



(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/04 (2019.08); *A61K 31/4245* (2019.08); *A61K 31/41* (2019.08); *A61P 25/00* (2019.08); *A61P 1/04* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018121416, 11.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.11.2016

Дата регистрации:
21.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2015 US 62/255,041

(43) Дата публикации заявки: 13.12.2019 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 21.07.2020 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.06.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2016/061676 (11.11.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/083756 (18.05.2017)

Адрес для переписки:
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11

(72) Автор(ы):

**МОХАН Раджу (US),
 НУСС Джон (US),
 ХАРРИС Джейсон (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ОППИЛАН ФАРМА ЛТД. (GB)

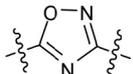
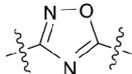
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010/0160369 A1, 24.06.2010. WO
2006/131336 A1, 14.12.2006. RU 2425832 C2,
10.08.2011.

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли, которые могут найти применение в модуляции сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P). В формуле (I) X₁,

X₂, X₃ и X₄ представляют собой CR₁; 

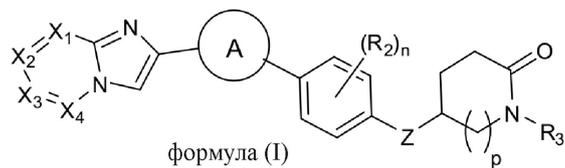
выбирается из  и ; Z

представляет собой -O- или -OCH₂-; каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из

водорода, галогена и C₁-C₆алкила, замещенного галогеном; каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и C₁-C₆алкила, замещенного галогеном; R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила; p равно 0-4 и r равно 0 или 1. Настоящее изобретение относится также и к фармацевтической композиции для модуляции активности сфингозин-1-фосфатного (S1P) рецептора, содержащей фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или связующее и соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль. Описывается также применение соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей для лечения заболевания, расстройства или состояния, где заболевание, расстройство или состояние выбрано из рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона. 3 н. и 18 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл.,

20 пр.



RU 2727194 C2

RU 2727194 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 471/04 (2019.08); *A61K 31/4245* (2019.08); *A61K 31/41* (2019.08); *A61P 25/00* (2019.08); *A61P 1/04* (2019.08)

(21)(22) Application: **2018121416**, 11.11.2016(24) Effective date for property rights:
11.11.2016Registration date:
21.07.2020

Priority:

(30) Convention priority:
13.11.2015 US 62/255,041

(43) Application published: 13.12.2019 Bull. № 35

(45) Date of publication: 21.07.2020 Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: 13.06.2018

(86) PCT application:
US 2016/061676 (11.11.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/083756 (18.05.2017)Mail address:
119019, Moskva, ul. Gogolevskij bulvar, 11

(72) Inventor(s):

MOKHAN Radzhu (US),
NUSS Dzhon (US),
KHARRIS Dzhejson (US)

(73) Proprietor(s):

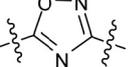
OPPILAN FARMA LTD. (GB)

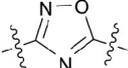
(54) **HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR TREATING DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to a compound of general formula (I) and its pharmaceutically acceptable salt, which can find application in modulation of sphingosine-1-phosphate receptors (S1P). In formula (I) X₁, X₂, X₃ and X₄ are

CR₁;  is selected from  and

; Z is -O- or -OCH₂-; each R₁ is

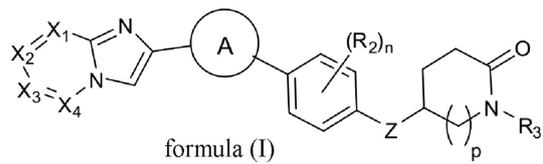
independently selected from a group consisting of hydrogen, halogen and C₁-C₆ alkyl substituted by

halogen; each R₂ is independently selected from the group consisting of halogen and C₁-C₆ alkyl substituted by halogen; R₃ is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl; n equals 0-4 and p equals 0 or 1. Present invention also relates to a pharmaceutical composition for modulating sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor activity, comprising a pharmaceutically acceptable diluent, excipient or binder and compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt. Described also is use of compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts for treating a disease, disorder or condition, where the disease, disorder or condition is selected from multiple sclerosis,

ulcerative colitis and Crohn's disease.

EFFECT: heterocyclic compounds for treating a disease are disclosed.

21 cl, 2 dwg, 1 tbl, 20 ex



formula (I)

RU 2727194 C2

RU 2727194 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

По этой заявке испрашивается приоритет по Предварительной Заявке США №62/255,041, поданной 13 ноября 2015 года, которая включена сюда посредством отсылки во всей своей полноте.

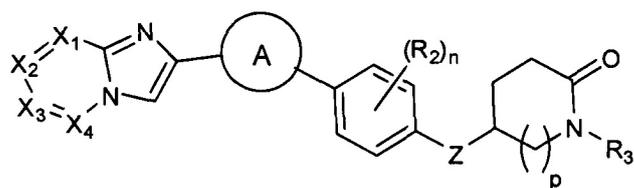
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сфингозин-1-фосфатные (S1P) рецепторы представляют собой класс связанных с белком G рецепторов, которые являются мишенями для липидной сигнальной молекулы сфингозин-1-фосфата. Было показано, что сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой биоактивный сфинголипид, который индуцирует многие клеточные процессы, в том числе те, которые приводят к агрегации тромбоцитов, клеточной пролиферации, клеточной морфологии, инвазии опухолевых клеток, хемотаксису эндотелиальных клеток и ангиогенезу, цитоскелетному перераспределению во многих типах клеток для регулирования иммунклеточной миграции, сосудистого гомеостаза и клеточной коммуникации в центральной нервной системе (ЦНС) и в периферических системах органов. S1P может связываться с членами семейства генов дифференциации клеток эндотелия (рецепторы EDG) связанных с белком G рецепторов, локализованных в цитоплазматической мембране. На сегодняшний день пять членов этого семейства были идентифицированы как рецепторы S1P в различных типах клеток: S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) и S1P5 (EDG-8). Модуляторы рецепторов S1P представляют собой соединения, которые сигнализируют как агонисты или антагонисты в одном или нескольких рецепторах S1P. Поскольку S1P опосредует широкий спектр клеточных ответов, модуляторы рецептора S1P являются многообещающими мишенями для различных терапевтических показаний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIf), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для модуляции рецептора S1P. В одном аспекте изобретение относится к введению терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного модулятора рецептора S1P, описанного в настоящем документе, млекопитающему для лечения заболеваний, расстройств или состояний, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P.

В одном аспекте заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (I);

где:

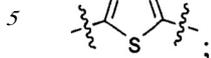
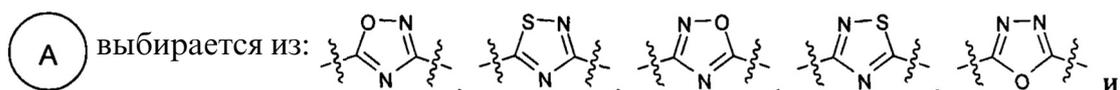
X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; или

X₁ представляет собой N; X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; или

X₂ представляет собой N; X₁, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; или

X₃ представляет собой N; X₁, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; или

X₄ представляет собой N; X₁, X₃ и X₃ каждый представляет собой CR₁;



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₁-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила); или необязательно R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

R₁₅ выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₂₀ и R₂₃ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

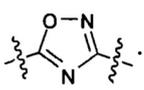
R₂₁ и R₂₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила); или необязательно R₂₁ и R₂₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

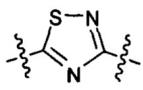
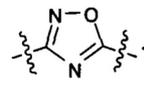
n равно 0-4; и
r равно 0 или 1.

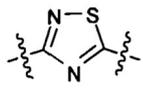
В одном варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X₁ представляет собой N; X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X₂ представляет собой N; и X₁, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X₃ представляет собой N; и X₁, X₂ и X₄ каждый представляет собой CR₁. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X₄ представляет собой N; и X₁, X₂ и X₃ каждый представляет собой CR₁. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R₁ независимо выбирается

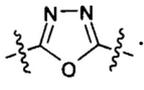
из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -CF₃, -OR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, и -C(O)N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и -CF₃. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R₃ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение

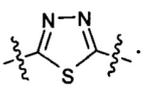
Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором (A)

представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

в котором (A) представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором (A) представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором (A) представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором (A) представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором (A) представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором Z представляет собой -O-. В другом варианте

выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором p равно 1. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором n равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором n равно 1. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором n равно 2.

В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше или ниже для различных переменных. В соответствии с описанием группы и их заместители выбираются специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

В другом аспекте заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или связующее. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, составлена для способа введения, выбранного из перорального введения, парентерального введения, трансбуккального введения, назального введения, местного введения или ректального введения.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего выбираются из рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой рассеянный склероз. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой язвенный колит. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему

терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой болезнь Крона.

5 В следующем варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой отторжение трансплантированных
10 органов или ткани; реакцию трансплантат против хозяина, обусловленную трансплантацией; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, тяжелую миастению; аллергию на пыльцу; диабеты типа I; профилактику псориаза; болезнь Крона; язвенный колит, острый респираторный дистресс-синдром; респираторный дистресс-синдром у взрослых; грипп; пост-инфекционные аутоиммунные
15 заболевания, включая ревматическую атаку и постинфекционный гломерулонефрит; и метастазы карциномы.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой применение соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IId) для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или
20 состояния, которые могли бы выиграть от модуляции рецептора S1P. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой применение модулятора рецептора S1P для изготовления лекарственного средства для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой отторжение трансплантированных
25 органов или ткани; реакцию трансплантат против хозяина, обусловленную трансплантацией; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, тяжелую миастению; аллергию на пыльцу; диабеты типа I; профилактику псориаза; болезнь Крона; язвенный колит, острый респираторный дистресс-синдром; респираторный дистресс-синдром у взрослых; грипп; пост-инфекционные аутоиммунные
30 заболевания, включая ревматическую атаку и постинфекционный гломерулонефрит; и метастазы карциномы.

В другом аспекте заявленное изобретение относится к способу модуляции активности рецептора S1P, включающий контактирование рецептора S1P или его части с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

35 ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и индивидуально
40 указаны как включенные посредством ссылки.

40 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 показана клеточная активность для соединения Формулы (I), описанного в настоящем документе, в анализе выделения Ca^{2+} .

На Фигуре 2 показано уменьшение количества лимфоцитов в течение четырех часов для соединений Формулы (I), описанных в настоящем документе.

45 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

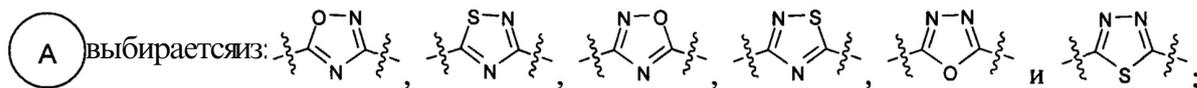
Сфингозин-1-фосфатные рецепторы регулируют фундаментальные биологические процессы, такие как пролиферация клеток, ангиогенез, миграция, организация цитоскелета, хемотаксис эндотелиальных клеток, перераспределение иммунных клеток

и митогенез. Сфингозин-1-фосфатные рецепторы также участвуют в иммунной модуляции и непосредственно вовлечены в подавление врожденных иммунных ответов от Т-клеток. Сфингозин-1-фосфатные рецепторы (S1P) делятся на пять подтипов: S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 и S1PR5. Они экспрессируются в самых разных тканях, причем
5 каждый подтип проявляет различную клеточную специфичность, хотя они обнаруживаются при их максимальной плотности на лейкоцитах.

В настоящем документе описаны соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для модуляции рецептора S1P. В некоторых
10 вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции подтипов рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения
15 Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для избирательной модуляции двух подтипов рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические
20 композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции единственного подтипа рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для
25 селективной модуляции подтипа 1 рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции подтипа 2 рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые
30 включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции подтипа 3 рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции подтипа 4
35 рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, представлены соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), фармацевтические композиции, которые включают такие соединения, и способы их применения для селективной модуляции подтипа 5
40 рецептора S1P.

В другом аспекте изобретение относится к введению по меньшей мере одного модулятора рецептора S1P, описанного в настоящем документе, млекопитающему для
лечения заболеваний, расстройств или состояний, которые могли бы получить пользу
45 от модуляции рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения изобретение относится к введению по меньшей мере одного модулятора рецептора S1P, описанного в настоящем документе, млекопитающему для лечения заболеваний, расстройств или состояний, которые могли бы получить пользу от модуляции рецептора

X_4 представляет собой N; X_1 , X_2 и X_3 каждый представляет собой CR_1 ;



Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R_4)-$, $-CH_2-$, $-OCH_2-$ или $-CH_2O-$;

каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного арила,

необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-(C_3-C_8$ циклоалкила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-(C_2-C_9$ гетероциклоалкила), необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ арила), необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила), $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{11})S(O)_2R_{15}$; $-N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)OR_{10}$, $-C(O)SR_{10}$, $-C(O)N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ и $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{10} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

r равно 0 или 1.

В одном варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

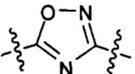
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 представляет собой N ; и X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_1 представляет собой N ; и X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно

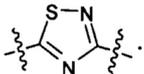
(I), где X_4 представляет собой N; и X_1, X_2 и X_3 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где X_4 представляет собой N; и X_1, X_2 и X_3 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 1 и каждый R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 1 и каждый R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где n равно 0.

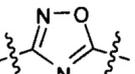
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где R_3 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где R_3 представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где R_3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где R_3 представляет собой метил.

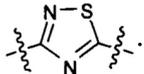
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

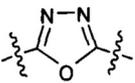
(I), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

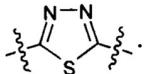
представляет собой соединение Формулы (I), где \textcircled{A} представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

(I), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (I), где \textcircled{A} представляет собой .

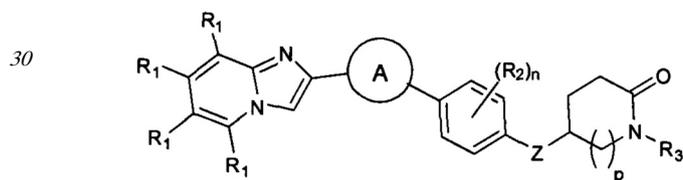
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где **(A)** представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

5 представляет собой соединение Формулы (I), где **(A)** представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -CH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где Z представляет собой -N(CH₃)-

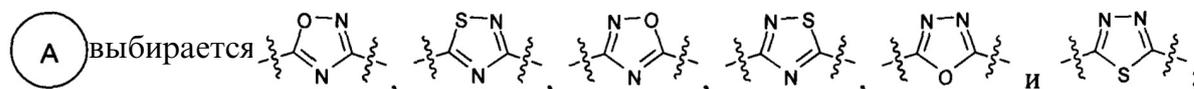
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I), где p равно 1.

В некоторых вариантах выполнения заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I), которое имеет структуру Формулы (Ia), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (Ia);

35 где:



40 Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)

-(арила), необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила), $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{11})S(O)_2R_{15}$; $-N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)OR_{10}$, $-C(O)SR_{10}$, $-C(O)N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ и $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила,

необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$;

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -арила, необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

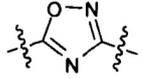
r равно 0 или 1;

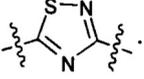
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

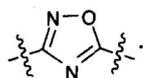
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где n равно 0.

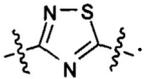
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного

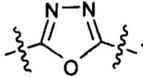
C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где R₃ представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где R₃ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где R₃ представляет собой метил.

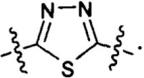
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой .

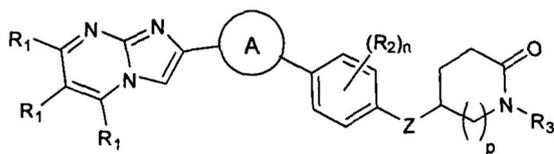
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ia), где  представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -CH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

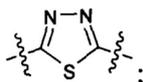
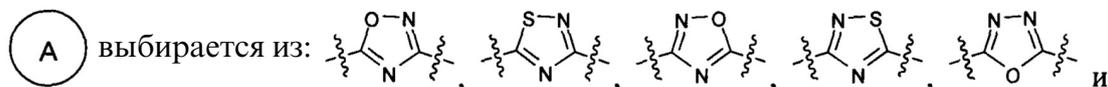
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ia), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I), которое имеет структуру Формулы (Ib), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (Ib);

где:



Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R_4)-$, $-CH_2-$, $-OCH_2-$ или $-CH_2O-$;

15 каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(C_3-C_8\text{циклоалкила})$,
 20 необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(C_2-C_9\text{гетероциклоалкила})$, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{арила})$, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{гетероарила})$, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{11})S(O)_2R_{15}$; $-N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)OR_{10}$, $-C(O)SR_{10}$, $-C(O)N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ и $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{арила})$, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{гетероарила})$;

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

40 R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{арила})$, необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{гетероарила})$;

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,

необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
 5 -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 -(гетероарила); или необязательно R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное
 10 кольцо;

R₁₅ выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного
 15 C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₂₀ и R₂₃ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного
 20 C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 25 -(гетероарила);

R₂₁ и R₂₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного
 30 C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 -(гетероарила); или необязательно R₂₁ и R₂₂ вместе с атомом азота, к которому они
 35 присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

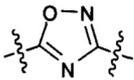
r равно 0 или 1;

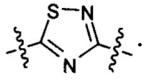
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы
 40 (Ib), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -CF₃, -OR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀ и -C(O)N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой
 соединение Формулы (Ib), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей
 45 из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -CF₃, -OR₁₀ и
 -N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,

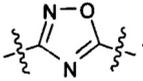
галогена и $-CF_3$.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где n равно 0.

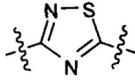
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где R_3 представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где R_3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где R_3 представляет собой метил.

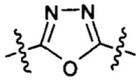
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ib), где \textcircled{A} представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где \textcircled{A} представляет собой .

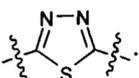
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где \textcircled{A} представляет

собой .

соединение Формулы (Ib), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте

выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где

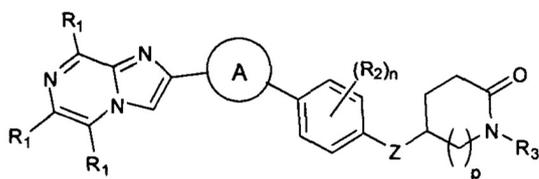
A

представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -CH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

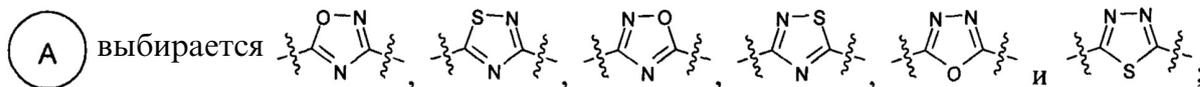
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ib), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I), которое имеет структуру Формулы (Ic), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (Ic);

где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀,

$-N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{11})S(O)_2R_{15}$; $-N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)OR_{10}$, $-C(O)SR_{10}$, $-C(O)N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ и $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил,

R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)

-(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

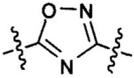
r равно 0 или 1;

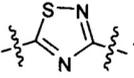
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

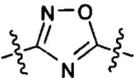
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где n равно 0.

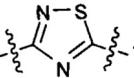
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение

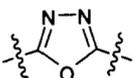
Формулы (Ic), где R₃ представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где R₃ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где R₃ представляет собой метил.

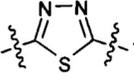
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Ic), где  представляет собой .

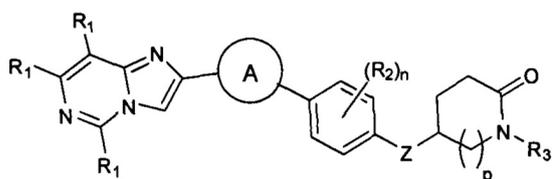
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -OCH₂-.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -CH₂-.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

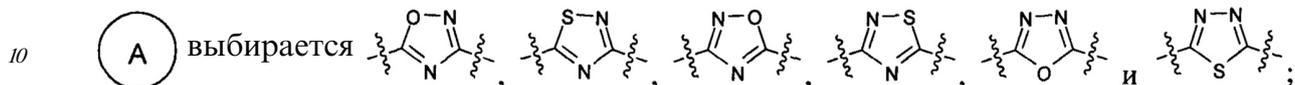
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ic), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I), которое имеет структуру Формулы (Id), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (Id);

где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила,

необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного

-(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀,

-N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅,

-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного

-(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного

C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) 5
 $-($ гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, 10
 необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, 15
 необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, 20
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, 25
 необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, 30
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен) $-($ гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

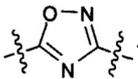
r равно 0 или 1;

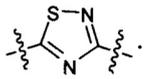
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, 35
 необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ 40
 и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение 45
 Формулы (Id), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

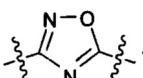
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена,

необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 3 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 2, и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 2 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 1 и R₂ выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 1 и R₂ выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где n равно 0.

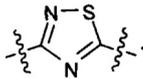
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где R₃ представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где R₃ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где R₃ представляет собой метил.

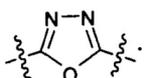
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

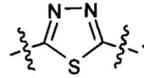
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения

изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет

собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой

соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте

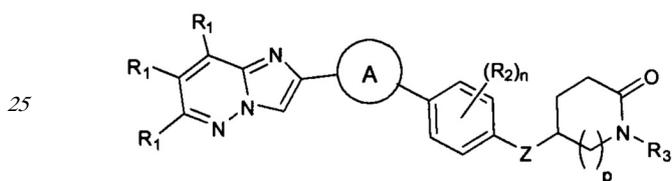
выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где $\textcircled{\text{A}}$

представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -CH₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

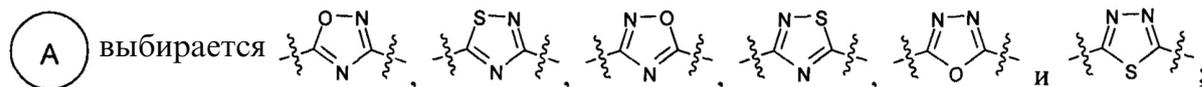
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Id), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (I), которое имеет структуру Формулы (Ie), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (Ie);

где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно

замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_1-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного

С₃-С₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(С₁-С₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного С₂-С₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(С₁-С₂алкилен) (гетероарила); или необязательно R₂₁ и R₂₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное С₂-С₉гетероциклоалкильное кольцо;

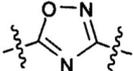
n равно 0-4; и

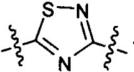
p равно 0 или 1.

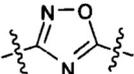
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -CF₃, -OR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀ и -C(O)N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -CF₃, -OR₁₀ и -N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и -CF₃.

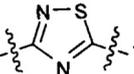
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 3 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 3 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 2, и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 2 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 1 и R₂ выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 1 и R₂ выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где n равно 0.

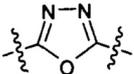
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где R₃ представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где R₃ представляет собой необязательно замещенный С₁-С₆алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где R₃ представляет собой метил.

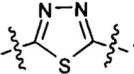
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

5 представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

10 представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

15 представляет собой соединение Формулы (Ie), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой

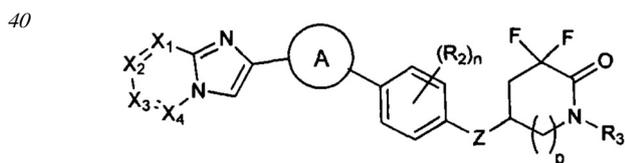
20 -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой

25 -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -CH₂-. В другом

30 варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где Z представляет собой -N(CH₃)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Ie), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой

35 соединение Формулы (Ie), где p равно 1.

В одном аспекте заявленное изобретение относится к соединению Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:

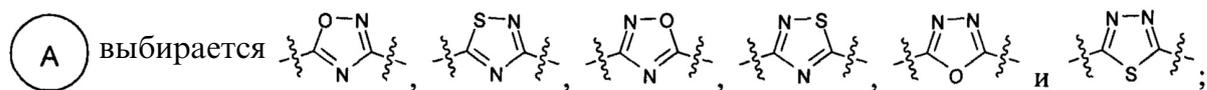


45 **Формула (II);**

где:

X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; или

X_1 представляет собой N; X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; или
 X_2 представляет собой N; X_1 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; или
 X_3 представляет собой N; X_1 , X_2 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; или
 X_4 представляет собой N; X_1 , X_2 и X_3 каждый представляет собой CR_1 ;



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R_4)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

10 каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
15 C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(C_3 - C_8 циклоалкила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(C_2 - C_9 гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀,
20 -N(R_{11})R₁₂, -N(R_{11})S(O)₂R₁₅; -N(R_{13})N(R_{11})R₁₂, -N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R_{11})R₁₂, -C(S)N(R_{11})R₁₂, -C(O)N(R_{11})S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R_{11})S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂, -C(S)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂ и -C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R_{21})R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R_{21})R₂₂ и -N(R_{23})C(O)R₂₀;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил,

35 R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(гетероарила);

45 R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C_1 - C_2 алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила,

необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$; или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_8 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

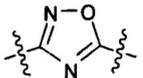
R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

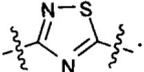
n равно 0-4; и

r равно 0 или 1.

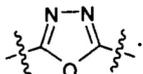
В одном варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ; и каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

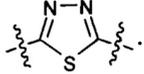
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

(II), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (II), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

(II), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (II), где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

(II), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения

изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где Z представляет собой

-O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение

Формулы (II), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение

представляет собой соединение Формулы (II), где Z представляет собой -CH₂-. В другом

варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где Z

представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет

собой соединение Формулы (II), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте

выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II), где Z

представляет собой -N(CH₃)-.
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

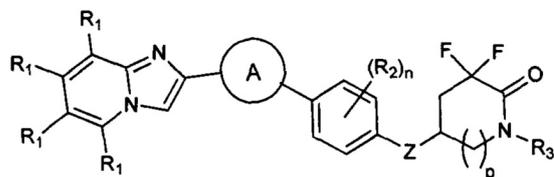
(II), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой

соединение Формулы (II), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (II), которое

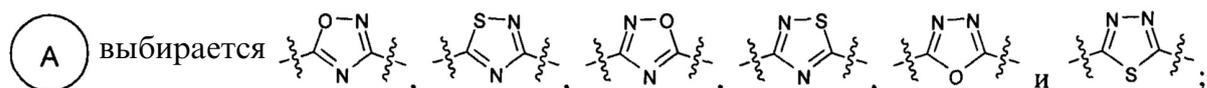
имеет структуру Формулы (IIa), или к его фармацевтически приемлемой соли или

сольвату:



Формула (IIa);

где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила,

необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 5 -(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;
 10 каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 25 -(гетероарила);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 35 -(гетероарила); или необязательно R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

R₁₅ выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₂₀ и R₂₃ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,

необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

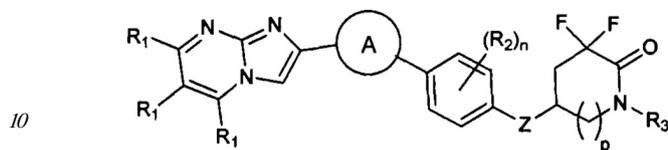
r равно 0 или 1.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы,

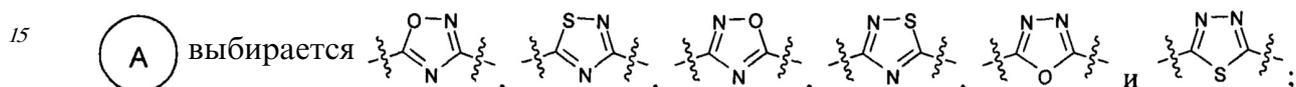
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIa), где p равно 1.

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (II), которое имеет структуру Формулы (IIb), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (IIb);

где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила,

необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$;

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$; или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$;

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ $-(\text{гетероарила})$; или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

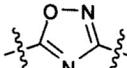
r равно 0 или 1.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и

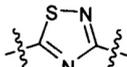
$-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

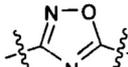
5 В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и
10 необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой
15 соединение Формулы (IIb), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного
20 C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где n равно 0.

25 В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где R_3 представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где R_3 представляет собой
30 необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где R_3 представляет собой метил.

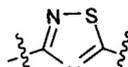
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения

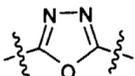
изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где \textcircled{A} представляет

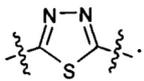
40 собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой

соединение Формулы (IIb), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте

45 выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где \textcircled{A}

представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет

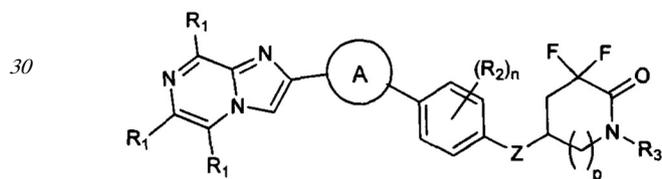
собой соединение Формулы (IIb), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где

5 \textcircled{A} представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -CH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где Z представляет собой -N(CH₃)-.
20

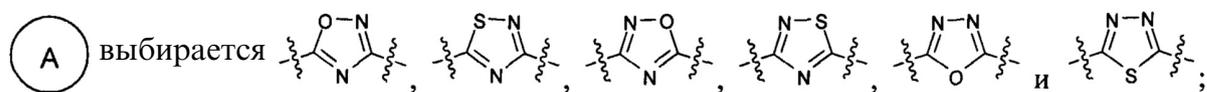
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIb), где p равно 1.
25

В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (II), которое имеет структуру Формулы (IIc), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (IIc);

35 где:



40 Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)

-(арила), необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила), $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{11})S(O)_2R_{15}$; $-N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)OR_{10}$, $-C(O)SR_{10}$, $-C(O)N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$, $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$, $-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ и $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-N(R_{21})R_{22}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ и $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

R_{10} , R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила,

необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арила), необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

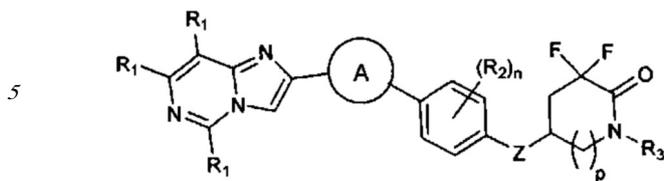
r равно 0 или 1.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где n равно 0.

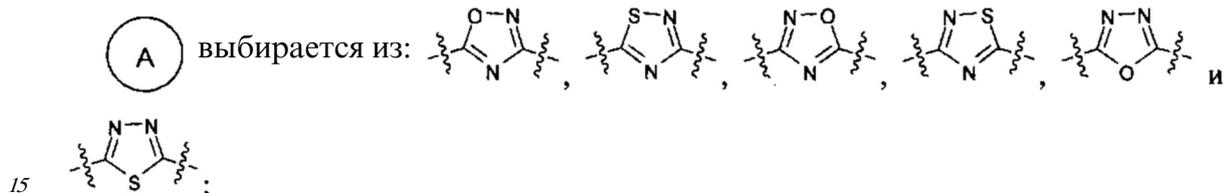
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIc), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного

имеет структуру Формулы (IId), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (IId);

10 где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₁ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)

-(гетероарила);

R_{11} и R_{12} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R_{15} выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{20} и R_{23} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила);

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2)$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно R_{21} и R_{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

n равно 0-4; и

r равно 0 или 1.

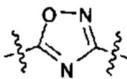
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Pd), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Pd), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$ и $-N(R_{11})R_{12}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение

Формулы (IIд), где каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

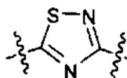
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 3 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 2, и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 2 и каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 1 и R_2 выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где n равно 0.

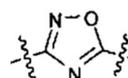
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где R_3 представляет собой водород. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где R_3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где R_3 представляет собой метил.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы

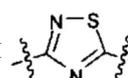
(IIд), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте выполнения

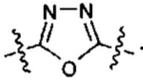
изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где \textcircled{A} представляет

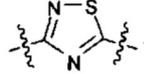
собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой

соединение Формулы (IIд), где \textcircled{A} представляет собой . В другом варианте

выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (IIд), где \textcircled{A}

представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет

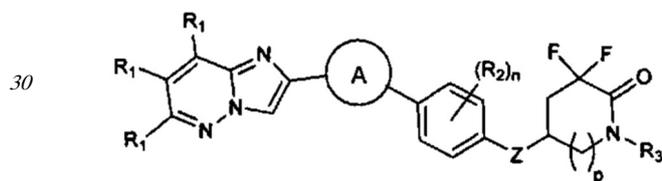
собой соединение Формулы (II_d), где **(A)** представляет собой . В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где

5 **(A)** представляет собой .

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -O-, -OCH₂- или -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -OCH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -CH₂O-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -S-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -CH₂-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -N(R₄)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

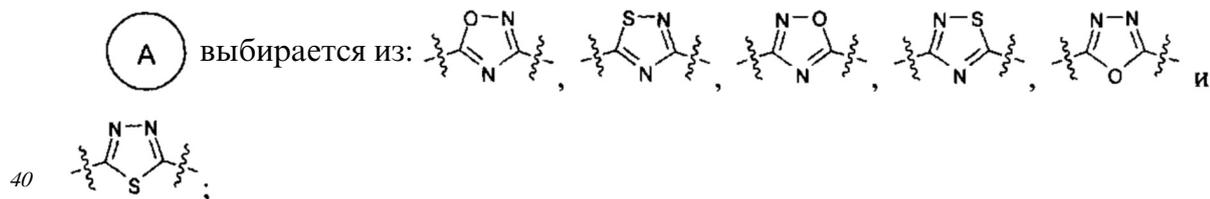
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где p равно 0. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II_d), где p равно 1.

25 В некоторых заявленное изобретение относится к соединению Формулы (II), которое имеет структуру Формулы (II_e), или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату:



Формула (II_e);

35 где:



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила),

необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного
 -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 -(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀,
 5 -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)
 OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)
 N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно
 10 замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C
 (O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного
 C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного
 15 C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно
 замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно
 замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,
 20 необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила,
 необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного
 C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
 25 -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 -(гетероарила);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,
 необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила,
 30 необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного
 C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
 -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)
 35 -(гетероарила); или необязательно R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они
 присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное
 кольцо;

R₁₅ выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила,
 40 необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила,
 необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила,
 необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного
 C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно
 45 замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₂₀ и R₂₃ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,
 необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила,
 необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного

С₃-С₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
 -(С₁-С₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного С₂-С₉гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(С₁-С₂алкилен)
 5 -(гетероарила);

Р₂₁ и Р₂₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,
 необязательно замещенного С₁-С₆алкила, необязательно замещенного С₂-С₆алкенила,
 необязательно замещенного С₂-С₆алкинила, необязательно замещенного
 10 С₃-С₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
 -(С₁-С₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного С₂-С₉гетероциклоалкила,
 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(С₁-С₂алкилен)
 -(гетероарила); или необязательно Р₂₁ и Р₂₂ вместе с атомом азота, к которому они
 присоединены, образуют необязательно замещенное С₂-С₉гетероциклоалкильное
 15 кольцо;

п равно 0-4; и

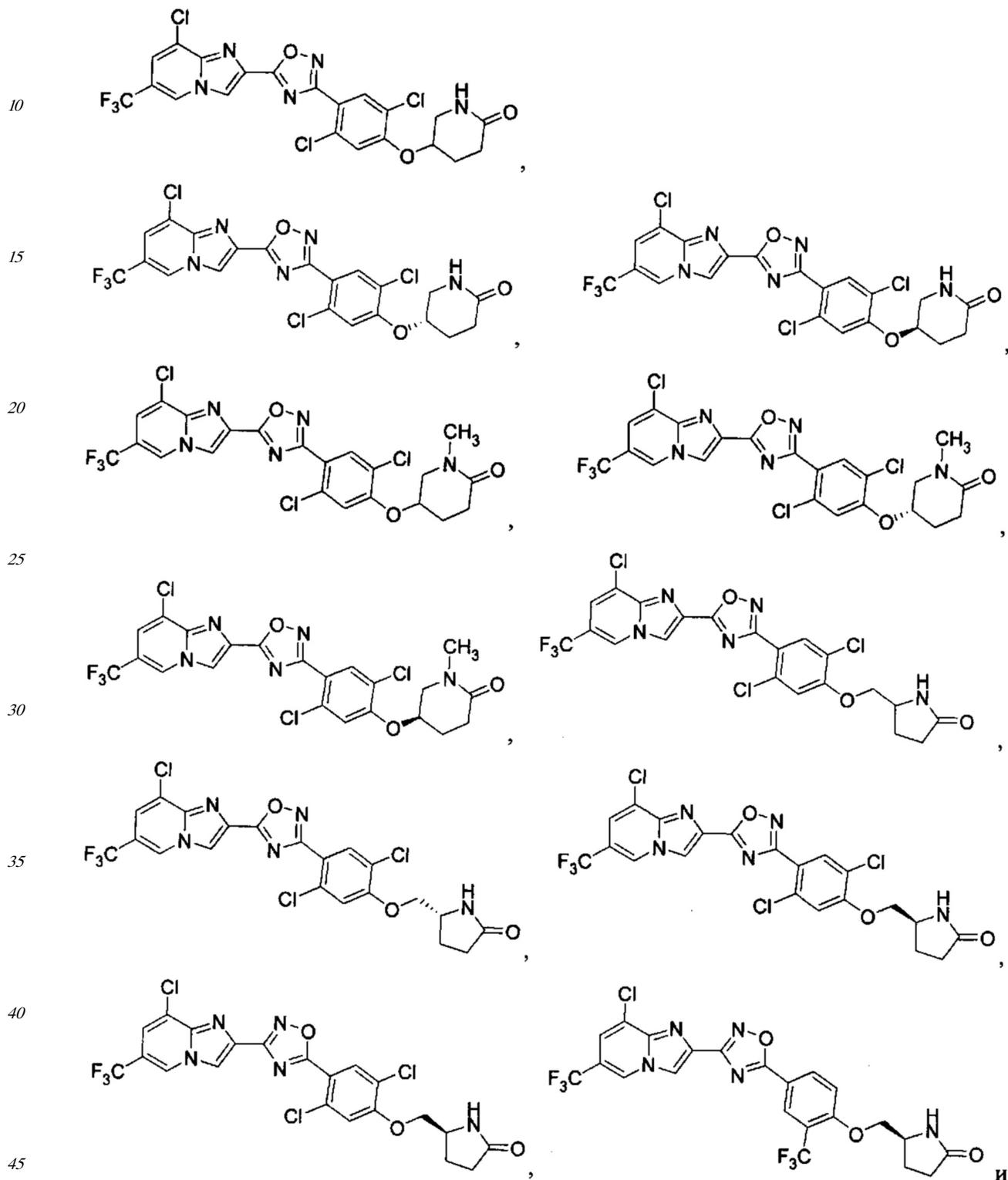
р равно 0 или 1.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы
 20 (Пе), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена,
 необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -CF₃, -OR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀
 и -C(O)N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой
 соединение Формулы (Пе), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей
 25 из водорода, галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -CF₃, -OR₁₀ и
 -N(R₁₁)R₁₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение
 Формулы (Пе), где каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода,
 галогена и -CF₃.

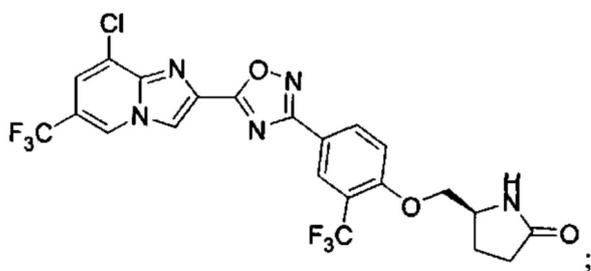
В другом варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы
 30 (Пе), где n равно 3 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из
 галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом
 варианте выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Пе), где
 n равно 3 и каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и
 35 необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте выполнения изобретение
 представляет собой соединение Формулы (Пе), где n равно 2, и каждый R₂ независимо
 выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного С₁-С₆алкила,
 -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой
 40 соединение Формулы (Пе), где n равно 2 и каждый R₂ независимо выбирается из группы,
 состоящей из галогена и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте
 выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Пе), где n равно 1
 и R₂ выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного
 45 С₁-С₆алкила, -OR₂₀ и -N(R₂₁)R₂₂. В другом варианте выполнения изобретение
 представляет собой соединение Формулы (Пе), где n равно 1 и R₂ выбирается из группы,
 состоящей из галогена и необязательно замещенного С₁-С₆алкила. В другом варианте
 выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (Пе), где n равно 0.

В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше или ниже для различных переменных. В соответствии с описанием группы и их заместители выбираются специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

5 В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:



5

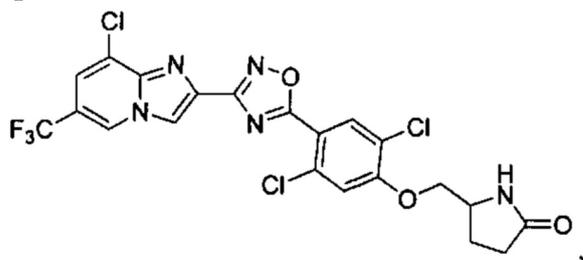


или его фармацевтически приемлемую соль,
или его фармацевтически приемлемый сольват.

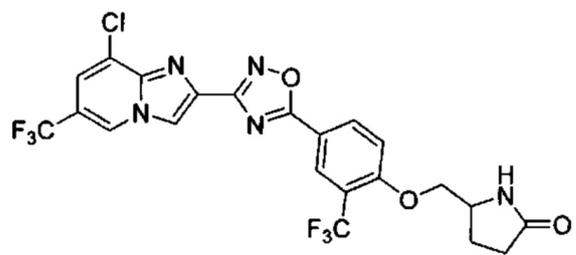
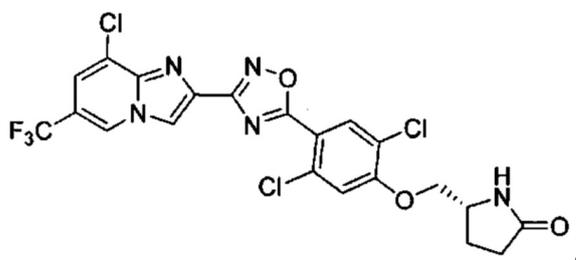
10

В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение,
выбранное из:

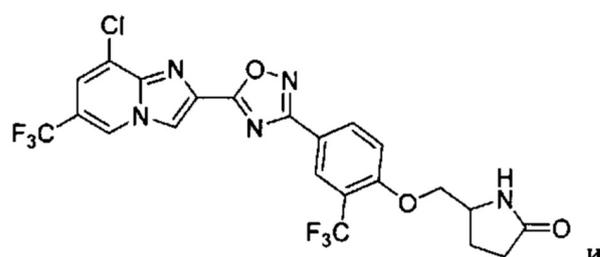
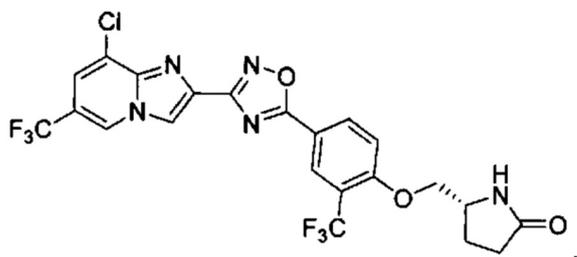
15



20

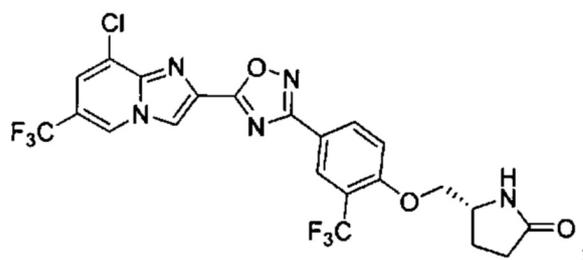


25



30

35



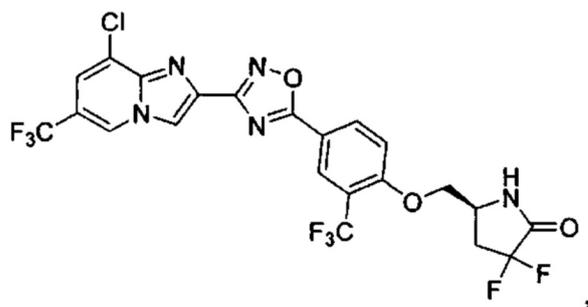
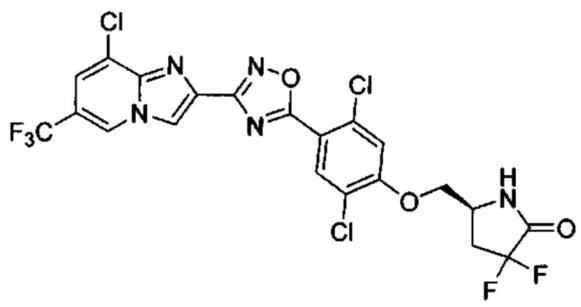
40

или его фармацевтически приемлемую соль,
или его фармацевтически приемлемый сольват.

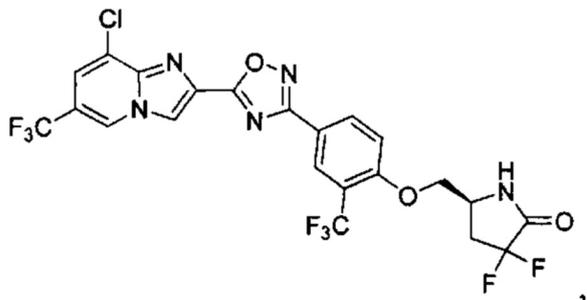
В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение,
выбранное из:

45

5

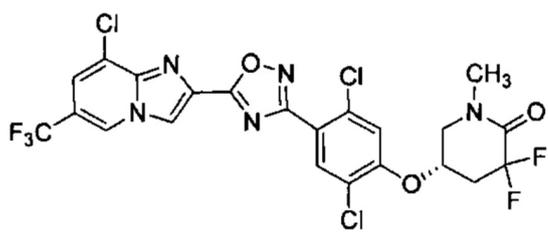
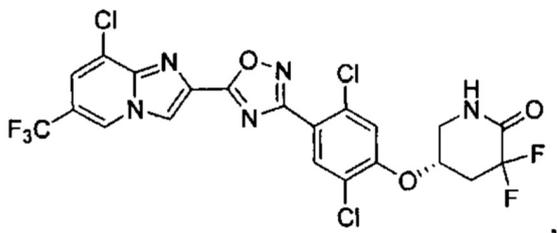


10

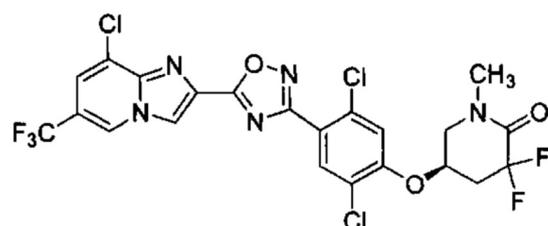
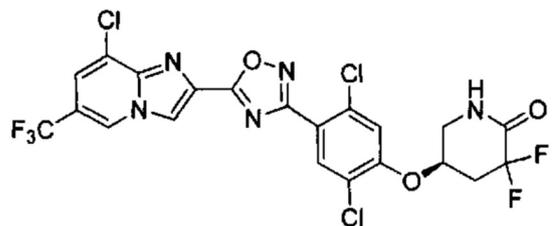


15

20



25

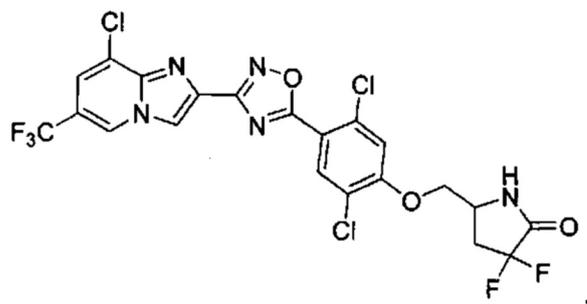


30

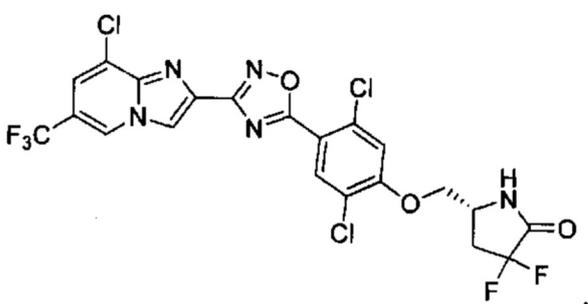
или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

35

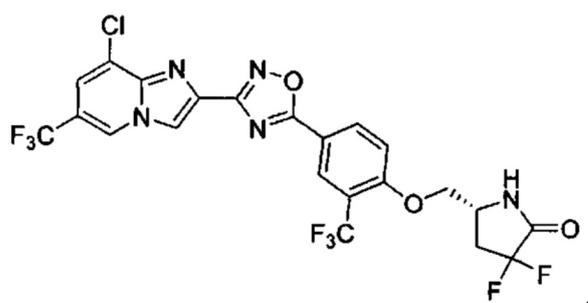
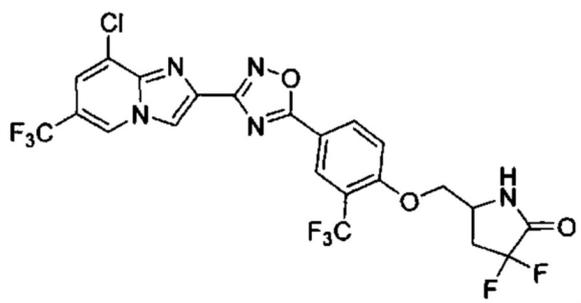


40

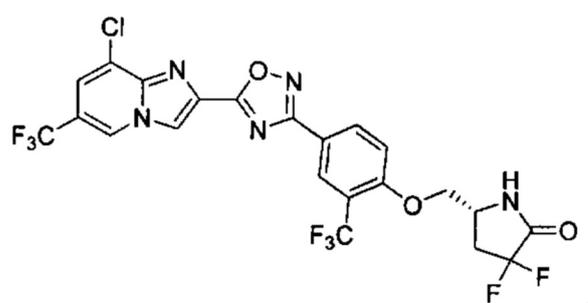
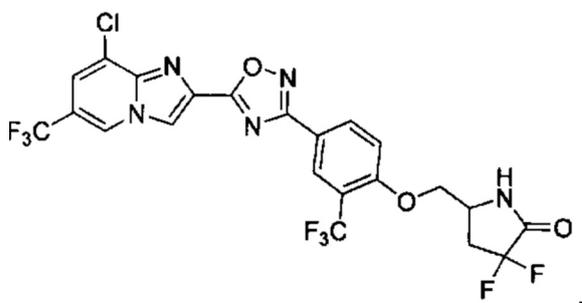


45

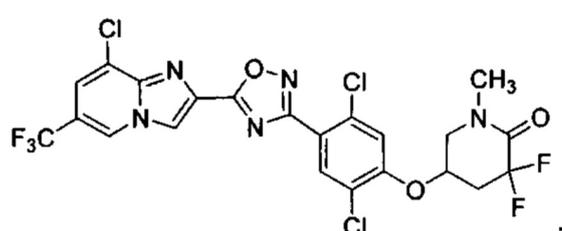
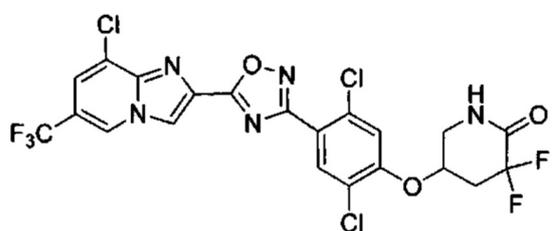
5



10



15



20

и

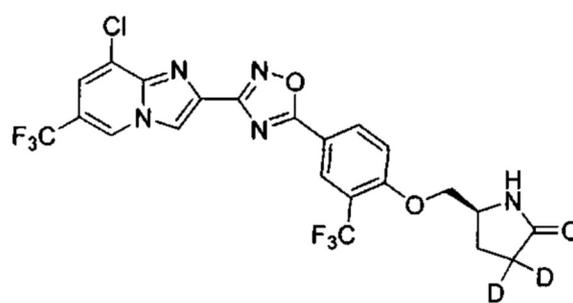
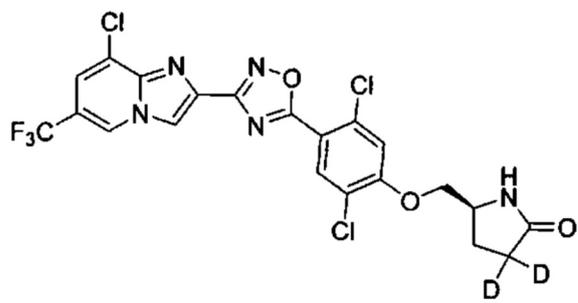
или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый

25

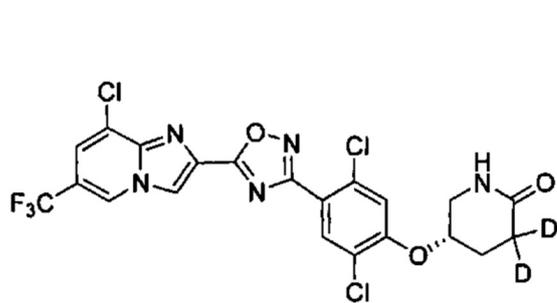
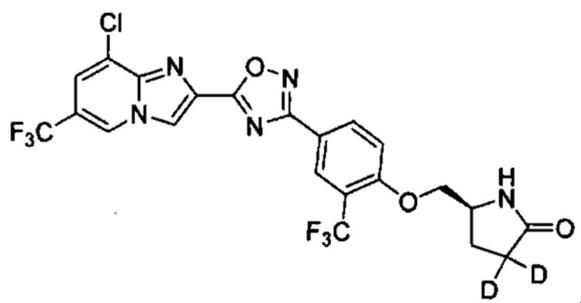
сольват.

В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

30

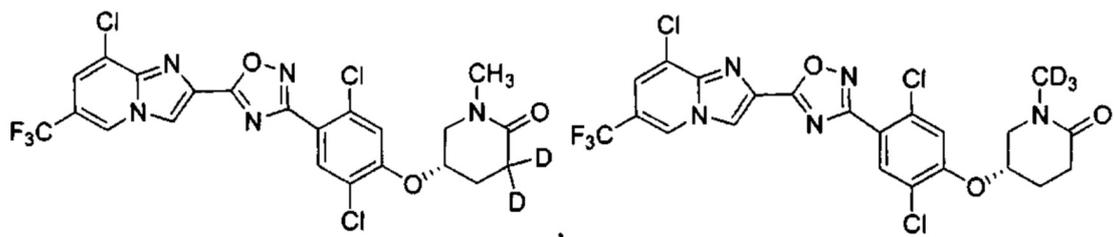


35

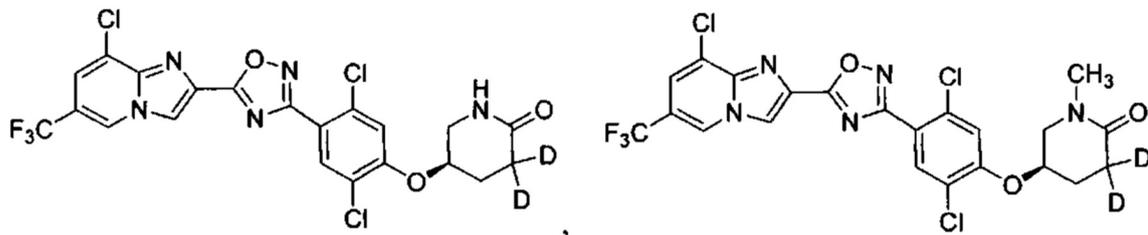


45

5

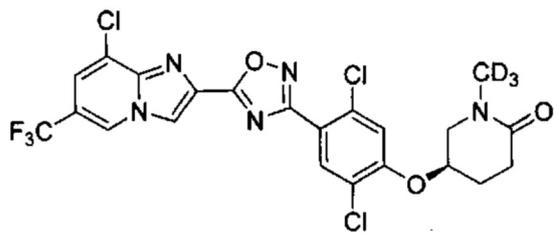


10



и

15

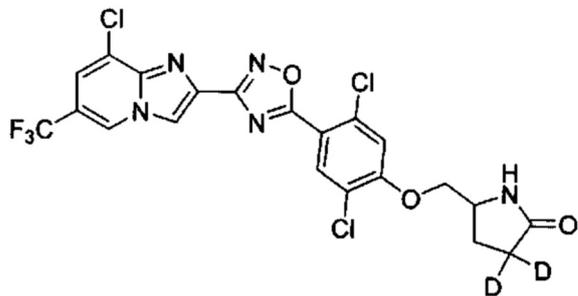


20

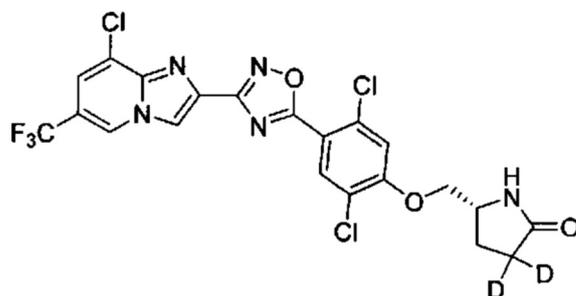
или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

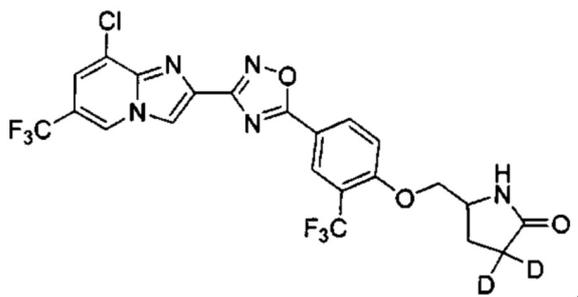
25



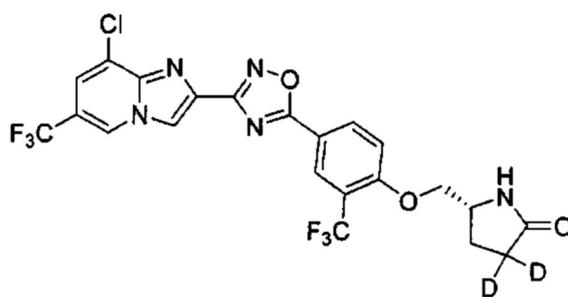
30



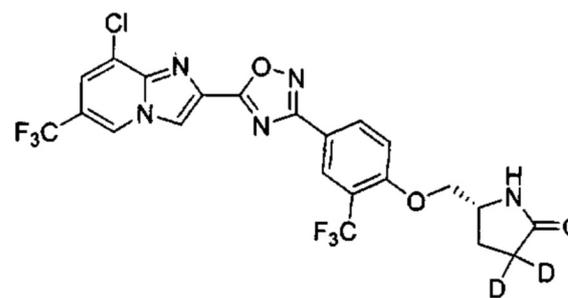
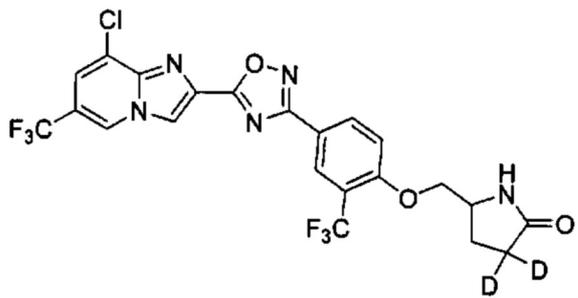
35

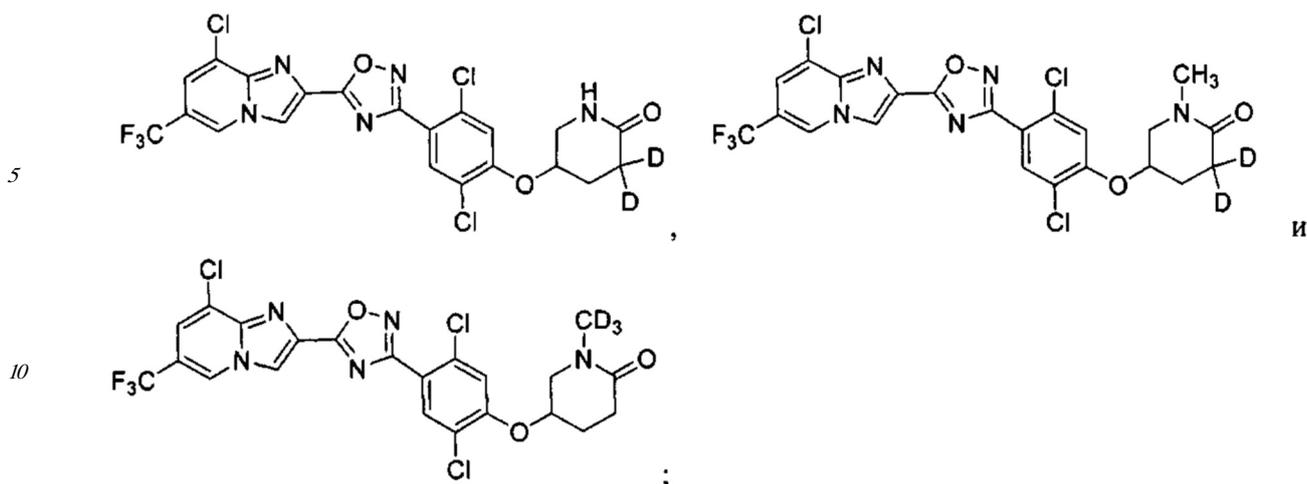


40



45





или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтический агент(ы) (напр., соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe)) присутствует в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения любое соединение, описанное выше, подходит для любого способа или композиции, описанных в настоящем документе.

В конкретных вариантах выполнения изобретения представленные в настоящем документе соединения обладают одним или несколькими стереоцентрами, и каждый центр независимо существует либо в конфигурации R, либо S. Представленные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. Стереоизомеры получают, если это требуется, способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в виде единственного энантиомера. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в виде рацемической смеси. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) обладает затрудненным вращением вокруг одинарной связи, приводящим к атропоизомерам.

Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают применение N-оксидов (если необходимо), кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих представленные в настоящем документе структуры, а также активных метаболитов этих соединений, имеющих такой же тип активности.

В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных в настоящем документе соединений.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к агенту, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, тогда как у исходное - нет. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в

фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В некоторых вариантах выполнения изобретения дизайн пролекарства повышает эффективную растворимость в воде. В конкретных вариантах выполнения изобретения при введении *in vivo* пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В конкретных вариантах выполнения изобретения пролекарство ферментативно метаболизируется одной или несколькими стадиями или способами в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, основания N-Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, фосфатные эфиры и сульфонатные эфиры. Смотри, напр., Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen и H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах выполнения изобретения гидроксильная группа в раскрытых в настоящем документе соединениях используется для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, сложный фосфатный эфир, сложный эфир сахара, простой эфир и тому подобное.

Пролекарственные формы описанных в настоящем документе соединений, в которых пролекарство метаболизируется *in vivo* с получением соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) или (IIe), как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных в настоящем документе соединений могут быть пролекарством для другого производного или активного соединения.

В конкретных вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе соединения существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. В других вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе соединения существуют в несольватированной форме.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) или (IIe), описанные в настоящем документе, включают формы присоединения растворителя или их кристаллические формы, в частности, сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с использованием фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол и тому подобное. Когда растворителем является вода, образуются гидраты, или когда растворителем является спирт, образуются алкоголяты.

В некоторых вариантах выполнения изобретения сайты на соединениях Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) или (IIe), описанных в настоящем документе, восприимчивы к различным метаболическим реакциям. Поэтому включение соответствующих заместителей в местах метаболических реакций уменьшит, минимизирует или устранил метаболические пути. В конкретных вариантах выполнения изобретения подходящий заместитель для уменьшения или исключения восприимчивости

ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галогеном, дейтерием или алкильной группой.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), описанные в настоящем документе, являются изотопно-мечеными, которые идентичны тем, которые указаны в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, кроме того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от массы атома или массового числа, обычно встречающегося в природе. В некоторых вариантах выполнения изобретения один или несколько атомов водорода замещены дейтерием. В некоторых вариантах выполнения изобретения метаболические сайты на соединениях, описанных в настоящем документе, дейтерированы. В некоторых вариантах выполнения изобретения замещение дейтерием дает определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, такие как, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозировки.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), находятся в различных формах, включая, но не ограничиваясь ими, аморфные формы, измельченные формы и наночастичные формы. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают различные организации кристаллической упаковки того же элементного состава соединения. Полиморфы обычно имеют различные дифракционные рентгенограммы, температуры плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для рекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, могут вызывать доминирование одной кристаллической формы.

Скрининг и характеристика фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов может быть осуществлена с использованием различных методик, включая, но не ограничиваясь ими, термический анализ, рентгеновскую дифракцию, спектроскопию, сорбцию паров и микроскопию. Методы термического анализа относятся к термохимическому разложению или термофизическим процессам, включая, но не ограничиваясь ими, полиморфные переходы, и такие методы используются для анализа взаимосвязей между полиморфными формами, определения потери веса, для определения температуры стеклования или для исследований совместимости с эксципиентами. Такие способы включают, но не ограничиваясь ими, Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), Модулированную Дифференциальную Сканирующую Калориметрию (MDCS), Термогравиметрический анализ (TGA) и Термогравиметрический и Инфракрасный анализ (TG/IR). Способы рентгеновской дифракции включают, но не ограничиваясь ими, монокристаллические и порошковые дифрактометры и синхротронные источники. Используемые различные спектроскопические методики включают, но не ограничиваясь ими, Raman, FTIR, UV-VIS и ЯМР (жидкое и твердое состояние). Различные методики микроскопии включают, но не ограничиваясь ими, поляризованную световую микроскопию, Сканирующую Электронную Микроскопию (SEM) с Энергорассеивающим Рентгеновским Анализом (EDX), Средовую Сканирующую Электронную Микроскопию с EDX (в атмосфере газа или водяного пара), ИК-микроскопию и Микроскопию Рамановского Рассеяния.

Во всем описании группы и их заместители могут быть выбраны для обеспечения

стабильных фрагментов и соединений.

Синтез Соединений

В некоторых вариантах выполнения изобретения синтез соединений, описанных в настоящем документе, осуществляется с использованием способов, описанных в химической литературе, с использованием способов, описанных в настоящем документе, или их комбинацией. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакции, представленные в настоящем документе, могут различаться.

В других вариантах выполнения изобретения исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, синтезируются или получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

В других вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, и другие родственные соединения, имеющие различные заместители, синтезируются с использованием описанных в настоящем документе методик и материалов, а также тех, которые существуют в данной области, таких как описанные, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены посредством ссылки для такого раскрытия). Общие способы получения соединения, описанного в настоящем документе, могут быть получены из реакций, и реакции могут быть модифицированы с использованием соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, найденных в формулах, как указано в настоящем документе.

Использование Защитных Групп

В описанных реакциях может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, амино-, имино-, тио- или карбоксильные группы, где они желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используются для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена.

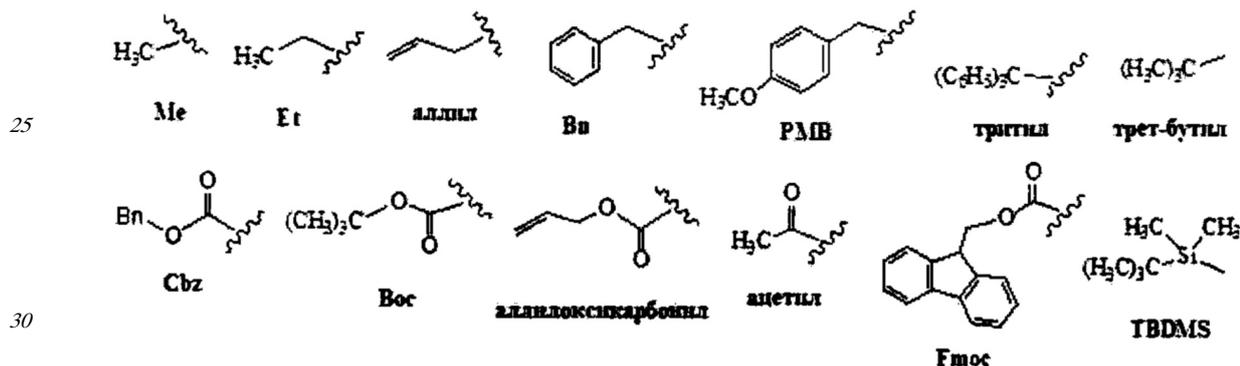
Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа могла быть удалена различными способами. Защитные группы, которые снимаются при полностью различных условиях реакции, соответствуют требованию дифференциального удаления.

Защитные группы могут быть удалены в кислотных, основных, восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условиях. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсиллил, являются кислотно-лабильными и могут быть использованы для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных группами Cbz, которые удаляются гидрогенолизом, и группами Fmoc, которые являются основно-лабильными. Карбоновая кислота и гидроксильно-реакционноспособные фрагменты могут блокироваться основно-лабильными группами, такими как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и ацетил в присутствии аминов, заблокированных кислотно-лабильными группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются стабильными как в кислотных, так и в основных условиях, но удаляются гидролитическим способом.

Карбоновая кислота и гидроксид-реакционноспособные фрагменты также могут быть заблокированы с помощью удаляемых защитных групп гидролитическим способом, таких как бензильная группа, тогда как аминогруппы, способные связываться с кислотами через водород, могут быть заблокированы основно-лабильными группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные остатки карбоновой кислоты могут быть защищены путем превращения в простые сложноэфирные соединения, примеры которых приведены в настоящем документе, которые включают превращение в алкиловые эфиры, или они могут быть заблокированы окислительно-удаляемыми защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, тогда как сосуществующие аминогруппы могут быть заблокированы фторид-лабильными силильными карбаматами.

Аллильные блокирующие группы пригодны в присутствии кислотной- и основно-защитающих групп, поскольку первые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены металлическими или пи-кислотными катализаторами. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты можно снять защиту с помощью катализируемой Pd⁰ реакции в присутствии кислотной-лабильного трет-бутилкарбамата или основно-лабильных защитных групп ацетатамина. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток присоединен к смоле, эта функциональная группа блокируется и не может реагировать. После высвобождения из смолы функциональная группа может реагировать.

Типичные блокирующие/защитные группы могут быть выбираются из:



Другие защитные группы, а также подробное описание методик, применимых к созданию защитных групп и их удалению, описаны в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее описание посредством ссылки для такого раскрытия).

Некоторые Термины

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и общепринятое, к которому относится заявленный предмет изобретения. В случае наличия множества определений для терминов по настоящему документу преобладают те, которые представлены в этом разделе. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (напр., последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упоминаемые в настоящем документе, включены посредством ссылки. Когда делается ссылка на URL-адрес или другой такой идентификатор или адрес, то понимается, что такие идентификаторы могут меняться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти путем поиска в Интернете. Ссылка на них свидетельствует о наличии и

публичной распространенности такой информации.

Следует понимать, что вышеприведенное общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный объект. В этой заявке использование единственного числа
5 включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что, как используется в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа "a", "an" и "the" включают в себя множественное число, если из контекста явно не следует иное. В этой заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также
10 других форм, таких как "включать", "включает" и "включено", не является ограничивающим.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описываемую сущность изобретения.

15 Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных работах, в том числе, но не ограничиваясь ими, Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, методики рекомбинантной ДНК и фармакологии.

20 Если не указаны конкретные определения, номенклатура, применяемая в связи с этим, а также лабораторные процедуры и методики аналитической химии, синтетической органической химии и лекарственной и фармацевтической химии, описанные в настоящем документе, являются признанными в данной области техники. Стандартные методики могут быть использованы для химических синтезов, химических анализов,
25 фармацевтического препарата, состава и доставки, а также для лечения пациентов. Стандартные методики могут быть использованы для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры тканей и трансформации (напр., электропорация, липофекция). Реакции и методики очистки могут быть выполнены, напр., с использованием комплектов спецификаций изготовителя, или как они обычно
30 выполняются в данной области техники, или в соответствии с описанием настоящего документа. Вышеупомянутые методики и процедуры обычно можно выполнять с использованием обычных способов и, как описано в различных общих и более узких ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

35 Следует понимать, что описанные в настоящем документе способы и композиции не ограничиваются конкретными методологией, протоколами, клеточными линиями, конструктами и реагентами, описанными в настоящем документе и, как таковые, могут различаться. Следует также понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов выполнения изобретения и не предназначена для ограничения объема описанных в настоящем
40 документе способов, соединений, композиций.

Как используется в настоящем документе, C₁-C_x включает C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. C₁-C_x относится к числу атомов углерода, которые составляют фрагмент, который он обозначает (за исключением необязательных заместителей).

45 «Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильные группы могут включать или не включать ненасыщенные единицы. Алкильный фрагмент может быть «насыщенной алкильной» группой, что означает, что она не содержит каких-либо ненасыщенных единиц (т.е., двойной связи углерод-углерод или тройной

связи углерод-углерод). Алкильная группа также может быть «ненасыщенным алкильным» фрагментом, что означает, что она содержит по меньшей мере одну ненасыщенную единицу. Алкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, может быть разветвленным, прямым или циклическим.

5 «Алкильная» группа может иметь от 1 до 6 атомов углерода (каждый раз, когда она появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «1-6», относится к
каждому целому числу в данном диапазоне, напр., «от 1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов
10 углерода и т.д. вплоть до 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкил», где не обозначен численный диапазон). Алкильная группа описанных в настоящем документе соединений может быть обозначена как «C₁-C₆ алкил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве
15 примера «C₁-C₆ алкил» указывает, что в алкильной цепи имеется от одного до шести атомов углерода включительно, т.е. алкильная цепь выбирается из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, гексила, пропен-3-ила (аллила), циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила. Алкильные группы могут
20 быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т.е., алкиленовой группой).

«Алкокси» относится к «-О-алкильной» группе, где алкил имеет значения, указанные в настоящем документе.

Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой два атома алкильной группы образуют двойную связь, которая не является частью ароматической
25 группы. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH=C(CH₃)₂ и -C(CH₃)=CHCH₃. Алкенильный фрагмент может быть разветвленным, прямым или циклическим (в этом случае он также будет известен как «циклоалкенильная» группа). Алкенильные группы могут иметь от 2 до
30 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т.е., алкениленовой группой).

Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой два атома алкильной группы образуют тройную связь. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃ и -C≡CCH₂CH₂CH₃. Часть «R»
35 алкинильного фрагмента может быть разветвленной, прямой или циклической. Алкинильная группа может иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т.е., алкиниленовой группой).

«Амино» относится к группе -NH₂.

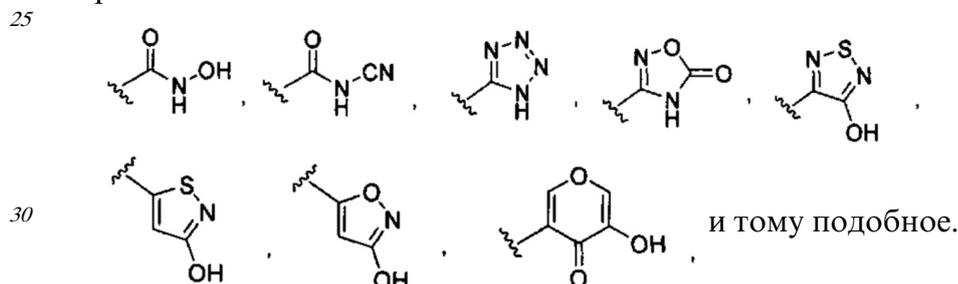
40 Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к группе -N(алкил)_xH_y, где алкил имеет значения, указанные в настоящем документе, и x и y выбираются из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Когда x=2, алкильные группы, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать циклическую кольцевую систему.
45 «Диалкиламино» относится к группе -N(алкил)₂, где алкил имеет значения, указанные в настоящем документе.

Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π-электронную систему, содержащую 4n+2π электронов, где n является целым числом.

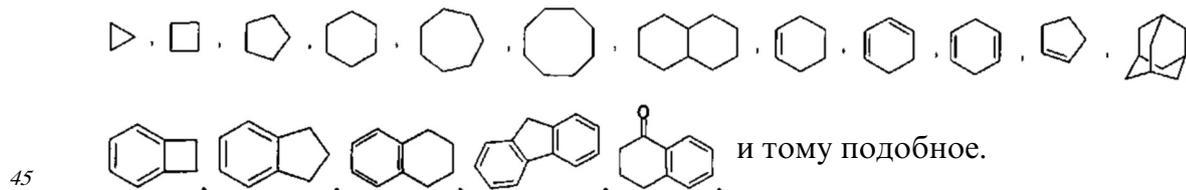
Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов. Ароматические соединения могут быть необязательно замещены. Термин «ароматический» включает как арильные группы (напр., фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (напр., пиридинил, хиолинил).

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Арильные кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти и более чем девяти атомов углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещены. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваясь ими, фенил и нафталинил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монарадикальной или дирадикальной (т.е., ариленовой группой).

«Карбокси» относится к $-CO_2H$. В некоторых вариантах выполнения изобретения карбоксильные фрагменты могут быть заменены на «биоизоэстер карбоновой кислоты», который относится к функциональной группе или фрагменту, который обладает сходными физическими и/или химическими свойствами, что и фрагмент карбоновой кислоты. Биоизоэстер карбоновой кислоты имеет сходные биологические свойства с биологически активными группами карбоновой кислоты. Соединение с фрагментом карбоновой кислоты может содержать фрагмент карбоновой кислоты, замененный биоизоэстером карбоновой кислоты и имеющий сходные физические и/или биологические свойства по сравнению с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, в одном варианте выполнения изобретения биоизоэстер карбоновой кислоты будет ионизироваться при физиологическом pH примерно в той же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизоэстеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваясь ими:



Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е., атомы скелета), является атомом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом углерода). Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, следующие фрагменты:



Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащий «гетероароматический» или

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими галогенами. Галогены могут быть одинаковыми или они могут быть различными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ и тому подобное.

5 Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают алкильные и алкоксигруппы, соответственно, которые замещены одним или несколькими атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и тому подобное. Неограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ и тому подобное.

Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, в котором один или несколько атомов скелетной цепи выбираются из атома, отличного от углерода, напр., кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом(ы) может быть помещен в любое внутреннее положение гетероалкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}(\text{O})\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ и $-\text{CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$. Кроме того, вплоть до двух гетероатомов могут следовать друг за другом, например, в качестве примера $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$. Исключая количество гетероатомов, «гетероалкил» может иметь от 1 до 6 атомов углерода.

25 Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей субструктуры.

Термин «фрагмент» относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто являются признанными химическими объектами, встроенными или присоединенными к молекуле.

30 Как используется в настоящем документе, заместитель «R» сам по себе и без обозначения количества, относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеналкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через углерод кольца) и гетероциклоалкила.

35 Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что названная группа может быть замещена одной или несколькими дополнительной группой (группами), индивидуально и независимо выбранной из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, $-\text{OH}$, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, $-\text{CN}$, алкина, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (напр., $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$) и их защищенные производные. В некоторых вариантах выполнения изобретения необязательные заместители независимо выбираются из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (алкила), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкила})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{алкила})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{алкила})_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых вариантах выполнения изобретения

необязательные заместители независимо выбраны из галогена, CN, -NH₂, -OH, -NH (CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах выполнения изобретения замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах выполнения изобретения необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом, насыщенном или ненасыщенном атомах углерода, за исключением ароматических атомов углерода) включает оксо (=O).

Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают применение кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIf), а также активные метаболиты этих соединений, имеющих тот же тип активности.

Используемый в настоящем документе термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

Термин «терапевтически эффективное количество», как используется в настоящем документе, относится к количеству модулятора рецептора S1P, который при введении нуждающемуся млекопитающему эффективен для того, чтобы по меньшей мере частично улучшать или по меньшей мере частично предотвращать заболевания, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «экспрессия» включает способ, посредством которого полинуклеотиды транскрибируются в мРНК и транслируются в пептиды, полипептиды или белки.

Термин «активатор» используется в этом описании для обозначения любых молекулярных видов, которые приводят к активации указанного рецептора, независимо от того, связывается ли сам этот вид с рецептором или же связывается с рецептором метаболит этого вида. Таким образом, активатор может быть лигандом рецептора или он может быть активатором, который метаболизируется в лиганд рецептора, т.е. метаболитом, который образуется в ткани и является фактическим лигандом.

Используемый в настоящем документе термин «антагонист» относится к небольшому молекулярному агенту, который связывается с рецептором и впоследствии уменьшает индуцированную агонистом транскрипционную активность рецептора.

Используемый в настоящем документе термин «агонист» относится к небольшому молекулярному агенту, который связывается с рецептором и впоследствии увеличивает активность транскрипции рецептора в отсутствие известного агониста.

Используемый в настоящем документе термин «обратный агонист» относится к небольшому молекулярному агенту, который связывается с рецептором и затем уменьшает базальный уровень транскрипционной активности рецептора, который присутствует в отсутствие известного агониста.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью или прямо, или косвенно таким образом, чтобы изменить активность мишени, в том числе, только в качестве примера, для повышения активности мишени, для ингибирования активности мишени, для ограничения активности мишени или расширения активности мишени.

Термин «модулятор рецептора S1P» включает агонисты рецептора S1P, частичные агонисты, антагонисты и селективные тканевые модуляторы рецептора S1P.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваясь ими, любой член класса

Млекопитающих: людей, не относящихся к человеку приматов, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и тому подобное. В одном аспекте млекопитающее является человеком. Специалисты в данной области техники признают, что терапия, которая уменьшает тяжесть патологии у одного вида млекопитающих, предсказывает влияние терапии и на другой вид млекопитающего.

Термины «лечить», «процесс лечения» или «лечение», используемые в настоящем документе, включают облегчение, подавление или ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, напр., остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, приведение к регрессу заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Пути Введения

Подходящие пути введения включают, но не ограничиваясь ими, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутримышечные и интраназальные инъекции.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение, как описано в настоящем документе, вводят локальным, а не системным способом, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в препарате-депо или препарате с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах выполнения изобретения композиции длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах выполнения изобретения лекарственное средство доставляется в целевой системе доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах выполнения изобретения липосомы нацелены и избирательно захватываются органом. В других вариантах выполнения изобретения соединение, как описано в настоящем документе, предоставляется в форме композиции быстрого высвобождения, в форме композиции с продолжительным высвобождением или в форме композиции с промежуточным высвобождением. В еще других вариантах выполнения изобретения описанное в настоящем документе соединение вводится местно.

Фармацевтические композиции и способы введения модуляторов рецепторов S1P

Введение модуляторов рецепторов S1P, как описано в настоящем документе, может быть в любой фармакологической форме, включающей терапевтически эффективное количество модулятора рецептора S1P отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически.

Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Дополнительная информация о подходящих эксципиентах для фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть найдена, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящем документе посредством ссылки для такого раскрытия.

Используемая в настоящем документе фармацевтическая композиция относится к смеси соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe), описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. При осуществлении способов лечения или применения, представленных в настоящем документе, терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем документе, вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающим является человек. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов.

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый разбавитель, наполнитель или связующее. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, составлена для способа введения, выбранного из перорального введения, парентерального введения, буккального введения, назального введения, местного введения или ректального введения.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего выбираются из рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или

состояние у млекопитающего представляет собой рассеянный склероз. В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой язвенный колит.

В другом варианте выполнения изобретение представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой болезнь Крона.

В следующем варианте выполнения представляет собой способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции рецептора S1P, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего представляет собой отторжение трансплантированных органов или ткани; реакцию трансплантат против хозяина, обусловленную трансплантацией; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, тяжелую миастению; аллергию на пыльцу; диабеты типа I; профилактику псориаза; болезнь Крона; язвенный колит, острый респираторный дистресс-синдром; респираторный дистресс-синдром у взрослых; грипп; пост-инфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую атаку и постинфекционный гломерулонефрит; и метастазы карциномы.

В некоторых вариантах соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют отдельно или в сочетании с одним или несколькими терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей (как в комбинированной терапии). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используется отдельно. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в комбинации с другим модулятором рецептора S1P или другим типом терапевтического агента или с обоими.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в комбинации с другим модулятором рецептора S1P. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в комбинации с другим типом терапевтического агента. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) используют в комбинации с другим модулятором рецептора S1P и другим типом терапевтического агента.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут вводиться субъекту несколькими путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (напр., внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Более того, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции,

которые включают соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), описанное в настоящем документе, могут быть приготовлены в любой подходящей дозированной форме, включая, но не ограничиваясь ими, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, быстро расплавляющиеся составы, шипучие составы, лиофилизированные составы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы с несколькими частицами и смешанные препараты с немедленным высвобождением и с контролируемым высвобождением.

Фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, могут быть изготовлены обычным способом, такие как, только в качестве примера, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, левигации, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или сжатия.

Введение дозы можно повторять в зависимости от фармакокинетических параметров дозированного состава и используемого пути введения.

Особенно предпочтительно составлять композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозы. Единичная дозированная форма, как используется в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве унифицированных дозировок для субъектов млекопитающих, подлежащих лечению; причем каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных дозированных форм диктуется и непосредственно зависит от (a) уникальных характеристик модулятора рецептора S1P и конкретного терапевтического эффекта, который нужно достичь, и (b) ограничений, присутствующих в данной области техники для компаундирования такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов. Конкретная доза может быть легко вычислена специалистом в данной области техники, напр., в соответствии с приблизительной массой тела или площадью поверхности тела пациента или объемом занимаемого телом пространства. Доза также будет рассчитываться в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозы для лечения, обычно выполняются специалистами в данной области техники рутинным образом. Такие вычисления могут быть сделаны без неоправданных экспериментов специалистом в данной области техники в свете активности модулятора рецептора S1P, описанной в настоящем документе в аналитических препаратах клеток-мишеней. Точные дозировки определяются в сочетании со стандартными исследованиями доза-ответ. Следует понимать, что количество фактически вводимой композиции будет определено практикующим специалистом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние или условия, подлежащие лечению, выбор композиции для введения, возраст, вес и реакцию индивидуального пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный путь введения.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких модуляторов рецептора S1P могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами

является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD_{50}/ED_{50} .

Предпочтительными являются модуляторы рецептора S1P, которые проявляют большие терапевтические индексы. В то время как могут быть использованы модуляторы рецептора S1P, которые проявляют токсические побочные эффекты, следует позаботиться о разработке системы доставки, которая нацеливает такие модуляторы на сайт пораженной ткани, чтобы свести к минимуму потенциальный ущерб неинфицированным клеткам и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

Данные, полученные из анализов клеточной культуры и исследований на животных, могут быть использованы при определении диапазона дозировки для применения у людей. Дозировка таких модуляторов рецептора S1P находится предпочтительно в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с небольшой токсичностью или без нее. Доза может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого способа введения. Для любого модулятора рецептора S1P, используемого в описанном в настоящем документе способе, терапевтически эффективную дозу можно оценить первоначально из анализов клеточной культуры. Доза может быть определена на животных моделях для достижения диапазона циркулирующей в плазме концентрации, который включает IC_{50} (т.е., концентрацию модулятора рецептора S1P, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как определено в культуре клеток. Такая информация может использоваться для более точного определения пригодных доз у людей. Уровни в плазме можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Способы Дозирования и Режимы Лечения

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы при получении лекарственных средств для модуляции рецептора S1P или для лечения заболеваний или состояний, которые, по меньшей мере частично, получили бы пользу от модуляции рецептора S1P. Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват или гидрат, в терапевтически эффективных количествах указанному субъекту.

Композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, могут быть введены для профилактического и/или терапевтического лечения. В терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной остановки симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого использования, будут зависеть от тяжести и хода заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарственные средства, а также оценки лечащего врача.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, подверженному или подверженному риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, веса и тому подобного. При применении на пациенте эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и хода заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии,

состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также оценки лечащего врача.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений может быть в течение времени, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всего срока жизни пациента, для того чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или у состояния пациента.

В некоторых случаях, когда состояние пациента действительно улучшается, по усмотрению врача введение соединений может осуществляться непрерывно; альтернативно, доза лекарственного средства, подлежащего введению, может быть временно уменьшена или временно приостановлена в течение определенного периода времени (т.е., "лекарственные каникулы"). Продолжительность лекарственных каникул может варьироваться от 2 дней до 1 года, в том числе только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул может составлять от около 10% до около 100%, в том числе только в качестве примера, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35% около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%.

После улучшения состояния пациента в случае необходимости вводится поддерживающая доза. Впоследствии дозировка, или частота введения, или и то и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшается заболевание, расстройство или состояние. Однако пациенты могут требовать прерывистого лечения на длительной основе при любом повторении симптомов.

Количество данного агента, которое будет соответствовать такой величине, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, персональные показатели (напр., вес) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но может тем не менее, определяться способом, распознаваемым в данной области в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с заболеванием, включая, напр., конкретный применяемый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъект или хозяин, подвергающийся лечению. В общем, однако, дозы, используемые для лечения взрослых людей, обычно будут находиться в диапазоне от около 0,01 мг в день до около 5000 мг в день, в некоторых вариантах выполнения - от около 1 мг в день до около 1500 мг в день. Желаемую дозу можно удобно вводить в разовой дозе или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может находиться в виде единичных дозированных форм, подходящих для однократного введения точных доз. В единичной дозированной форме состав разделяют на единичные дозы, содержащие соответствующие количества одного или нескольких соединений. Единичная доза может находиться в форме упаковки, содержащей дискретные количества состава.

Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Водные суспензионные композиции могут быть упакованы в одноразовые контейнеры без повторного закрывания. Альтернативно, могут быть использованы контейнеры для повторного использования с несколькими

дозами, и в этом случае, как правило, включать в композицию консервант. Только в качестве примера, составы для парентеральной инъекции могут быть представлены в стандартной дозированной форме, которая включает, но не ограничивается ими, ампулы или в контейнеры с несколькими дозами с добавленным консервантом.

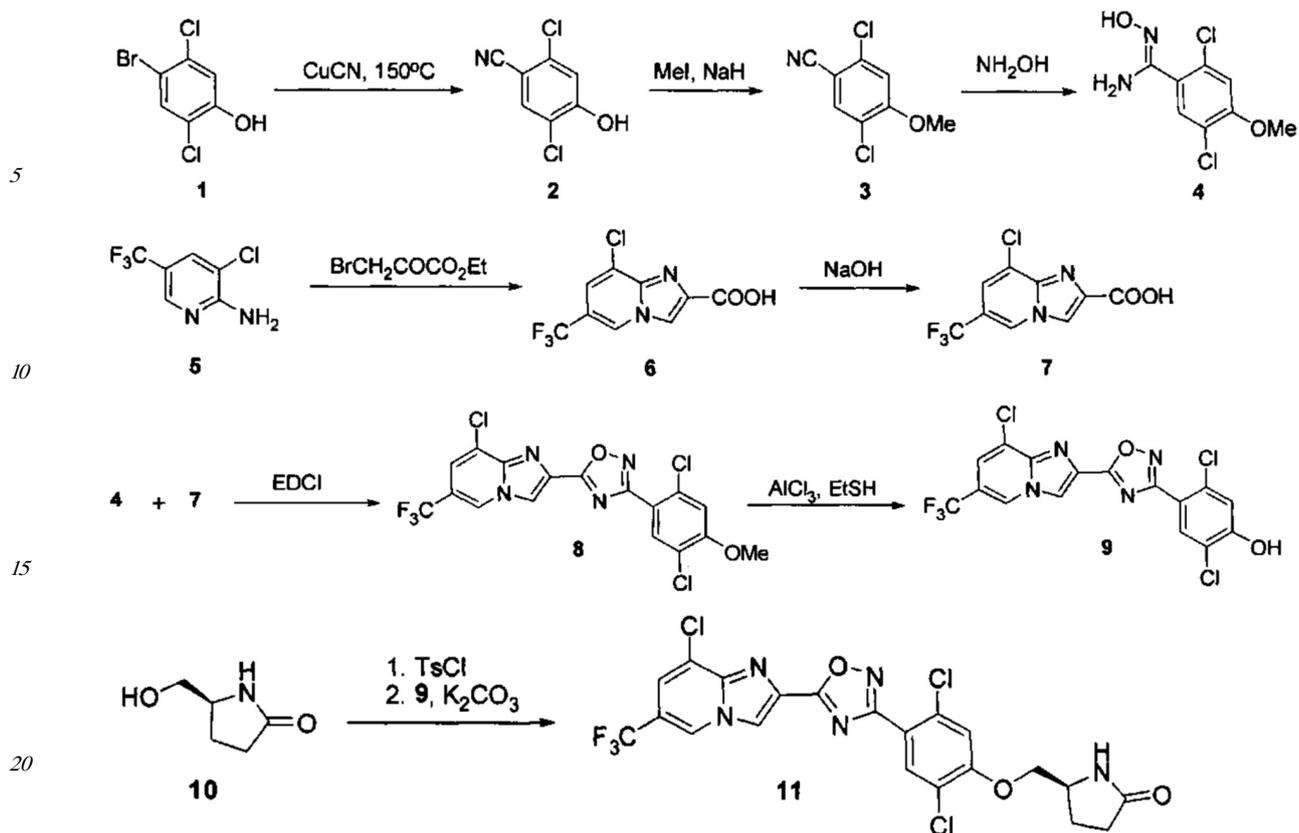
5 Суточные дозы, соответствующие описанным в настоящем документе соединениям, составляют от около 0,001 мг/кг до около 30 мг/кг. В одном варианте выполнения изобретения суточные дозы составляют от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг. Указанная суточная доза для более крупного млекопитающего, включая, но не ограничиваясь, человека, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 1000 мг и удобно вводится
10 в разовой дозе или в разделенных дозах, включая, но не ограничиваясь, вплоть до четырех раз в день или в форме с пролонгированным высвобождением. Подходящие единичные дозированные формы для перорального введения включают от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. В одном варианте выполнения изобретения единичная дозировка составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг,
15 около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Вышеизложенные диапазоны являются лишь предположительными, поскольку число переменных в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не являются чем-то необычным. Такие дозировки могут изменяться в зависимости от числа переменных, а не только от
20 активности используемого соединения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, способа введения, требований конкретного субъекта, тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, и оценки практикующего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах
25 клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь, определение LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются соединения с высокими терапевтическими
30 индексами. Данные, полученные из анализов клеточной культуры и исследований на животных, могут быть использованы при определении диапазона дозировки для применения у людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с минимальной
35 токсичностью. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой дозированной формы и используемого способа введения.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предлагаются для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема притязаний, представленного в настоящем документе. Все
40 цитирования литературы в этих примерах и во всем настоящем описании включены в настоящий документ посредством ссылок для достижения всех юридических целей. Исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, могут быть синтезированы или могут быть получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, Sigma-Aldrich, Acros
45 Organics, Fluka и Fischer Scientific.

Пример 1. Синтез (S)-5-((2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокс)метил)пирролидин-2-она (11)



К перемешанному раствору 2,5-дихлор-4-бромфенола (1) (210,0 г, 0,86 моль) в DMF (1000 мл) добавляли цианид меди (101,5 г, 1,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и EtOAc и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/EtOAc (10:1, 1400 мл) с получением 2,5-дихлор-4-гидроксибензонитрила (2) (93,0 г, 57%) в виде белого твердого вещества.

К перемешанному раствору 2,5-дихлор-4-гидроксибензонитрила (2) (35,0 г, 186 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли NaH (13,7 г, 347 ммоль) небольшими порциями при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. По каплям добавляли метилйодид (35 мл, 560 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли ледяную воду. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением соединения (3) (29 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

К перемешанному раствору гидрохлорида гидросиламина (3) (64,0 г, 0,5 моль) в EtOH (500 мл) добавляли триэтиламин (160,0 г, 1,27 моль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли соединение 2 и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc. Полученный раствор промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением смеси (60,0 г, соединение (4) и 2,5-дихлор-4-метоксибензамида, 1:2) в виде грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в МВТЕ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением твердого вещества (40,1 г, 28%, соединение (4) и 2,5-дихлор-4-метоксибензамид, 1:1).

К перемешанному раствору 2-амино-3-хлор-5-трифторметилпиридина (5) (50,0 г,

0,25 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли этилбромпируват (80,0 мл, 0,64 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 48 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и остаток суспендировали в диэтиловом эфире. Полученный осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением этил-8-хлор-6-(трифторметил)имидазо

[1,2-*a*]пиридин-2-карбоксилата (6) (64,0 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. К перемешанному раствору этил-8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбоксилата (6) (64,0 г, 0,22 моль) в MeOH (64,0 мл) добавляли 1 М водный раствор NaOH (640,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь подкисляли до pH=4 с помощью AcOH. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения (7) (24,0 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением другой порции соединения (7) (20,0 г) в виде грязно-белого твердого вещества (общий выход 77%).

К перемешанному раствору соединения (7) (26,5 г, 100 ммоль) в DMF (50,0 мл) добавляли EDCI-HCl (19,2 г, 100 ммоль) и HOBT (13,5 г, 100 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли гидроксимидаз (4) (36 г, ~54% чистоты, 100 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с получением соединения (8) (12,6 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

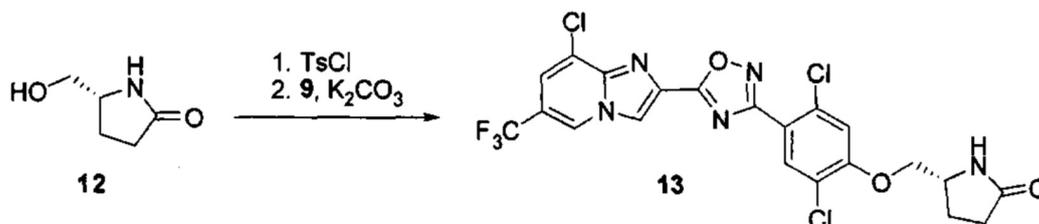
К холодному раствору соединения (8) (16 г, 34,5 ммоль) в DCM (110 мл) добавляли AlCl₃ (23 г, 172,5 ммоль) небольшими порциями при N₂, поддерживая температуру ниже 10°C. Светло-коричневую суспензию перемешивали в течение 10 мин, и затем по каплям добавляли EtSH (12,8 мл, 172,5 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре ниже 10°C и затем медленно выливали в ледяную воду при сильном перемешивании. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные слои с DCM промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением соединения (9) (15,5 г, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества.

К раствору (S)-5-(гидроксиметил)-2-пирролидинона (10) (420 мг, 3,65 ммоль) и *p*-толуолсульфонилхлорида (696 мг, 3,65 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMAP (446 мг, 3,65 ммоль) и Et₃N (369 мг, 3,65 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 20 мл воды и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты промывали 1 н. водным раствором HCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/DCM (20:1, 30 мл) с получением (S)-(5-оксопирролидин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (700 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

К раствору соединения (9) (300 мг, 0,67 ммоль) и (S)-(5-оксопирролидин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (199 мг, 0,74 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат калия (185 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 76°C в течение 13 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (25 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом,

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и затем перекристаллизовывали из EtOAc с получением соединения (11) (30 мг, 8%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 545.00, найденное: 546.73 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

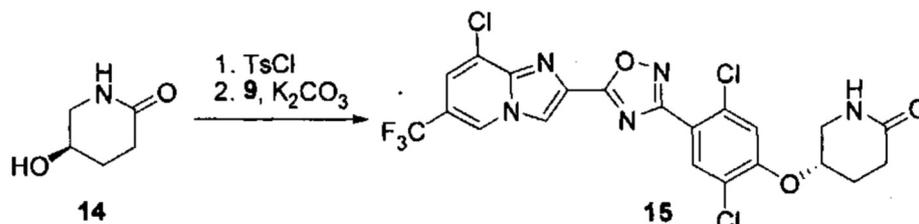
Пример 2. Синтез (R)-5-((2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)метил)пирролидин-2-она (13)



К раствору (R)-5-(гидроксиметил)-2-пирролидинона (12) (320 мг, 2,78 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорида (530 мг, 2,78 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMAP (339 мг, 2,78 ммоль) и Et_3N (280 мг, 2,78 ммоль) при 0°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 20 мл воды и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты промывали 1 н. водным раствором HCl, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/DCM (20:1, 25 мл) с получением (R)-5-((2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)метил)пирролидин-2-она (13) (40,3 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 545.00, найденное: 546.58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору соединения (9) (300 мг, 0,67 ммоль) и (R)-5-((2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)метил)пирролидин-2-она (15) (40,3 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 545.00, найденное: 546.58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3. Синтез (R)-5-((2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)метил)пирролидин-2-она (15)



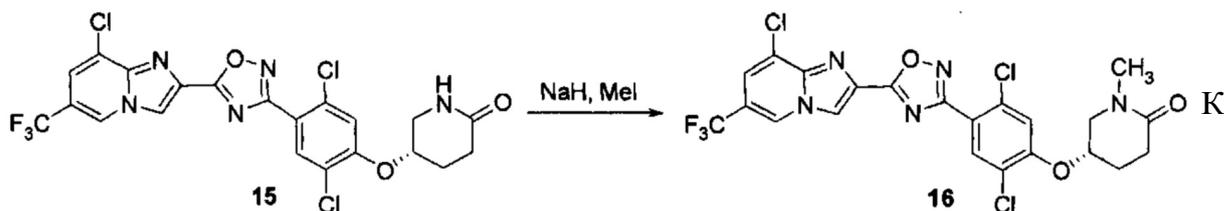
К раствору (R)-5-гидроксипиперидин-2-она (14) (500 мг, 4,34 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорида (827 мг, 4,34 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMAP (530

мг, 4,34 ммоль) и Et₃N (438 мг, 4,34 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 20 мл воды и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты промывали

1 н. водным раствором HCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/DCM (20:1, 30 мл) с получением (R)-6-оксопиперидин-3-ил-4-метилбензолсульфоната (670 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

К раствору соединения (9) (750 мг, 1,67 ммоль) и (R)-6-оксопиперидин-3-ил-4-метилбензолсульфоната (450 мг, 1,67 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (461 мг, 3,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 76°C в течение 18 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (45 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и затем перекристаллизовывали из EtOAc с получением соединения (15) (130 мг, выход 14%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.12 -2.08 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z расщ. для C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃: 545.00, найденное: 546.65 [M+H]⁺.

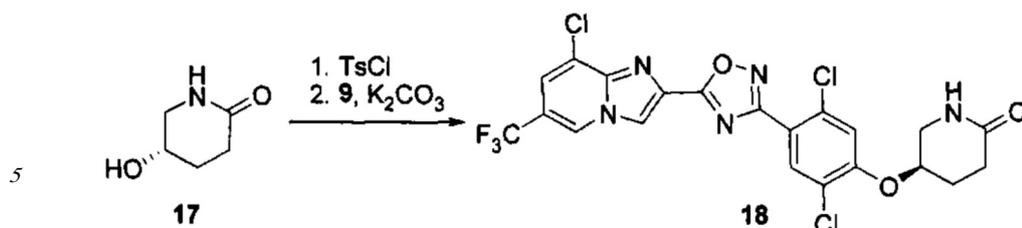
Пример 4. Синтез (S)-5-(2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)-1-метилпиперидин-2-она (16)



раствору соединения (15) (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (75 мл) добавляли NaH (15 мг, 0,37 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавляли по каплям метилиодид (129 мг, 0,91 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и затем перекристаллизовывали из EtOAc с получением соединения (16) (21,7 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.11 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z расщ. для C₂₂H₁₅Cl₃F₃N₅O₃: 559.02, найденное: 560.55 [M+H]⁺.

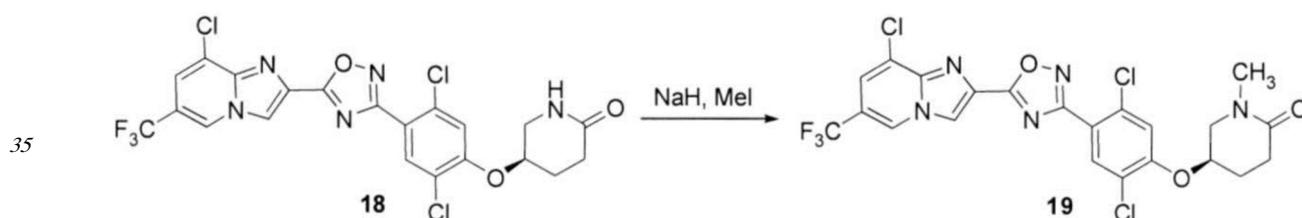
Пример 5. Синтез (R)-5-(2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)пиперидин-2-она (18)



10 К раствору (S)-5-гидроксипиперидин-2-она (500 мг, 4,34 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорида (17) (827 мг, 4,34 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMAP (530 мг, 4,34 ммоль) и Et₃N (438 мг, 4,34 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 20 мл воды и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты промывали 1 н. водным раствором HCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/DCM (20:1, 30 мл) с получением (S)-6-оксопиперидин-3-ил 4-метилбензолсульфоната (700 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

15 К раствору соединения (9) (750 мг, 1,67 ммоль) и (S)-6-оксопиперидин-3-ил-4-метилбензолсульфоната (450 мг, 1,67 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (461 мг, 3,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 76°C в течение 18 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (45 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и затем перекристаллизовывали из EtOAc с получением соединения (18) (134 мг, выход 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z расщ. для C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃: 545.00, найденное: 546.51 [M+H]⁺.

25 Пример 6. Синтез (R)-5-(2,5-дихлор-4-(5-(8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)-1-метилпиперидин-2-она (19)



35 К раствору соединения (18) (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (75 мл) добавляли NaH (15 мг, 0,37 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавляли по каплям метилйодид (129 мг, 0,91 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли ледяную воду. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и затем перекристаллизовывали из EtOAc с получением соединения (19) (27,7 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43 -2.28 (m, 2H), 2.11 (m, 2H).

40

45

LC-MS (ESI): m/z расщ. для C₂₂H₁₅Cl₃F₃N₅O₃: 559.02, найденное: 560.47 [M+H]⁺.

Примеры 7-9

Следующие соединения получали таким же образом, как описано выше.

5

Пример	Структура	LCMS (ESI) m/z
7		546.3
8		546.50
9		546.73

10

15

20

Примеры 10-16

25

Следующие соединения получают таким же образом, как описано выше.

30

35

40

Пример	Структура
10	
11	

45

Пример	Структура
12	
13	
14	
15	
16	

Пример 17: Анализ Связывания GTPγS

Мембрану S1P1 получают из клеток CHO-K1 Gaqi5, экспрессирующих полноразмерный S1P1 человека. Сцинтилляционный анализ близости (SPA) проводится путем инкубации мембран, GTPγ³⁵S и соединений в различных концентрациях в течение 60 минут. Покрытые агглютинином из зародышей пшеницы шарики SPA добавляют и инкубируют в течение 60 минут перед центрифугированием и сцинтилляционным подсчетом. Данные EC₅₀ для примеров соединений показаны ниже в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	EC ₅₀ (μM)
1	A
5	A
6	A

A=EC₅₀ < 1 μM

Пример 18: Анализ Потока Ca²⁺

Клетки подвергали быстрому оттаиванию путем удаления из жидкого азота и незамедлительного их погружения в водяную баню с температурой 37°C. Сразу же после оттаивания льда внешнюю поверхность флакона стерилизовали 70% этанолом. К каждому флакону с клетками добавляли 1 мл предварительно нагретого Media Component. Содержимое из двух флаконов помещали в 15 мл коническую пробирку и объем доводили до 10 мл Media Component. Клеточную суспензию центрифугировали при 190 × g в течение четырех минут. Супернатант удаляли и добавляли 10,5 мл предварительно нагретого Media Component для ресуспендирования клеточного сгустка. Клеточную суспензию высевали в подходящий микропланшет для анализа (100 мкл/ лунка для 96-луночного планшета, 25 мкл/лунка для 384-луночного планшета). Когда посев был завершен, аналитическую пластину выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем помещали в увлажненный при 37°C 5% CO₂ инкубатор на 24 часа. После 24 часовой инкубации аналитическую пластину удаляли из инкубатора и тщательно промывали Сбалансированным Солевым Раствором Хэнкса (HBSS), дополненным 20 мМ HEPES, 2,5 мМ пробенецидом при pH 7,4, чтобы удалить все следы Media Component. Fluo-8, краситель AM (AAT Bioquest: 21080) Ca²⁺ получали растворением 1 мг Fluo-8 NW в 200 мкл DMSO. После растворения 10 мкл красителя Fluo-8 NW Ca²⁺ раствор помещали в 10 мл HBSS 20 мМ HEPES, 2,5 мМ Пробенецида с pH буфера 7,4 и наносили на микропланшет для анализа (краситель Ca²⁺ при 10 мкл/ 10 мл был достаточным для загрузки одного (1) микропланшета). FLIPR настроили для дозирования 3-х лигандов в подходящие лунки в аналитическом планшете. Длину волны возбуждения устанавливали равной 470-495 нм (FLIPRTETRA) или 485 нм (FLIPR1, FLIPR2, FLIPR3) и длину волны излучения при 515-565 нм (FLIPRTETRA) или эмиссионный фильтр для красителей Ca²⁺ (FLIPR1, FLIPR2, FLIPR3). Высоту наконечника пипетки устанавливали на 5 мкл ниже уровня жидкости, а скорость дозирования - до 75 мкл/с (96-луночный формат) или 50 мкл/с (384-луночный формат). Для каждого отдельного эксперимента устанавливали сборку планшета и наконечника. Временной курс устанавливали на 180 секунд с добавлением лиганда через 10 секунд. Лиганды готовили в несвязывающих поверхностных пластинах Corning (Corning 3605 - 96-луночный или Corning 3574 - 384-луночный). По завершении прогона применяли корректировку с отрицательным контролем и анализировали данные с использованием максимума статистики. Как показано на Фигуре 1, описанное в настоящем документе соединение Формулы (I), продемонстрировало клеточную активность в анализе (EC50 ~ 200 нМ).

Пример 19: Исследование Pk и подсчет лимфоцитов

В данном исследовании для каждого соединения (Примеры 1-6) использовали всего 6 мышей и их разделяли на две группы: Группа 1 (носитель, Доза: 10 мг/кг) и Группа 2 (Соединение, Доза: 10 мг/кг, р.о.). Животным в Группе 1 вводили носитель. Животным в Группе 2 вводили раствор состава PTC1566-1 в дозе 10 мг/кг перорально. Образцы крови из Группы 2 собирали под легкой анестезией изофлураном от трех мышей через 1 и 4 часа (р.о.), а из Группы 1 образцы крови собирали через 4 часа. Плазму собирали центрифугированием крови и хранили при -70°C до анализа. Мозг собирали через 4 часа от животных Группы 2, взвешивали и переносили в полипропиленовую пробирку. Добавляли два объема буфера PBS (pH 7,4) и гомогенизировали для получения конечного 3-х кратного объема и хранили ниже -70°C до биоанализа. Образец крови через 4 часа из обеих групп использовали для подсчета лимфоцитов. Анализ образцов Плазмы и Мозга количественно оценивали соответствующим целевому назначению

методом LCMS/MS (LLOQ: 4,91 нг/мл для плазмы и 14,73 нг/г для мозга). Для каждого из шести испытуемых соединений концентрация в плазме превышала 2600 нг/мл через 1 час и превышала 2100 нг/мл через 4 часа. Для каждого из шести тестируемых соединений концентрация в мозге составляла менее 200 нг/г. Для каждого из шести тестируемых соединений (Соединение 15, Соединение 18, Соединение 19, Соединение 16, Соединение 11 и Соединение 13), количество лимфоцитов было менее 45% контроля (Фигура 2).

Пример 20: Исследование Фазы 3 для Оценки Безопасности и Эффективности Соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) у Пациентов с Рецидивирующим Рассеянным Склерозом (MS)

Основной целью этого исследования является оценка переносимости, и безопасности, и результатов лечения пациентов с рецидивирующим МС, принимающих соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe).

Пациенты: Приемлемыми пациентами будут мужчины и женщины от 18 лет до 65 лет.

Критерии:

Критерии включения:

- Пациенты в возрасте 18-65 лет, должны иметь рецидивирующий MS

Критерии исключения:

- Пациенты с типом MS, отличающимся рецидивирующего
- Пациенты с хронической иммунной болезнью в анамнезе
- Пациенты с определенными видами рака в анамнезе
- Пациенты с диабетом с определенными нарушениями зрения
- Пациенты, которые находятся на определенных иммунодепрессантах или сердечных лекарствах
- Пациенты с определенными сердечными заболеваниями
- Пациенты с определенными заболеваниями легких

Тип Исследования: Вмешательство

Дизайн Исследования: Модель Вмешательства: Распределение по Одной Группе

Маскировка: Открытое Исследование

Первичная Цель: Лечение

Первичные Критерии Эффективности:

Основной целью этого исследования является оценка профиля безопасности и переносимости соединения Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe) у пациентов с рецидивирующими формами MS.

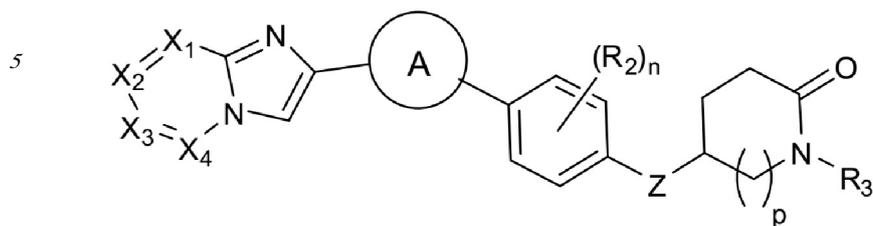
Вторичные Критерии Эффективности:

- Частота случаев макулярного отека.
- Частота случаев брадиаритмических электрокардиограмм.
- Пациент сообщил индексы эффективности при рассеянном склерозе (PRIMUS), короткий обзор о состоянии здоровья-12 и анкету об удовлетворенности лечением для лекарственного средства.

Состояние	Вмешательство
Рецидивирующий Рассеянный Склероз	Соединение Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe)

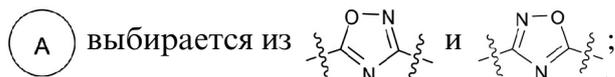
(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



10 формула (I),

где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый представляет собой CR_1 ;



Z представляет собой $-O-$ или $-OCH_2-$;

каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1 - C_6 алкила, замещенного галогеном;

каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_6 алкила, замещенного галогеном;

R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

n равно 0-4 и

p равно 0 или 1.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) каждый R_3 представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в

35 котором(ой) A представляет собой

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в

40 котором(ой) A представляет собой

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) Z представляет собой $-O-$.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) Z представляет собой $-OCH_2-$.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) p представляет собой 0.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) p представляет собой 1.

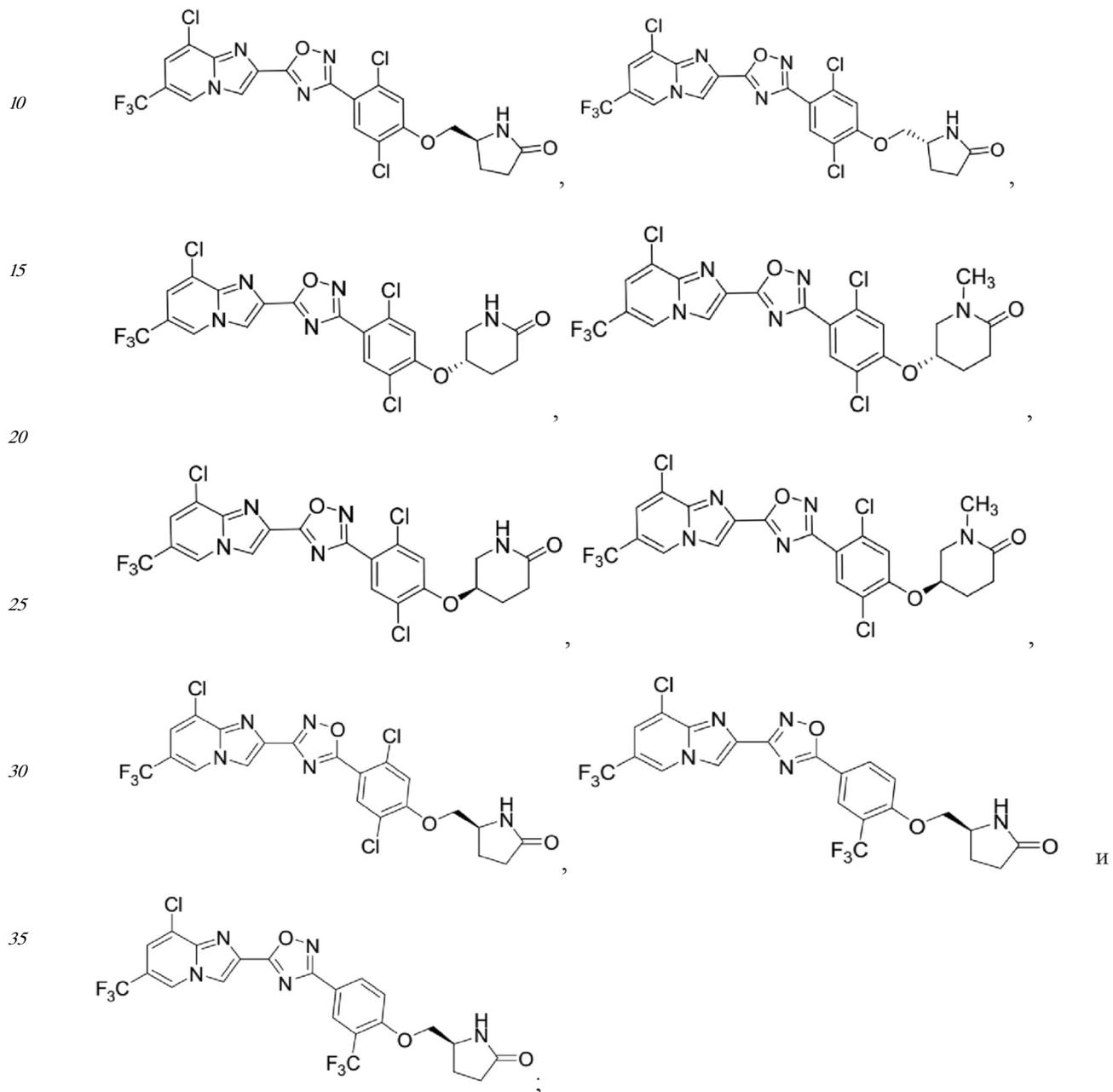
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, в

котором(ой) n представляет собой 0.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) n представляет собой 1.

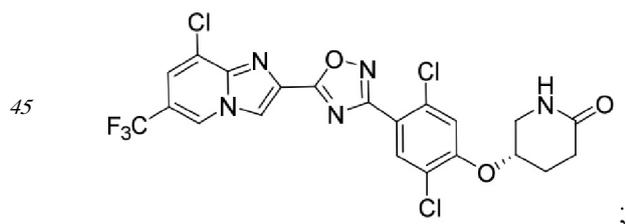
14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором(ой) n представляет собой 2.

15. Соединение по п. 1, выбранное из



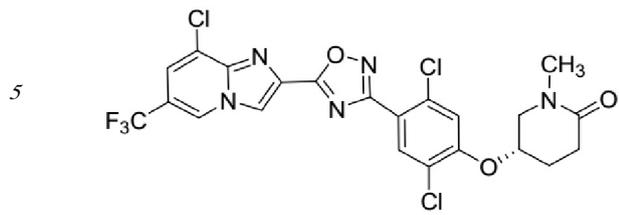
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1, представляющее собой



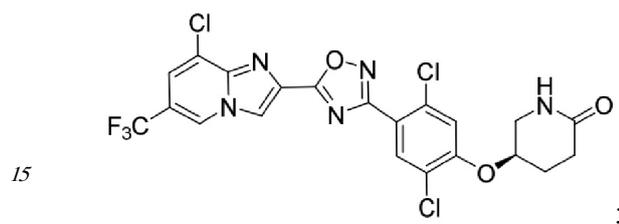
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1, представляющее собой



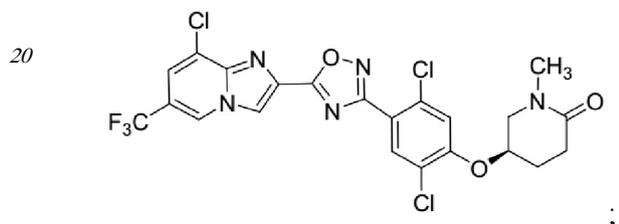
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция для модуляции активности сфингозин-1-фосфатного (S1P) рецептора, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или связующее и соединение по любому одному из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Применение соединения по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, где заболевание, расстройство или состояние выбрано из рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона.

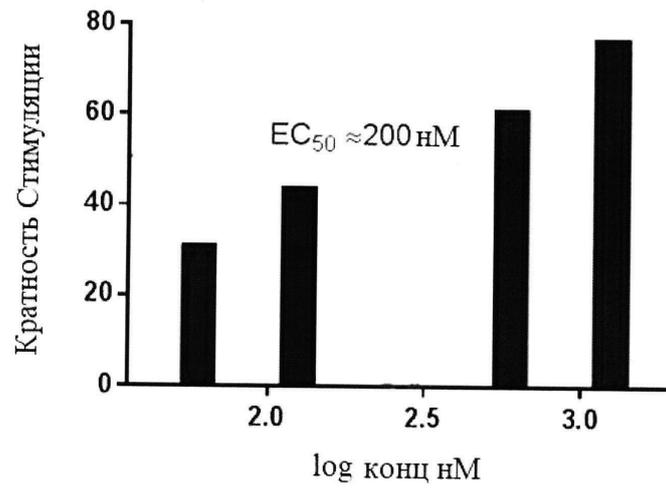
35

40

45

1

1/2
ФИГУРА 1



2

2/2

ФИГУРА 2

