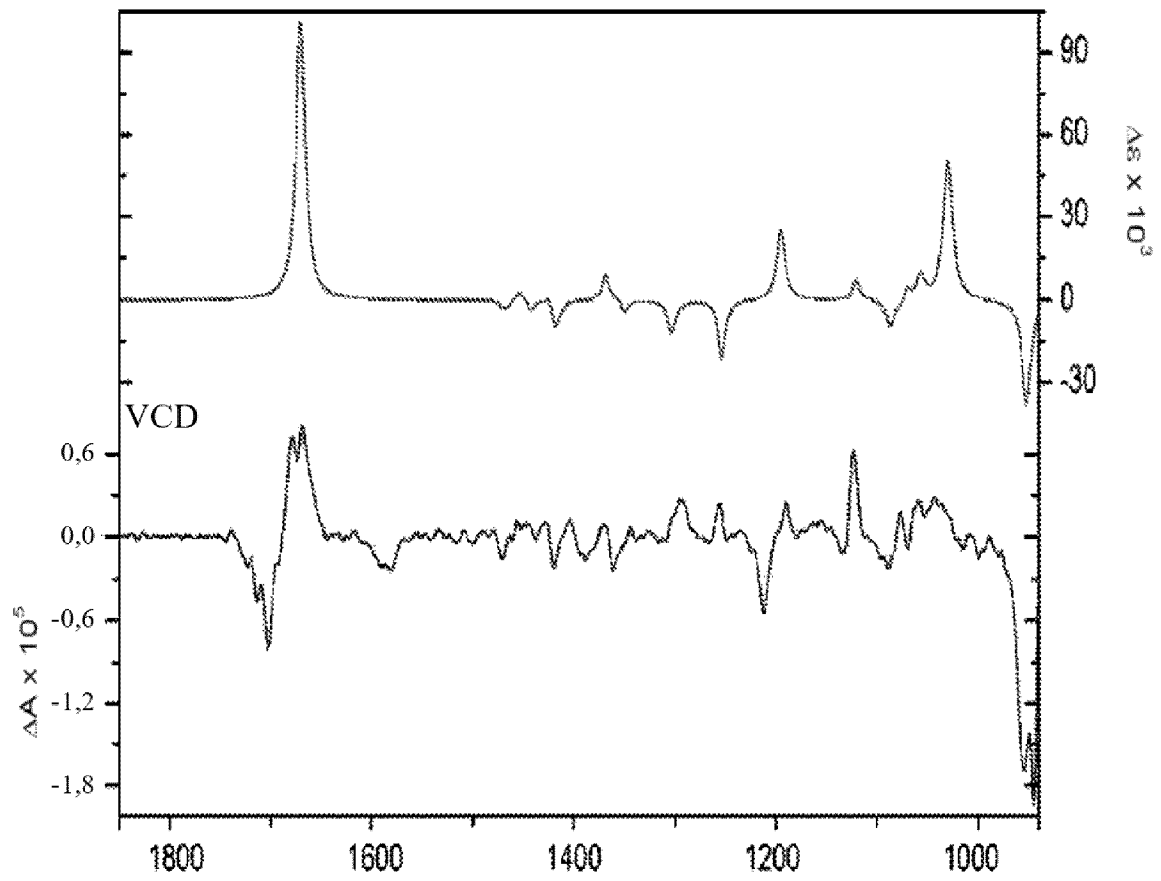
ФИГ. 11



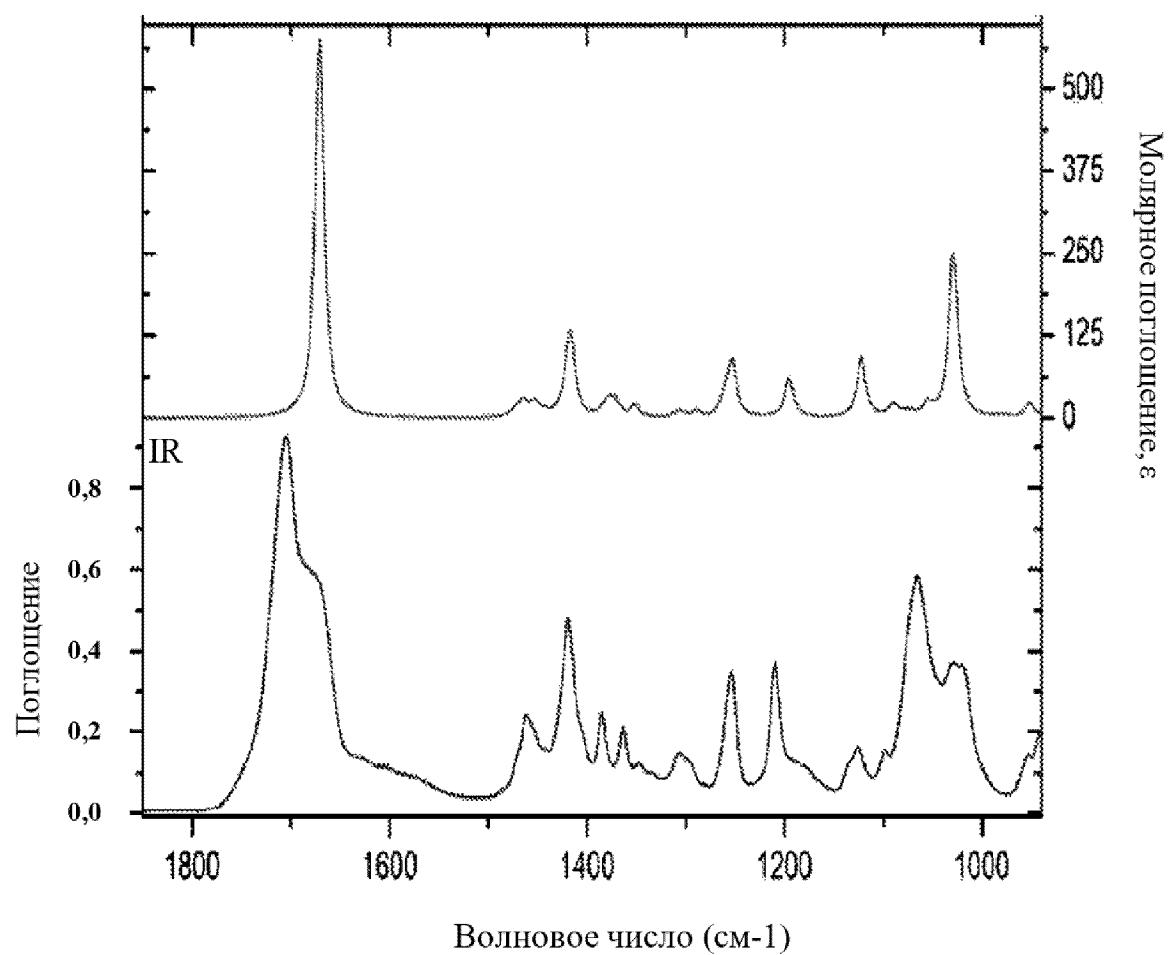
ФИГ. 12



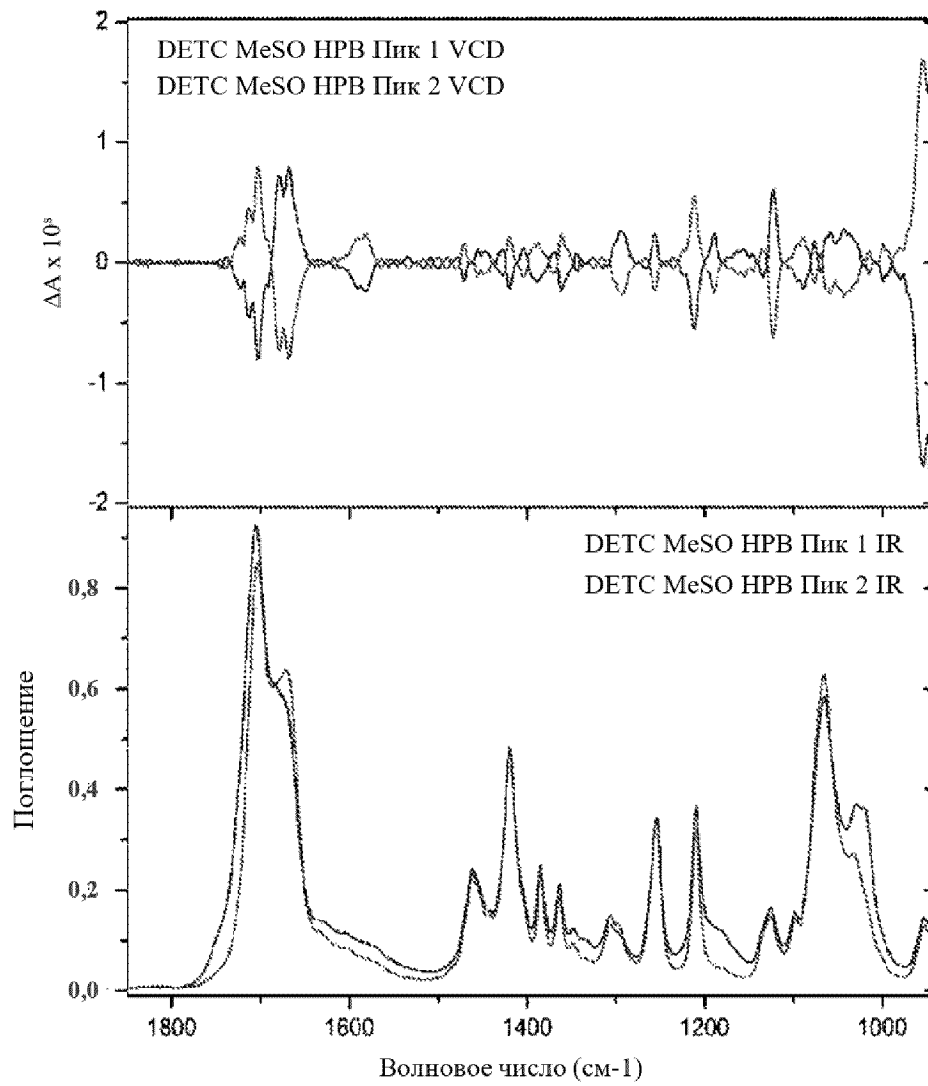
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15



Пик 1: Пример 1-2А

Пик 2: Пример 1-2В