



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121315** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 03558	(72) Винахідник(и): Хофлак Ян (BE), Блом Петра (BE), Бендеріттер Паскаль (FR)
(22) Дата подання заявки: 17.09.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2020	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14185130.3	(73) Власник(и): ОНКОДИЗАЙН С.А., 20, rue Jean Mazen, B.P. 27 627, 21076 Dijon Cedex, France (FR)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.09.2014	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: EP	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/001310 A1, 03.01.2013 WO 2011/146336 A1, 24.11.2011 WO 2013/045653 A1, 04.04.2013 WO 2008/058126 A2, 15.05.2008 WO 2013/025958 A1, 21.02.2013
(41) Публікація відомостей про заяву: 12.06.2017, Бюл.№ 11	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2020, Бюл.№ 9	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2015/071347, 17.09.2015	

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ RIP2

(57) Реферат:

Даний винахід належить до макроциклічних сполук і композицій, які містять вказані сполуки, що діють як інгібітори кіназ, зокрема як інгібітори RIP2 та/або її мутантів, для застосування в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованих з кіназою RIP2 захворювань. Більш того, в даному винаході передбачені способи застосування вказаних сполук, наприклад, як лікарського препарату або діагностичного засобу.

UA 121315 C2

Даний винахід відноситься до макроциклічних сполук і композицій, які містять вказані сполуки, що діють як інгібітори кіназ, зокрема як інгібітори RIP2 та/або її мутантів, для застосування в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованих з кіназою RIP2 захворювань. Більш того, в даному винаході передбачені способи застосування вказаних сполук, наприклад, як лікарського препарату або діагностичного засобу.

Передумови винаходу

Протеїнкінази утворюють велику родину структурно споріднених ферментів, які відповідальні за контроль широкого спектру процесів, пов'язаних із сигнальною трансдукцією в клітині. Було показано, що вони є ключовими регуляторами більшості клітинних функцій, включаючи проліферацію, клітинний метаболізм, виживання клітин, апоптоз, репарацію пошкодження ДНК, рухливість клітин тощо. Неконтрольована передача сигналу внаслідок порушеного контролю фосфорилування білків залучена до ряду захворювань, включаючи, наприклад, рак, запалення, алергічні реакції, імунні захворювання, порушення ЦНС, ангиогенез тощо.

Серед родин протеїнкіназ одним конкретним прикладом є серин/треонінові кінази, що взаємодіють з рецепторами, у тому числі RIP2. RIP2 (білок 2, що взаємодіє з рецептором) також відомий як асоційована з ICE кіназа, яка містить CARD (CARDIAK), CARD3 (С-кінцевий домен 3 рекрутування каспази), протеїнкіназа 2, що взаємодіє з рецептором (RIPK2), або кіназа білка CLARP, що взаємодіє подібно до білків RIP (RICK). Кіназа RIP2 складається з N-кінцевого кіназного домену і С-кінцевого домену рекрутування каспази (CARD), з'єднаних за допомогою проміжної (IM) ділянки (Curr. Med. Chem. (2005) 4, 35-42)). Домен CARD кінази RIP2 опосередковує взаємодію з іншими білками, які містять CARD, такими як білки з доменами олігомеризації нуклеотидів, NOD1 і NOD2 (J. Biol. Chem. (2000) 275, 27823-27831 і доповіді EMBO (2001) 2, 736-742). NOD1 і NOD2 являють собою цитоплазматичні рецептори, які активуються специфічними бактеріальними пептидоглікановими мотивами і відіграють ключову роль у вродженому імунному нагляді. При внутрішньоклітинному бактеріальному впливі NOD1 або NOD2 зв'язується з протеїнкіназою RIP2, координуючи цитокінові відповіді, опосередковані NF-κB (ядерним фактором κB). Як тільки відбувається з'єднання з NOD1/2 RIP2 піддається аутофосфорилуванню за Tyr 474 (Y474) і виступає як молекулярний каркас для об'єднання інших кіназ (TAK1, IKKα/β/γ), залучених до активації NF-κB і MAPK (Nature Reviews Immunology (2006) 6, 9-20).

Як NOD1/2, так і RIP2 є генами, що регулюються NF-κB, і, таким чином, їх активація приводить до позитивного зворотного зв'язку, при якому активація NOD1/2:RIP2 стимулює подальшу активацію та подальше запалення. Крім того, експресія NOD1/2 і RIP2 стимулюється рядом медіаторів запалення, в тому числі TNF (фактором некрозу пухлини) і IFN (інтерфероном). Крім активації каскаду за участі NF-κB комплекс NOD1/2:RIP2 стимулює аутофагію, бактерицидну активність, презентування MHC II класу й активацію MAPK (протеїнкінази, яка активується мітогенами). Загалом цей каскад модулює вроджену імунну систему для полегшення підстроювання адаптивної імунної відповіді з метою знищення причинного патогену.

Дисрегуляцію залежного від RIP2 сигнального шляху пов'язують з аутозапальними захворюваннями. Пацієнти з алелями NOD2 з мутацією втрати функції схильні до розвитку хвороби Крона, запального порушення шлунково-кишкового тракту (Am. J. Hum. Genet. (2002) 70, 845-857 і Microbes and Infection (2009) 11, 912-918). На відміну від цього, мутації набуття функції NOD2 генетично пов'язані з іншими запальними захворюваннями, такими як синдром Блау/саркоїдоз з раннім початком (EOS), гранулематозне захворювання у дітей, яке характеризується увеїтом, дерматитом та артритом (Nature Genetics (2001) 29, 19-20 і Current Rheumatology Reports (2005) 7, 427-433). Мутації в NOD1 асоційовані з астмою (Hum. Mol. Genet. (2005) 14, 935-941) і запальним захворюванням кишечника з раннім початком і позакишковими проявами (Hum. Mol. Genet. (2005) 14, 1245-1250). Генетичні і функціональні дослідження також припускають роль залежного від RIP2 сигнального шляху в ряді інших гранулематозних порушень, таких як саркоїдоз (Journal of Clinical Immunology (2009) 29, 78-89) і гранулематоз Вергенера (Diagnostic Pathology (2009) 4, 23).

Той факт, що як поліморфізми втрати функції, так і мутації набуття функції зумовлюють розвиток запальних захворювань, імовірно пов'язаний з тим фактом, що NOD2 функціонує як "реостат" для допомоги у підтримці нормального імунологічного гомеостазу. Відсутність координації між сигнальними шляхами, які залучені до запалення, впливає на розвиток запальних порушень, а рівновага активації NOD1/2:RIP2 є основною в такій координації. Види лікування хвороби Крона і саркоїдозу в даний час ґрунтуються на широкому неспецифічному імунологічному інгібуванні (наприклад, кортикостероїди) або на специфічному інгібуванні

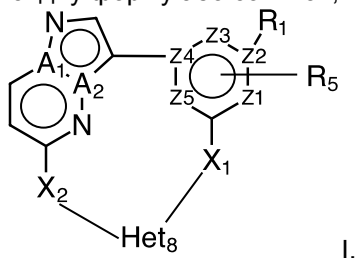
цитокінів (наприклад, види терапії проти TNF) зі значними витратами і побічними ефектами. Проте лікування не дуже ідеальне, оскільки не всі засоби однаково ефективні, захворювання спостерігаються протягом тривалих періодів часу і не всі засоби залишаються ефективними для одного і того самого пацієнта. Було показано, що аутофосфорилування Y474 в RIP2 є необхідним для ефективної передачі сигналу NOD2 і не відбувається в присутності найпоширенішого алеля з мутацією втрати функції NOD2, асоційованого з хворобою Крона. Таке аутофосфорилування інгібується інгібіторами кіназ, які не є високоселективними, гефітінібом й ерлотинібом, що дозволяє припустити, що на тирозинкіназну активність RIP2 можна цілеспрямовано специфічно впливати під час лікування запальних захворювань (Genes Dev. (2010) 1, 2666-77). Повідомлялось про декілька клінічних випадків, за яких лікування гефітінібом або ерлотинібом було ефективним для усунення псоріазу або зниження тяжкості симптомів артриту або інсулінорезистентного діабету 2 типу, асоційованого з метаболічним синдромом (The Oncologist (2013) 18: e3-e5). У загальноприйнятих мишачих моделях хронічних запальних захворювань кишечника інгібування активності RIP2 малою молекулою SB203580 є ефективним для зниження тяжкості індукованого коліту (J Biol Chem. (2005) 15, 14981-14988.). Проте жодна з таких малих молекул не має переважного і селективного цілеспрямованого впливу на RIP2. Таким чином, метою даного винаходу є одержання сильнодіючого, селективного низькомолекулярного інгібітору з кіназою активністю RIP2, який може специфічно блокувати залежну від RIP2 прозапальну передачу сигналу і, тим самим, забезпечувати терапевтичну користь за аутозапальних захворювань, які характеризуються підвищеною та/або підданою дисрегуляції кіназою активністю RIP2.

Авторами даного винаходу було виявлено, що макроциклічні піразолопіримідини й імідазопіридазини і фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом придатні для лікування запальних порушень, зокрема хвороби Крона, захворювання кишечника, саркоїдозу, псоріазу, ревматоїдного артриту, астми й інсулінорезистентного діабету 2 типу, виразкового коліту, вовчаку, увеїту, синдрому Блау, гранулематозного запалення, зокрема хвороби Бехчета, розсіяного склерозу і захворювань, асоційованих з кіназою активністю RIP2 (тобто асоційованих з кіназою RIP2 захворювань).

Короткий опис винаходу

Несподівано авторами даного винаходу було виявлено, що макроциклічні сполуки, які описані в даному документі, виступають в ролі інгібіторів кінази RIP2 і, таким чином, є вельми придатними в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованих з кіназою RIP2 захворювань.

Як перший об'єкт даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



I,

де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R_4 і R_8 незалежно вибраний з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} і R_{36} незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -О- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -О-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X_2 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -О- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -О-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R_1 являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X_1 ;

кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A_1 і A_2 незалежно вибраний з C і N.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R_1 вибраний з -H, -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)- R_4 , -(C=S)- R_4 , -SO₂- R_4 , -CN, -NR₉-SO₂- R_4 , -C₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -О- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу; при цьому якщо A_2 являє собою N, то R_1 і R_5 одночасно не являють собою -H;

R_5 приєднаний до Z_1 або Z_5 і вибраний з -H, -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)- R_8 , -(C=S)- R_8 , -SO₂- R_8 , -CN, -NR₆-SO₂- R_8 , -C₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -О- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R_2 вибраний з -H, -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R_3 вибраний з -H, -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R_4 і R_8 незалежно вибраний з -галогену, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} і R_{36} незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, - C_{1-6} алкілу, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -О- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу і -Het₂;
кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

5 X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл- і -NR₃-;

X_2 вибраний з -O-CH₂-, -S-CH₂- і -NR₂-CH₂-;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який не обов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, - C_{3-6} циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, - C_{3-6} циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і - C_{3-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і - C_{3-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -O- C_{3-6} циклоалкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X_2 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- не обов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який

необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 і Ar_7 необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою двовалентний 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

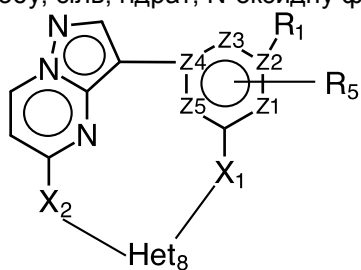
де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



Ia,

де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3

замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл- і -NR₃-;

X₂ вибраний з -O-CH₂-, -S-CH₂- і -NR₂-CH₂-;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними

з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁; кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

5 В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

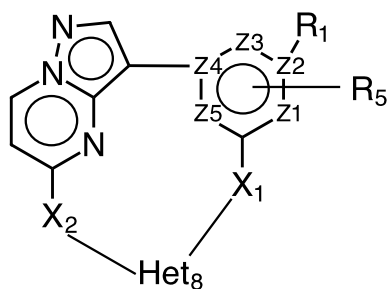
Het₈ являє собою двовалентний 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



(Ia),

де

R₁ вибраний з -галогену, -C₁₋₆алкілу і -CN;

R₅ приєднаний до Z₁ і вибраний з -H, -галогену, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;

5 R₂ вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;

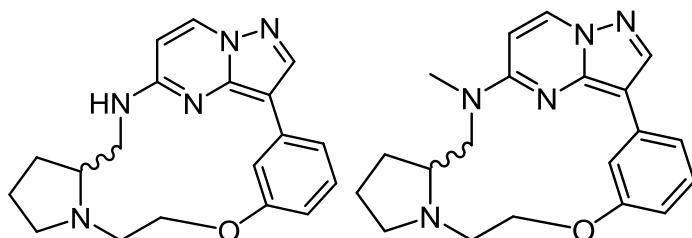
X₁ вибраний з -O-C₁₋₆алкілу і -NR₃-C₁₋₆алкіл-;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл;

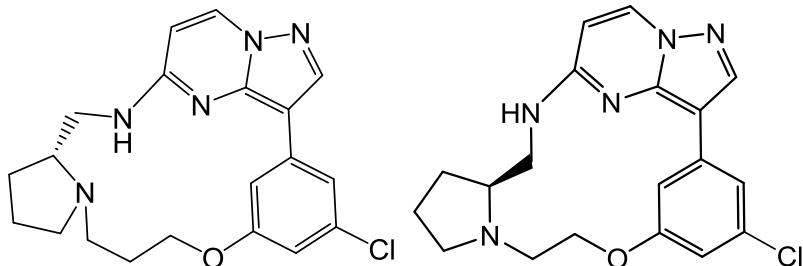
Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить N; і

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

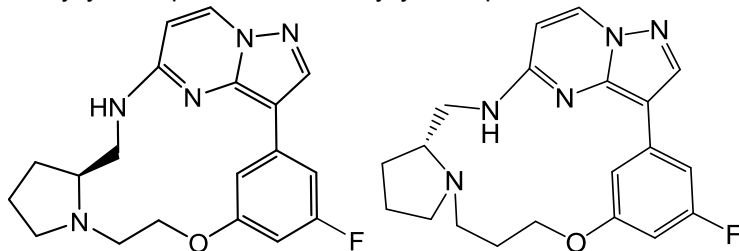
10 В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку, вибрану з переліку, що включає



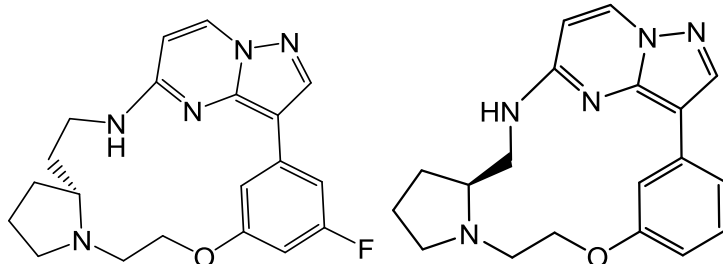
сполуку O1, приклад O1, сполуку O2, приклад O2,



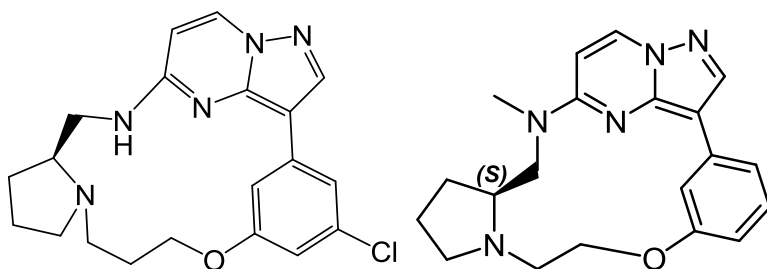
15 сполуку O3, приклад O3, сполуку O4, приклад O4,



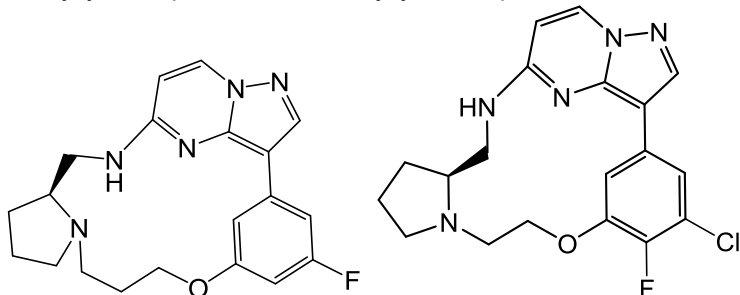
сполуку O5, приклад O5, сполуку O6, приклад O6,



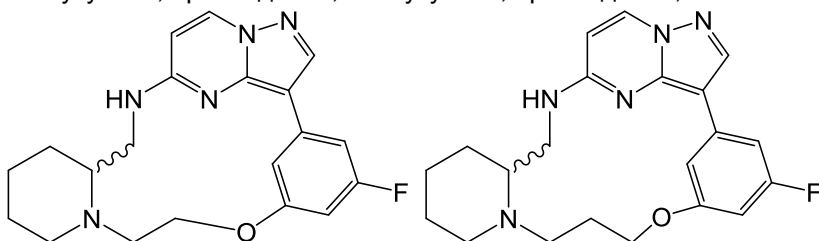
сполуку O7, приклад O7, сполуку O8, приклад O8,



сполуку O9, приклад O9, сполуку O10, приклад O10,



сполуку O11, приклад O11, сполуку O12, приклад O12,



сполуку O13, приклад O13, сполуку O14, приклад O14.

В ще одному додатковому аспекті даний винахід передбачає сполуку відповідно до даного винаходу; де R_5 зв'язаний з арильним або гетероарильним фрагментом у положенні Z_1 згідно з нумерацією, передбаченою в формулі I або Ia.

В ще одному додатковому аспекті даний винахід передбачає сполуку відповідно до даного винаходу; де вказана сполука являє собою S-енантіомер.

Даний винахід додатково передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу.

В додатковому аспекті даний винахід передбачає сполуку або композицію відповідно до даного винаходу для застосування як лікарського препарату.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку або композицію відповідно до даного винаходу для застосування в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованого з кіназою RIP2 захворювання. Вказане асоційоване з кіназою RIP2 захворювання може, зокрема, являти собою запальні порушення, більш конкретно вибрані з переліку, що включає хворобу Крона, захворювання кишечника, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит, астму, виразковий коліт, вовчак, увеїт, синдром Блау, гранулематозне запалення, зокрема хворобу Бехчета, розсіяний склероз та інсулінорезистентний діабет 2 типу.

Крім того, даний винахід передбачає застосування сполуки або композиції відповідно до даного винаходу, придатних для інгібування активності кінази, зокрема кінази RIP2; або для діагностики, попередження та/або лікування асоційованого з кіназою RIP2 захворювання.

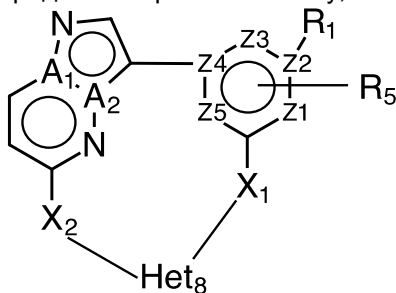
Зрештою, даний винахід передбачає спосіб попередження та/або лікування асоційованого з кіназою RIP2 захворювання; при цьому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, сполуки або композиції відповідно до даного винаходу.

Детальний опис винаходу

Даний винахід далі буде додатково описаний. Різні аспекти даного винаходу детальніше визначені в наступних параграфах. Кожен аспект визначений таким чином, що може бути об'єднаний з будь-яким іншим аспектом або аспектами, якщо чітко не зазначено протилежне. Зокрема, будь-яка ознака, зазначена як переважна або переважуюча, може бути об'єднана з іншою ознакою або ознаками, зазначеними як переважні або переважуючі.

Якщо в контексті не зазначено інше, то використовувані в даному документі зірочки означають точку, в якій зображений одно- або двовалентний радикал приєднаний до структури, до якої він відноситься, і частину якої цей радикал утворює.

Як вже згадувалося в даному документі вище, у першому аспекті даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



I,

де

R_1 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 3-10 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де

кожен із вказаних $-C_{1-6}$ алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
 при цьому якщо R_1 являє собою $-H$, то щонайменше один гетероатом Het_8 приєднаний до X_1 ;
 кожен з Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N ; і
 кожен з A_1 і A_2 незалежно вибраний з C і N .

5 Якщо не зазначено інше, усі з вищевказаних радикалів можуть бути прочитані в обох напрямках. Наприклад, якщо X_1 являє собою $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, то $-C_{1-6}$ алкіл- може бути приєднаний до Het_8 , а $-NR_3$ - приєднаний до Z_1-Z_5 арильного або гетероарильного фрагмента. Альтернативно, $-C_{1-6}$ алкіл- може бути приєднаний до Z_1-Z_5 арильного або гетероарильного фрагмента, а $-NR_3$ - приєднаний до Het_8 . Так званою "лівою частиною" радикала є, наприклад,
 10 якщо X_1 являє собою $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3$ -, а "правою частиною" є $-C_{1-6}$ алкіл-.

Переважно, X_1 є таким, в якого ліва частина можливих значень X_1 (тобто зокрема $-O$ з $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S$ з $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_3$ з $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу тощо) приєднана до Z_1-Z_5 арильного або гетероарильного фрагмента. Альтернативно, X_1 є таким, в якого права частина можливих значень X_1 (тобто зокрема $(C_{1-6}$ алкіл)- з $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу і $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу тощо)
 15 приєднана до Z_1-Z_5 арильного або гетероарильного фрагмента.

Переважно, X_2 є таким, в якого ліва частина можливих значень X_2 (тобто зокрема $-O$ з $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S$ з $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_2$ з $-NR_2-C_{1-6}$ алкілу тощо) приєднана до піразолопіримідинового фрагмента. Альтернативно, X_2 є таким, в якого права частина можливих значень X_2 (тобто зокрема $(C_{1-6}$ алкіл)- з $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу і $-NR_2-C_{1-6}$ алкілу тощо) приєднана до
 20 піразолопіримідинового фрагмента.

Той самий принцип застосовний для всіх радикалів за даним винаходом, якщо не зазначено інше.

Під час опису сполук за даним винаходом використовувані терміни необхідно тлумачити згідно з наступними визначеннями, якщо в контексті не зазначено інше.

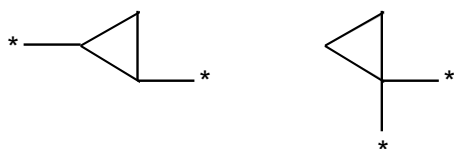
25 Термін "алкіл" сам по собі або як частина іншого замісника стосується повністю насичених вуглеводневих радикалів. Загалом алкільні групи за даним винаходом містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими, а також можуть бути заміщеними, як зазначено в даному документі. Якщо в даному документі після атома вуглецю використовують нижній індекс, то нижній індекс відноситься до числа атомів вуглецю, яке може
 30 містити вказана група. Таким чином, наприклад, C_{1-6} алкіл означає алкіл з одним - шістьма атомами вуглецю. Прикладами алкільних груп є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл і його ізомери (наприклад, н-бутіл, ізобутіл і трет-бутіл); пентил і його ізомери, гексил і його ізомери. C_1-C_6 алкіл включає в себе усі лінійні, розгалужені або циклічні алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю і, таким чином, включає в себе метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл і його ізомери
 35 (наприклад, н-бутіл, ізобутіл і трет-бутіл); пентил і його ізомери, гексил і його ізомери, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил.

Термін "необов'язково заміщений алкіл" відноситься до алкільної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками (наприклад, 1-3 замісниками, наприклад 1, 2 або 3 замісниками, або 1-2 замісниками) у будь-якій доступній точці приєднання. Необмежувальні
 40 приклади таких замісників включають -галоген, -ОН, первинні та вторинні аміді, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, гетероарил, арил тощо.

Термін "циклоалкіл" сам по собі або як частина іншого замісника являє собою циклічну алкільну групу, тобто одновалентну, насичену або ненасичену гідрокарбильну групу з циклічною структурою. Циклоалкіл включає в себе всі насичені або частково насичені (що містять 1 або 2
 45 подвійні зв'язки) вуглеводневі групи з циклічною структурою. Циклоалкільні групи можуть містити в кільці 3 або більше атомів вуглецю і відповідно до даного винаходу, як правило, містять від 3 до 6 атомів. Приклади циклоалкільних груп включають без обмеження циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил.

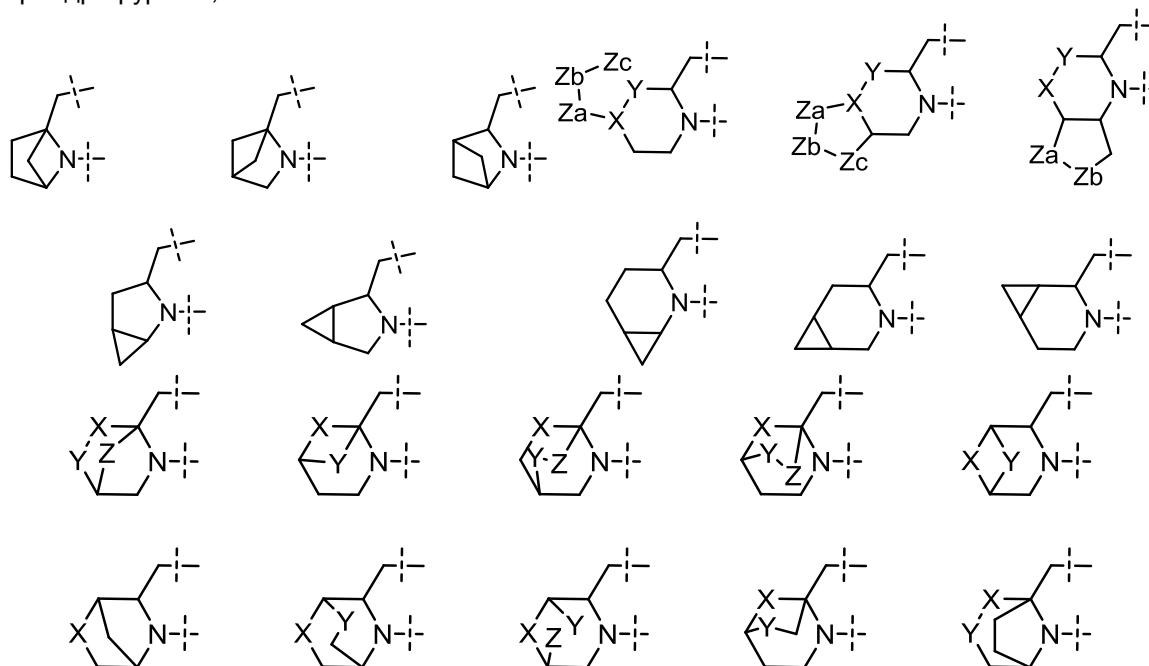
Якщо розглянуті алкільні групи є двовалентними, тобто з двома одинарними зв'язками для
 50 приєднання до двох інших груп, то їх називають "алкіленовими" групами. Необмежувальні приклади алкіленових груп включають метилен, етилен, метилметилен, триметилен, пропілен, тетраметилен, етилетилен, 1,2-диметилетилен, пентаметилен і гексаметилен.

Як правило, алкіленові групи за даним винаходом переважно містять таку саму кількість атомів вуглецю, як і їхні алкільні аналоги. За наявності алкіленового або циклоалкіленового
 55 бірадикалу зв'язок з молекулярною структурою, частину якої він утворює, може здійснюватися за допомогою спільного атома вуглецю або різних атомів вуглецю. Для ілюстрації цього застосування позначень із зірочками за даним винаходом C_3 алкіленова група може являти собою, наприклад, $^*-CH_2CH_2CH_2^*$, $^*-CH(CH_2CH_3)^*$ або $^*-CH_2CH(CH_3)^*$. Подібним чином, C_3 циклоалкіленова група може являти собою,



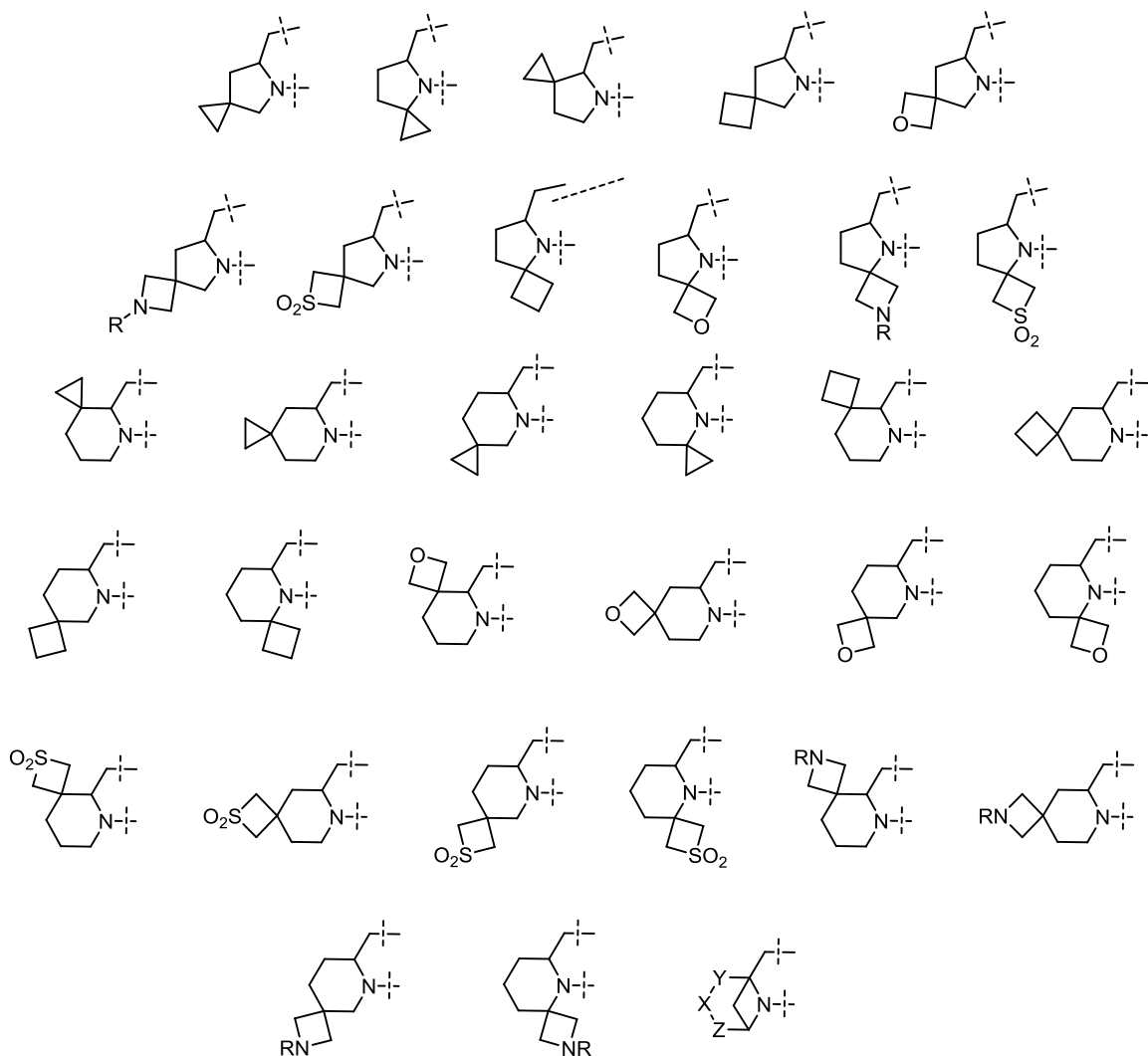
Використовуваний в даному документі термін "гетероцикл" сам по собі або як частина іншої групи відноситься до не ароматичних, повністю насичених або частково ненасичених циклічних груп (наприклад, 3-6-членних моноциклічних кільцевих систем або 8-10-членних біциклічних кілець), які мають щонайменше один гетероатом щонайменше в одному кільці, яке містить атоми вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, яка містить гетероатом, може мати 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з атомів азоту, атомів кисню та/або атомів сірки. Необов'язково заміщена гетероциклічна сполука відноситься до гетероциклічної сполуки, яка необов'язково має один або більше замісників (наприклад, 1-4 замісники або, наприклад, 1, 2, 3 або 4), вибраних з визначених вище для заміщеного алкілу.

Ілюстративні гетероциклічні групи включають в себе піперидиніл, азетидиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізоксазолініл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, піперидил, сукцинімідил, 3H-індоліл, ізоіндолініл, хроменіл, ізохроманіл, ксентеніл, 2H-піроліл, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 4H-хінолізиніл, 4aH-карбазоліл, 2-оксопіперазиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, 2-піразолініл, 3-піразолініл, піраніл, дигідро-2H-піраніл, 4H-піраніл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, фталазиніл, оксетаніл, тіетаніл, 3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 2,5-діоксимидазолідиніл, 2,2,4-піперидоніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, індолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл сульфоксид, тіоморфолініл сульфон, 1,3-діоксоланіл, 1,4-оксатіаніл, 1,4-дитіаніл, 1,3,5-триоксаніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H-1,5,2-дитіазиніл, 2H-оксоциніл, 1H-піролізиніл, тетрагідро-1,1-діоксотієніл, N-формілпіперазиніл і морфолініл; зокрема піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, діоксоланіл, діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тіазолідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл,



де X, Y, Z, Za, Zb і Zc являють собою атом C або придатний гетероатом, вибраний з N, O і S.

Мається на увазі, що 8-10-членні гетероциклічні групи також включають в себе спірогрупи, які являють собою біциклічні сполуки, в яких обидва кільця з'єднані за допомогою одного атома, такі як, наприклад, спіро[4.5]декан, який являє собою спіросполуку, що включає циклогексанове кільце і циклопентанове кільце, при цьому додаткові придатні 8-10-членні гетероциклічні групи представлені в даному документі нижче:



де R являє собою замісник, вибраний з переліку, визначеного для будь-якого з Het₁-Het₇.

Використовуваний в даному документі термін "арил" відноситься до поліненасиченої, ароматичної гідрокарбильної групи, що містить від 5 до 10 атомів. Також передбачається, що арил включає в себе частково гідрогенізовані похідні карбоциклічних систем, перелічених в даному документі. Необмежувальні приклади арилу включають в себе феніл, біфеніл, біфеніленіл, 5- або 6-тетралініл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-азуленіл, 1- або 2-нафтил, 1-, 2- або 3-інденіл, 1-, 2- або 9-антрил, 1-, 2-, 3-, 4- або 5-аценафтиленіл, 3-, 4- або 5-аценафтеніл, 1-, 2-, 3-, 4- або 10-фенантрил, 1- або 2-пенталеніл, 1, 2-, 3- або 4-флуореніл, 4- або 5-інданіл, 5-, 6-, 7- або 8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,4-дигідронафтил, дибензо[а, d]циклопентеніл і 1-, 2-, 3-, 4- або 5-піреніл; зокрема феніл.

Арильне кільце необов'язково може бути заміщене одним або більше замісниками. "Необов'язково заміщений арил" відноситься до арилу, який необов'язково має один або більше замісників (наприклад, 1-5 замісників, наприклад 1, 2, 3 або 4) у будь-якій доступній точці приєднання, вибраних з визначених вище для заміщеного алкілу.

У разі заміни атома вуглецю в арильній групі на гетероатом одержане в результаті кільце називається в даному документі гетероарильним кільцем.

Використовуваний в даному документі термін "гетероарил" сам по собі або як частина іншої групи без обмеження відноситься до ароматичних кілець з 5-10 атомами вуглецю, в яких один або більше атомів вуглецю можуть бути замінені на атоми кисню, азоту або сірки. Необмежувальні приклади такого гетероарилу включають в себе піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, оксатриазоліл, тіатриазоліл, піридиніл, піримідил, піразиніл, піридазиніл, оксазиніл, діоксиніл, тіазиніл, триазиніл, імідазо[2,1-b][1,3]тіазоліл, тієно[3,2-b]фураніл, тієно[3,2-b]тіофеніл, тієно[2,3-d][1,3]тіазоліл, тієно[2,3-d]імідазоліл, тетразоло[1,5-a]піридиніл, індоліл, індолізиніл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, 1,3-бензоксазоліл, 1,2-бензізоксазоліл, 2,1-бензізоксазоліл, 1,3-

бензотіазоліл, 1,2-бензоізотіазоліл, 2,1-бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, 1,2,3-бензоксадіазоліл, 2,1,3-бензоксадіазоліл, 1,2,3-бензотіадіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, тієнопіридиніл, пуриніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, 6-оксопіридазин-1(6H)-іл, 2-оксопіридин-1(2H)-іл, 6-оксопіридазин-1(6H)-іл, 2-оксопіридин-1(2H)-іл, 1,3-бензодіоксоліл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, 7-азаіндоліл, 6-азаіндоліл, 5-азаіндоліл, 4-азаіндоліл.

"Необов'язково заміщений гетероарил" відноситься до гетероарилу, який необов'язково має один або більше замісників (наприклад, 1-4 замісники, наприклад 1, 2, 3 або 4), вибраних з визначених вище для заміщеного алкілу.

Термін "галоген" або "галогенід" як група або частина групи є загальним для фтору, хлору, бромово або йоду, а також будь-яких їхніх придатних ізотопів.

Припускають, що в усіх випадках використання в даному винаході термін "заміщений" означає, що один або більше атомів водню біля атому, зазначеного у виразі з використанням терміну "заміщений", замінені на вибране з вказаної групи, за умови, що нормальна валентність зазначеного атома не перевищена та що результатом заміщення є хімічно стабільна сполука, тобто сполука, яка достатньо стабільна, щоб витримати виділення з придатним ступенем чистоти з реакційної суміші та складання в терапевтичний та/або діагностичний засіб.

Якщо групи необов'язково можуть бути заміщені, то такі групи можуть бути заміщені один або більше разів, і переважно один, два або три рази. Замісники можуть бути вибрані з тих, які визначені вище для заміщеного алкілу.

Використовувані в даному документі терміни, такі як "алкіл, арил або циклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений" або "алкіл, арил або циклоалкіл, необов'язково заміщений", відносяться до необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу.

Загалом, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло з вищесказаного, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в формі різноманітних ізомерів та/або таутомерів, у тому числі без обмеження геометричних ізомерів, конформаційних ізомерів, E/Z-ізомерів, стереохімічних ізомерів (тобто енантіомерів і діастереоізомерів) та ізомерів, які відповідають наявності таких самих замісників у різноманітних положеннях кілець, що знаходяться в сполуках за даним винаходом. Усі такі можливі ізомери, таутомери та їх суміші включені в об'єм даного винаходу.

Крім того, даний винахід включає ізотопно-мічені сполуки і солі, які ідентичні сполукам формули (I), за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом з атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа атому, який найчастіше зустрічається в природі. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки формули (I), є ізотопи водню, вуглецю, азоту, фтору, такі як ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O і ^{18}F . Такі ізотопно-мічені сполуки формули (I) є придатними для аналізів розподілу в тканинах лікарського засобу та/або субстрату. Наприклад, ізотопи ^{11}C і ^{18}F особливо придатні в PET (позитронно-емісійній томографії). PET є придатним інструментом для діагностики або подальшого спостереження, який можна застосовувати послідовно в доклінічних і клінічних умовах. Її також застосовують для визначення фармакокінетики сполук, в тому числі біорозподілу. Ізотопно-мічені сполуки формули (I), як правило, можуть бути одержані шляхом здійснення розкритих нижче процедур, шляхом заміни легкодоступного неізотопно-міченого реагенту на ізотопно-мічений реагент.

В усіх випадках використання в даному винаході термін "сполуки за даним винаходом" або схожий термін розуміють як такі, що включають сполуки загальної формули I і їх будь-які підгрупи. Цей термін також відноситься до сполук, зображених в таблиці 1, їхніх похідних, N-оксидів, солей, сольватів, гідратів, стереоізомерних форм, рацемічних сумішей, таутомерних форм, оптичних ізомерів, аналогів, проліків, естерів і метаболітів, а також їхніх аналогів з кватернізованими атомами азоту. Мається на увазі, що N-оксидні форми вказаних сполук включають в себе сполуки, в яких один або більше атомів азоту окиснені до так званого N-оксиду.

Використовувана в даному описі і формулі винаходу, що додається, форма однини також включає посилання на множину, якщо в контексті чітко не зазначено інше. Для прикладу, "сполука" означає одну сполуку або більше однієї сполуки.

Описані вище та інші терміни, використовувані в даному описі, добре відомі фахівцям в даній галузі.

Переважно, сполуки формули I визначені як такі, в яких

A_1 і A_2 вибрані з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то A_2 являє собою N; і де, якщо A_2 являє собою C, то A_1 являє собою N; за умови, що якщо A_2 являє собою N, то R_1 і R_5 одночасно не являють собою -H.

Більш переважно, A_1 являє собою N, і A_2 являє собою C. Альтернативно, A_2 являє собою N, і A_1 являє собою C; за умови, що якщо A_2 являє собою N, то R_1 і R_5 одночасно не являють

собою -H.

Переважно, R_1 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3

замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу.
Більш переважно, R_1 вибраний з -F, -Cl, -CN, -O- C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H, -циклопропілу, -циклобутилу; при цьому -циклоалкіли необов'язково незалежно заміщені -Me, -галогеном, -OH, -H.

Переважно, R_5 приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу.

Більш переважно, R_5 вибраний з -F, -Cl, -CN, - C_{1-3} алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H; при цьому кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H.

Переважно, R_2 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄.

Більш переважно, R_2 вибраний з -H, - C_{1-3} алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₃R₁₄; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₃R₁₄.

Переважно, R_3 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆.

Більш переважно, R_3 вибраний з - C_{1-3} алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₅R₁₆; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₅R₁₆.

Переважно, кожен з R_4 і R_8 незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄.

Більш переважно, R_4 вибраний з - C_{1-3} алкілу, -O- C_{1-3} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄циклоалкілу, -O-C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈.

Більш переважно, R_8 вибраний з - C_{1-3} алкілу, -O- C_{1-3} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄циклоалкілу, -O-C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈.

Переважно, кожен з R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} і R_{36} незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆.

Переважно, кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂.

Більш переважно, кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-3} алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену; і де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену.

Переважно, кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇.

Більш переважно, кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, - C_{1-3} алкілу або -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-3} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену; і де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃-, -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -

NR₃₃R₃₄.

Більш переважно, X₁ вибраний з -O-C₁₋₃алкілу, -NR₃-C₁₋₃алкіл-; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -галогену, -CF₃, -CHF₂, -C₁₋₃алкілу, -C або заміщений з утворенням циклопропілу, циклобутилу або оксетану; де кожен із вказаних циклопропілу, циклобутилу або оксетану необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-, -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂.

Більш переважно, X₂ вибраний з -O-C₁алкіл-, -NR₂-C₁алкілу; де кожен із вказаних -C₁алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-2 з -H, -галогену, -Me або двічі заміщений з утворенням циклопропілу, циклобутилу, оксетану; де кожен із вказаних циклопропілу, циклобутилу або оксетану необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; де кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

Більш переважно, кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно вибраний з будь-якого 5- або 6-членного ароматичного кільця.

Переважно, кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

Більш переважно, кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно вибраний з будь-якого 5- або 6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклу.

Переважно, Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S;

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-6 замісниками, вибраними з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

Більш переважно, Het₈ вибраний з піролідину або піперидину і необов'язково і незалежно заміщений 1-6 замісниками, вибраними з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

Переважно, кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

Більш переважно, кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват; де застосовується одне або більше з наступного:

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу,

-NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

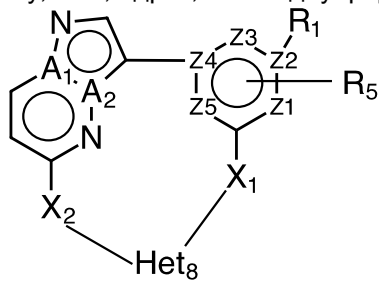
при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N.

В додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -

NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

5 R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

10 кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -

15 NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

20 кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

25 кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

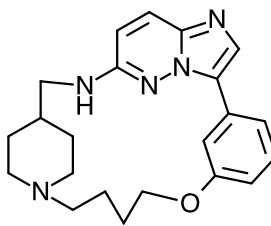
30 Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

35 при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N;

за умови, що вказана сполука не є



40 Зокрема, використовувані в даному документі X₁ і X₂ представлені бірадикалами, які разом з радикалами, до яких вони приєднані, утворюють макроциклічну піразолопіримідинову сполуку. Вказані бірадикали можуть бути присутніми в одній з двох орієнтацій в макроциклічному піразолопіримідині, але переважно присутні в орієнтації, описаній нижче.

З посиланням на формулу I

45 X₁ вибраний з переліку, що включає *-C₁₋₆алкіл-, *-O-C₁₋₆алкіл-, *-S-C₁₋₆алкіл-, *-C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, *-NR₃-C₁₋₆алкіл-, *-NR₃-, *-O-; * де вказаний бірадикал переважно приєднаний до арильного або гетероарильного фрагмента за допомогою *;

X₂ вибраний з переліку, що включає *-C₁₋₆алкіл-, *-O-C₁₋₆алкіл-, *-S-C₁₋₆алкіл-, *-C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, *-NR₂-C₁₋₆алкіл-, *-NR₂-, *-O-; * де вказаний бірадикал переважно приєднаний до піразолопіримідинового фрагмента за допомогою *.

50 У ще одному додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен

із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

5 R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

10 R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

15 кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

20 кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

25 X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл- і -NR₃-;

X₂ вибраний з -O-CH₂-, -S-CH₂- і -NR₂-CH₂-;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

40 при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N.

45 В іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу; при цьому якщо A₂ являє собою N, то R₁ і R₅ одночасно не являють собою -H;

50 R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

55 R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

60 R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -

NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -С₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -С₁₋₆алкіл-, -О-С₁₋₆алкіл-, -S-С₁₋₆алкіл-, -С₁₋₆алкіл-NR₃-С₁₋₆алкіл-, -NR₃-С₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -О-; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -фенілу і -

NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -С₁₋₆алкіл-, -О-С₁₋₆алкіл-, -S-С₁₋₆алкіл-, -С₁₋₆алкіл-NR₂-С₁₋₆алкіл-, -NR₂-С₁₋₆алкіл-, -NR₂- і -О-; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-С₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою двовалентний 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

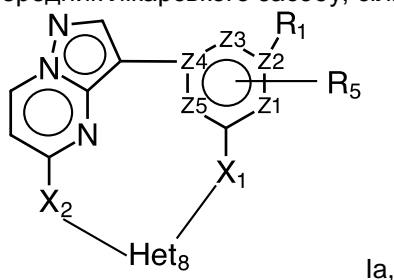
де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-С₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N; і

кожен з A₁ і A₂ незалежно вибраний з C і N.

В додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват,



де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -С₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -О-С₁₋₆алкілу і -S-С₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -О-С₁₋₆алкілу, -S-С₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -С₃₋₆циклоалкілу, -О-С₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -О-С₁₋₆алкілу і -S-С₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -С₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -С₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -

NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

5 кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

15 X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-, -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

20 X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-, -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; де кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

35 при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁; кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

Переважно, сполуки формули Ia визначені як такі, в яких має місце наведене нижче.

40 Переважно, R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу.

Більш переважно, R₁ вибраний з -F, -Cl, -CN, -O-C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H, циклопропілу, циклобутилу; при цьому циклоалкіли необов'язково незалежно заміщені -Me, -галогеном, -OH, -H.

Переважно, R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу.

Більш переважно, R₅ вибраний з -F, -Cl, -CN, -C₁₋₃алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H; при цьому кожен із вказаних C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H.

Переважно, R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄.

Більш переважно, R₂ вибраний з -H, -C₁₋₃алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₃R₁₄; де кожен із

вказаних C_{3-4} циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₃R₁₄.

Переважно, R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆.

Більш переважно, R₃ вибраний з -C₁₋₃алкілу, -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₅R₁₆; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₅R₁₆.

Переважно, кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄.

Більш переважно, R₄ вибраний з -C₁₋₃алкілу, -O-C₁₋₃алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄циклоалкілу, -O-C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈.

Більш переважно, R₈ вибраний з -C₁₋₃алкілу, -O-C₁₋₃алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄циклоалкілу, -O-C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈; де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH, -NR₁₇R₁₈.

Переважно, кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆.

Переважно, кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂.

Більш переважно, кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₃алкілу або -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену; і де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену.

Переважно, кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇.

Більш переважно, кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₃алкілу або -C₃₋₄циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену; і де кожен із вказаних -C₃₋₄циклоалкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-, -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄.

Більш переважно, X₁ вибраний з -O-C₁₋₃алкілу, -NR₃-C₁₋₃алкіл-; де кожен із вказаних -C₁₋₃алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -галогену, -CF₃, CHF₂, -C₁₋₃алкілу, -C або заміщений з утворенням циклопропілу, циклобутилу або оксетану; де кожен із вказаних циклопропілу, циклобутилу або оксетану необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-, -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂.

Більш переважно, X₂ вибраний з -O-C₁алкіл-, -NR₂-C₁алкілу; де кожен із вказаних -C₁алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-2 з -H, -галогену, -Me або двічі заміщений з утворенням циклопропілу, циклобутилу, оксетану; де кожен із вказаних циклопропілу, циклобутилу або оксетану необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -H, -Me, -галогену, -OH.

Переважно, кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; де кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 галогенами.

Більш переважно, кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно вибраний з будь-якого 5- або 6-членного ароматичного кільця.

Переважно, кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний

гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

5 Більш переважно, кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно вибраний з будь-якого 5- або 6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклу.

Переважно, Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S;

10 при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-6 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

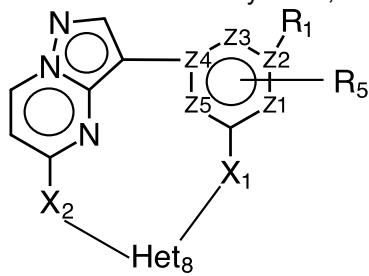
при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

15 Більш переважно, Het₈ вибраний з піперидину або піролідину і необов'язково і незалежно заміщений 1-6 замісниками, вибраними з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами.

Переважно, кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

Більш переважно, кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

20 В додатковому конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват; де застосовується одне або більше з наступного,



Ia,

25 R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

30 R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

35 R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

40 кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

45 кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

50 X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-

, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁; кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

Зокрема, використовувані в даному документі X₁ і X₂ представлені бірадикалами, які разом з радикалами, до яких вони приєднані, утворюють макроциклічну піразолопіримідинову сполуку. Вказані бірадикали можуть бути присутніми в одній з двох орієнтацій в макроциклічному піразолопіримідині, але переважно присутні в орієнтації, описаній нижче.

З посиланням на формулу Ia

X₁ вибраний з переліку, що включає *-C₁₋₆алкіл-, *-O-C₁₋₆алкіл-, *-S-C₁₋₆алкіл-, *-C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, *-NR₃-C₁₋₆алкіл-, *-NR₃-, *-O-; * де вказаний бірадикал переважно приєднаний до арильного або гетероарильного фрагмента за допомогою *;

X₂ вибраний з переліку, що включає *-C₁₋₆алкіл-, *-O-C₁₋₆алкіл-, *-S-C₁₋₆алкіл-, *-C₁₋₆алкіл-NR₂-C₁₋₆алкіл-, *-NR₂-C₁₋₆алкіл-, *-NR₂-, *-O-; * де вказаний бірадикал переважно приєднаний до піразолопіримідинового фрагмента за допомогою *.

У ще іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ і R₃₆ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл- і -NR₃-;

X₂ вибраний з -O-CH₂-, -S-CH₂- і -NR₂-CH₂-;

кожен з Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 і Ar_7 незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 і Ar_7 необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁; кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

У ще одному додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;

кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

X₁ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

кожен з Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 і Ar_7 незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 і Ar_7 необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів

необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою двовалентний 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

5 при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

У ще одному додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули 10 Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -галогену, -C₁₋₆алкілу і -CN;

R₅ приєднаний до Z₁ і вибраний з -H, -галогену, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;

R₂ вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;

15 X₁ вибраний з -O-C₁₋₆алкілу і -NR₃-C₁₋₆алкіл-;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить N; і

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

У ще одному додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули 20 Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

обидва з R₁ і R₅ являють собою -H;

R₂ вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;

X₁ вибраний з -O-C₁₋₆алкілу і -NR₃-C₁₋₆алкіл-;

25 X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить N; де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

У ще одному додатковому варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку формули 30 Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічну форму, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

R₁ вибраний з -H і -галогену;

R₅ приєднаний до Z₁ і вибраний з -H і -галогену;

R₂ вибраний з -H і -C₁₋₆алкілу;

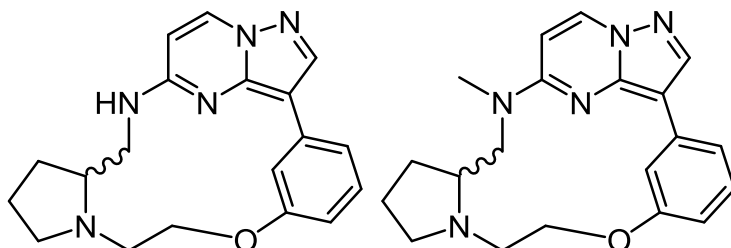
35 X₁ являє собою -O-C₁₋₆алкіл;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл;

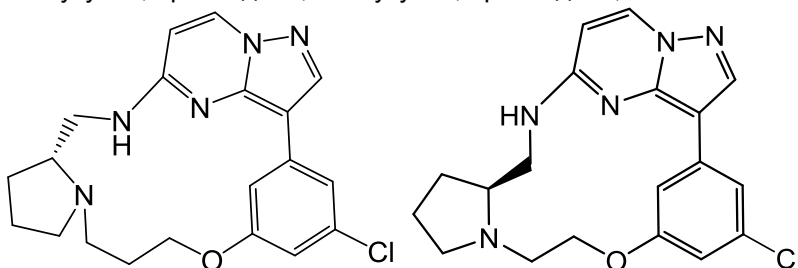
Het₈ являє собою 5-6-членний гетероцикл, який містить N; де якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

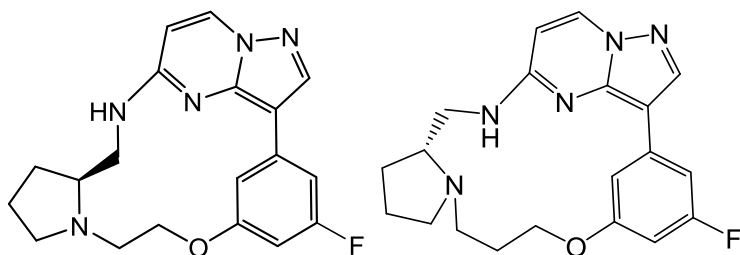
40 В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку, вибрану з переліку, що включає



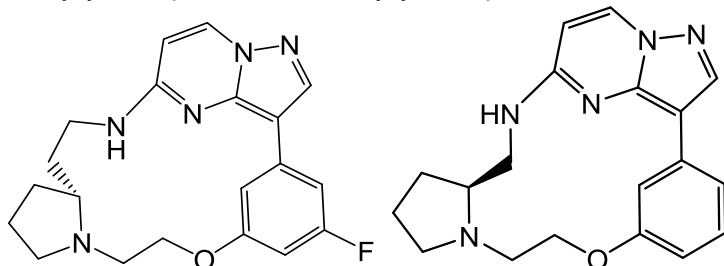
сполуку O1, приклад O1, сполуку O2, приклад O2,



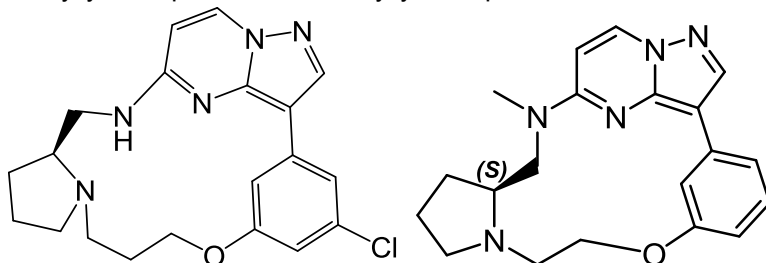
сполуку O3, приклад O3, сполуку O4, приклад O4,



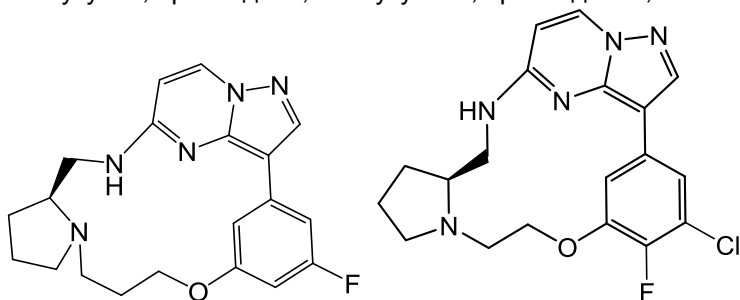
сполуку O5, приклад O5, сполуку O6, приклад O6,



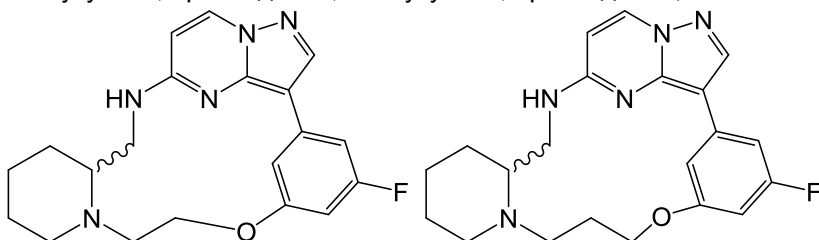
сполуку O7, приклад O7, сполуку O8, приклад O8,



сполуку O9, приклад O9, сполуку O10, приклад O10,



сполуку O11, приклад O11, сполуку O12, приклад O12,



сполуку O13, приклад O13, сполуку O14, приклад O14.

Зокрема, в сполуках відповідно до даного винаходу R_5 зв'язаний з арильним або гетероарильним фрагментом у положенні Z_1 згідно з нумерацією, передбаченою в формулі I або Ia.

Крім того, даний винахід передбачає сполуку відповідно до даного винаходу, де вказана сполука являє собою S-енантіомер.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до схем реакцій, передбачених в прикладах далі в даному документі, але фахівець в даній галузі зрозуміє, що вони є виключно ілюстративними для даного винаходу, та що сполуки за даним винаходом можуть бути одержані будь-яким з декількох стандартних способів синтезу, широко застосовуваних фахівцями в галузі органічної хімії.

Даний винахід додатково передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу.

В додатковому аспекті даний винахід передбачає сполуку або композицію відповідно до даного винаходу для застосування як лікарського препарату.

В конкретному варіанті здійснення даний винахід передбачає сполуку або композицію відповідно до даного винаходу для застосування в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованого з кіназою RIP2 захворювання. Вказане асоційоване з кіназою RIP2 захворювання може, зокрема, являти собою запальні порушення, більш конкретно вибрані з переліку, що включає хворобу Крона, захворювання кишечника, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит, астму, виразковий коліт, вовчак, увеїт, синдром Блау, гранулематозне запалення, зокрема хворобу Бехчета, розсіяний склероз та інсулінорезистентний діабет 2 типу.

Крім того, даний винахід передбачає застосування сполуки або композиції відповідно до даного винаходу, придатних для інгібування активності кінази, зокрема кінази RIP2; або для діагностики, попередження та/або лікування асоційованого з кіназою RIP2 захворювання.

Зрештою, даний винахід передбачає спосіб попередження та/або лікування асоційованого з кіназою RIP2 захворювання; при цьому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, сполуки або композиції відповідно до даного винаходу.

Спосіб лікування

Сполуки формули (I) або (Ia), їхній стереоізомер, таутомер, рацемічна форма, метаболіт, проліки або попередник лікарського засобу, сіль, гідрат, N-оксидна форма або сольват є інгібіторами активності кінази RIP2 та, таким чином, вважаються потенційно застосовними у діагностиці, попередженні та/або лікуванні запальних порушень, зокрема хвороби Крона, захворювання кишечника, саркоїдозу, псоріазу, ревматоїдного артрити, астми, виразкового коліту, вовчаку, увеїту, синдрому Блау, гранулематозного запалення, зокрема хвороби Бехчета, розсіяного склерозу та інсулінорезистентного діабету 2 типу.

Використовувані в даному документі терміни "запальне порушення" або "запальне захворювання" можуть відноситися до порушення або захворювання, які характеризуються аномальною активацією імунної системи, котра приводить до декількох гострих і хронічних станів, в тому числі, наприклад, саркоїдозу, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, відторгнення трансплантата, коліту, гастриту та ілеїту, або є причиною їх патогенезу. Запальне захворювання може включати стан, який є відповіддю на пошкодження тканини, клітинне ураження, антиген, інфекційне захворювання та/або інші невідомі причини. Симптоми запалення можуть включати без обмеження клітинну інфільтрацію та набряк тканини.

В даному винаході особлива перевага віддається сполукам формули I або будь-якій їх підгрупі, які в описаному нижче аналізі інгібування відносно RIP2 інгібують активність кінази зі значенням IC_{50} менше 10 мкМ, переважно менше 1 мкМ, найбільш переважно менше 100 нМ.

Вказане інгібування може здійснюватись *in vitro* та/або *in vivo*, і у випадку здійснення *in vivo*, воно переважно здійснюється селективно, як визначено вище.

Використовуваний в даному документі термін "опосередкований(опосередковане) кіназою RIP2 стан" або "захворювання" означає будь-яке із захворювання або іншого хвороботворного стану, в якому, як відомо, бере/беруть участь кіназа RIP2 та/або її мутанти. Термін "опосередкований(опосередковане) кіназою RIP2 стан" або "захворювання" також означає ті захворювання або стани, які полегшуються лікуванням за допомогою інгібітору кінази RIP2. Відповідно, інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до лікування або зменшення важкості одного або більше захворювань, в яких, як відомо, бере участь кіназа RIP2.

Для фармацевтичного застосування сполуки за даним винаходом можна застосовувати у формі вільної кислоти або основи, та/або у форму фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти та/або основи (наприклад, одержаної з використанням нетоксичних органічних або неорганічних кислот або основ), у формі гідрату, сольвату та/або комплексу, та/або у формі або проліків, або попередника лікарського засобу, такого як естер. Якщо не зазначено інше, використовуваний в даному документі термін "сольват" включає будь-яку комбінацію, яку можна одержати за допомогою сполуки за даним винаходом з використанням придатного неорганічного розчинника (наприклад, гідрати) або органічного розчинника, такого як без обмеження спирти, кетони, естери тощо. Такі солі, гідрати, сольвати тощо і варіанти їх одержання будуть очевидні фахівцю в даній галузі; посилення, наприклад, робиться на солі, гідрати, сольвати тощо, описані в патентних документах US-A-6372778, US-A-6369086, US-A-6369087 та US-A-6372733.

Фармацевтично прийнятні солі сполук відповідно до даного винаходу, тобто в формі розчинних у воді, маслі продуктів або продуктів, що диспергуються, включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі, які одержують, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ. Приклади таких солей приєднання кислот включають в себе ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат,

камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, хлоргідрат, бромгідрат, йодгідрат, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тарtrat, тіоціанат, тозилат та ундеканоат. Основні солі включають в себе амонійні солі, солі лужних металів, такі як натрієві та калієві солі, солі лужноземельних металів, такі як кальцієві та магнієві солі, солі органічних основ, такі як солі дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкамін, і солі амінокислот, таких як аргінін, лізин тощо. Крім того, основні азотвмістні групи можуть бути кватернізовані за допомогою таких засобів, як нижчі галогідні алкіли, такі як метил, етил, пропіл і хлористий бутіл, броміди та йодиди; діалкілсульфати, наприклад диметил-, діетил-, дибутил-; і діамілсульфати, галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, наприклад бензил- і фенетилброміди, й інші. Інші фармацевтично прийнятні солі включають етаноліат солі сірчаної кислоти та солі сірчаної кислоти.

Як правило, для фармацевтичного застосування сполуки за даним винаходом можуть бути складені у вигляді фармацевтичного препарату або фармацевтичної композиції, що містять щонайменше одну сполуку за даним винаходом, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач та/або допоміжний засіб, і необов'язково одну або більше додаткових фармацевтично активних сполук.

Як необмежувальні приклади, такий склад може бути в формі, придатній для перорального введення, для парентерального введення (такого як внутрішньовенна, внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція або внутрішньовенне вливання), для введення за допомогою інгаляції, за допомогою наскірної пластиру, за допомогою імплантату, за допомогою супозиторія тощо. Такі придатні форми для введення, які можуть бути твердими, напівтвердими або рідкими, залежно від способу введення, а також способи та носії, розріджувачі та наповнювачі, використовувані для їх одержання, будуть очевидні фахівцю в даній галузі; посилання повторно робиться, наприклад, на патентні документи US-A-6372778, US-A-6369086, US-A-6369087 та US-A-6372733, а також на загальноприйняті довідники, такі як найостанніше видання Remington's Pharmaceutical Sciences.

Деякі переважні, але необмежувальні приклади таких препаратів включають таблетки, пігулки, порошки, пастилки, пакети-саше, крохмальні капсули, міцні настої, суспензії, емульсії, розчини, сиропи, аерозолі, мазі, креми, лосьйони, м'які та тверді желатинові капсули, супозиторії, очні краплі, стерильні розчини для ін'єкцій і стерильні фасовані порошки (які зазвичай перед використанням ресуспендують) для введення у вигляді разової дози та/або для безперервного введення, які можуть бути складені за допомогою носіїв, наповнювачів і розріджувачів, придатних для цих складів per se, таких як лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, целюлоза, (стерильна) вода, метилцелюлоза, метил- і пропілгідроксибензоати, тальк, стеарат магнію, харчові масла, рослинні масла та мінеральні масла або їх придатні суміші. Склади необов'язково можуть містити інші фармацевтично активні речовини (які можуть приводити або не приводити до синергічної дії зі сполуками за даним винаходом) та інші речовини, які зазвичай використовують у фармацевтичних складах, такі як змашувальні засоби, змочувальні засоби, емульгуювальні та суспендувальні засоби, диспергувальні засоби, дезінтегранти, об'ємоутворювальні засоби, заповнювачі, консерванти, підсолоджувачі, ароматизатори, регулятори текучості, засоби, що сприяють вивільненню, тощо. Композиції також можна скласти так, щоб забезпечити швидке, тривале або відстрочене вивільнення активної(активних) сполуки(сполук), що міститься(містяться) в них, наприклад, використовуючи ліпосоми або гідрофільні полімерні матриці на основі природних гелів або синтетичних полімерів. Щоб підвищити розчинність та/або стабільність сполук фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу, може бути переважним застосування α -, β - або γ -циклодекстринів або їхніх похідних. Спосіб складання сполук у комбінації з циклодекстрином або його похідним, який становить інтерес, був описаний в EP-A-721331. Зокрема, даний винахід охоплює фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу з фармацевтично прийнятним циклодекстрином.

Крім того, співрозчинники, такі як спирти, можуть покращувати розчинність та/або стабільність сполук. Під час одержання водних композицій може бути більш доцільним додавання солей сполук за даним винаходом завдяки їхній підвищеній розчинності у воді.

Для локального введення сполуки можна переважно застосовувати у формі розчину для розпилення, мазі або трансдермального пластиру або в іншій придатній формі для місцевого,

трансдермального та/або внутрішньошкірного введення.

Більш конкретно, композиції можуть бути складені в фармацевтичний склад, який містить терапевтично ефективну кількість частинок, що включають тверду дисперсію сполук за даним винаходом та один або більше фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

5 Термін "тверда дисперсія" означає систему в твердому стані (на відміну від рідкого або газоподібного стану), яка містить щонайменше два компоненти, де один компонент диспергований більш або менш рівномірно в іншому компоненті або інших компонентах. Якщо вказана дисперсія компонентів є такою, що вся система хімічно та фізично однорідна, або гомогенна, або включає одну фазу, як визначено в термодинаміці, таку тверду дисперсію називають "твердим розчином". Тверді розчини є переважними фізичними системами, так як

10 компоненти в них зазвичай легко біодоступні для організмів, яким їх вводять.
Крім того, може бути зручно складати сполуки в формі наночастинок, які мають модифікатор поверхні, адсорбований на їхній поверхні, у кількості, достатній для збереження ефективного середнього розміру частинок менше 1000 нм. Придатні модифікатори поверхні переважно можуть бути вибрані з відомих органічних і неорганічних фармацевтичних наповнювачів. Такі наповнювачі включають різноманітні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні речовини та поверхнево-активні речовини. Переважні модифікатори поверхні включають неіонні й аніонні поверхнево-активні речовини.

20 Ще один спосіб складання сполук відповідно до даного винаходу, котрий становить інтерес, включає фармацевтичну композицію, в якій сполуки включені в гідрофільні полімери, та цю суміш наносять у вигляді покривної плівки на велику кількість маленьких гранул з одержанням таким чином композиції з хорошою біодоступністю, яку можна просто отримувати та яка є придатною для одержання фармацевтичних лікарських форм для перорального введення. Існує чимало матеріалів, придатних для застосування як ядер гранул, за умови, що вказані матеріали

25 фармацевтично прийнятні та мають відповідні розміри та міцність. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні речовини, органічні речовини, сахариди та їхні похідні.
Препарати можуть бути одержані способом, відомим *per se*, який зазвичай включає змішування щонайменше однієї сполуки відповідно до даного винаходу з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, та, за бажанням, в комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками, за необхідності в асептичних умовах. Посилання повторно зроблене на патентні документи US-A-6372778, US-A-6369086, US-A-6369087 та US-A-6372733 та на відомий рівень техніки з найостаннішими відкриттями, а також на загальноприйняті довідники, такі як найостанніше видання Remington's Pharmaceutical Sciences.

30 Фармацевтичні препарати за даним винаходом переважно знаходяться в одиничній лікарській формі та можуть бути придатним чином упаковані, наприклад, в коробку, блістерну упаковку, флакон, посудину, пакет-саше, ампулу або в будь-які інші придатні ємності або контейнер для однієї дози або великої кількості доз (які можуть бути належним чином позначені); необов'язково з одним або більше інформаційними листами, які містять інформацію про продукт та/або інструкції щодо застосування. Як правило, такі одиничні дози будуть містити

40 від 1 до 1000 мг, і зазвичай від 5 до 500 мг, щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, наприклад приблизно 10, 25, 50, 100, 200, 300 або 400 мг на одиничну дозу.
Сполуки можна вводити різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, очним, трансдермальним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або інтраназальним шляхами, головним чином залежно від конкретного застосовного препарату та стану, який необхідно вилікувати або попередити, і при цьому пероральне та внутрішньовенне введення, як правило, є переважними. Щонайменше одну сполуку за даним винаходом будуть, як правило, вводити в "ефективній кількості", під якою мають на увазі будь-яку кількість сполуки формули або будь-якої її підгрупи, яка, за придатного введення, є достатньою для досягнення необхідної терапевтичної або профілактичної дії в індивідумі, якому її вводять. Зазвичай, залежно від стану, який необхідно попередити або вилікувати, та способу введення, така ефективна кількість буде, як правило, становити від 0,01 до 1000 мг на кілограм ваги тіла пацієнта на добу, частіше від 0,1 до 500 мг, наприклад від 1 до 250 мг, наприклад приблизно 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 або 250 мг, на кілограм ваги тіла пацієнта на добу, при цьому її можна вводити у вигляді однократної добової дози, розділеної на одне або більше введень дози на

55 добу, або фактично безперервно, наприклад зі застосуванням крапельного вливання. Кількість(кількості) для введення, шлях введення і подальшу схему лікування може визначати лікуючий лікар залежно від таких факторів, як вік, стать та загальний стан пацієнта, а також від природи та важкості захворювання/симптомів, які підлягають лікуванню. Посилання повторно зроблене на патентні документи US-A-6372778, US-A-6369086, US-A-6369087 та US-A-6372733

60 та на відомий рівень техніки з найостаннішими відкриттями, а також на загальноприйняті

довідники, такі як найостанніше видання Remington's Pharmaceutical Sciences.

Згідно зі способом за даним винаходом вказану фармацевтичну композицію можна вводити окремо в різні моменти часу в ході курсу терапії або одночасно у розділеній або одній об'єднаній формі. Таким чином, слід розуміти, що даний винахід охоплює всі такі схеми

одногочасного або почергового лікування, і термін "введення" слід тлумачити відповідним чином.

Для одержання форми для перорального застосування композиції за даним винаходом можна змішувати з придатними добавками, такими як наповнювачі, стабілізатори або інертні розріджувачі, та приводити за допомогою звичайних способів у придатні для введення форми, такі як таблетки, покриті оболонкою таблетки, тверді капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Прикладами придатних інертних носіїв є гуміарабік, окис магнію, карбонат магнію, фосфат калію, лактоза, глюкоза або крохмаль, зокрема кукурудзяний крохмаль. В даному випадку препарат може бути виконаний як у вигляді сухих, так і у вигляді вологих гранул. Придатні масляні наповнювачі або розчинники являють собою рослинні або тваринні масла, такі як соняшникова олія або риб'ячий жир. Придатні розчинники для водних або спиртових розчинів являють собою воду, етанол, цукрові розчини або їх суміші. Поліетиленгліколі та поліпропіленгліколі також є придатними як додаткові допоміжні засоби для інших форм введення. У вигляді таблеток зі швидким вивільненням ці композиції можуть містити мікрокристалічну целюлозу, дикальцію фосфат, крохмаль, стеарат магнію та лактозу та/або інші наповнювачі, зв'язувальні речовини, сухі розріджувачі, розпушувачі, розріджувачі та змащувальні речовини, відомі в даній галузі.

У разі введення за допомогою назального аерозолі або інгаляції ці композиції можна одержати відповідно до методик, добре відомих в галузі фармацевтичних складів, та можна одержати у вигляді розчинів у сольовому розчині зі застосуванням бензилового спирту або інших придатних консервантів, стимуляторів абсорбції для підвищення біодоступності, фторвуглеців та/або інших засобів для солюбілізування або диспергування, відомих в даній галузі. Придатними фармацевтичними складами для введення в формі аерозолів або розчинів для розпилення є, наприклад, розчини, суспензії або емульсії сполук за даним винаходом або їхні фізіологічно допустимі солі у фармацевтично прийнятному розчині, такому як етанол або вода або суміші таких розчинників. За необхідності склад додатково може містити також інші фармацевтичні допоміжні засоби, такі як поверхнево-активні речовини, емульгатори та стабілізатори, а також газ-витискувач.

Для підшкірного введення сполука відповідно до даного винаходу, за необхідності з традиційно використовуваними для цього речовинами, такими як солюбілізатори, емульгатори або додаткові допоміжні речовини, вводять у розчин, суспензію або емульсію. Сполуки за даним винаходом можуть також бути ліофілізованими, та одержані ліофілізати можна також застосовувати, наприклад, для одержання ін'єкційних препаратів або препаратів для вливання. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, фізіологічний сольовий розчин або спирти, наприклад етанол, пропанол, гліцерин, крім того, також цукрові розчини, такі як розчини глюкози або маніту, або, як альтернатива, суміші різноманітних згаданих розчинників. Ін'єкційні розчини або суспензії можуть бути складені відповідно до відомого рівня техніки зі застосуванням придатних нетоксичних прийнятних для парентерального введення розріджувачів або розчинників, таких як маніт, 1,3-бутандіол, вода, розчин Рінгера або ізотонічний розчин хлориду натрію, або придатних диспергувальних або змочувальних та суспендувальних засобів, таких як стерильні легкі нелеткі масла, в тому числі синтетичні моно- або дигліцерида, та жирні кислоти, в тому числі олеїнова кислота.

В разі ректального введення в формі супозиторіїв ці склади можуть бути одержані шляхом змішування сполук відповідно до даного винаходу з придатним не подразливим наповнювачем, таким як масло какао, синтетичні естери гліцерину або поліетиленгліколі, які є твердими за звичайних температур, але перетворюються на рідину та/або розчиняються в порожнині прямої кишки з вивільненням лікарського засобу.

В переважних варіантах здійснення сполуки та композиції за даним винаходом застосовують перорально або парентерально.

Даний винахід далі буде проілюстрований за допомогою наступних прикладів синтезу та біологічних прикладів, які жодним чином не обмежують обсяг даного винаходу.

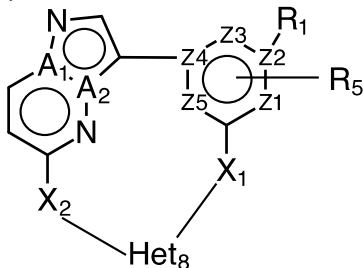
Приклади

А. Синтез і фізико-хімічні властивості сполук

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані будь-яким з декількох загальноприйнятих способів синтезу, широко застосовуваних фахівцями в галузі органічної хімії. Сполуки, як правило, одержують з вихідних матеріалів, які або комерційно доступні, або їх одержують за допомогою загальноприйнятих способів, очевидних для фахівців в даній галузі.

Загальні схеми

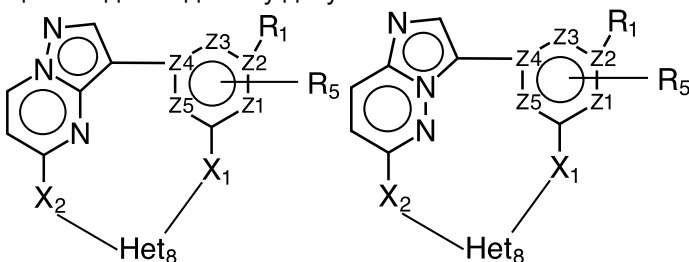
Як було зазначено в даному документі раніше, даний винахід в цілому передбачає сполуки відповідно до формули I для застосування в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованих з кіназою RIP2 захворювань.



5

(I)

З посиланням на загальні схеми реакції, придатні для одержання вказаних сполук, ці сполуки можуть бути представлені формулами Ia або Ib відповідно, для яких загальні схеми реакції наведені в даному документі нижче.



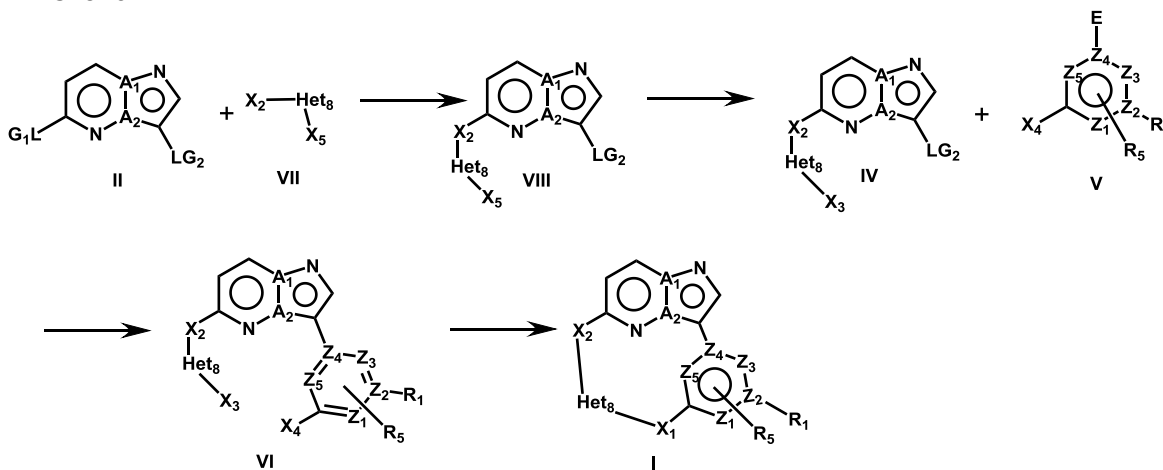
10

(Ia), (Ib)

В цілому сполуки формули (I) можуть бути одержані як показано на схемі 1 нижче, де піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-ф]піридазин формули (II) перетворений за допомогою реакції зі сполукою формули (VII) на сполуку формули (VIII). Сполука формули (VIII) необов'язково може бути перетворена на сполуку формули (IV), яка потім вступає в реакцію з (гетеро-)арилом формули (V) з утворенням сполуки формули (VI). Сполука формули (VI) може бути необов'язково перетворена на сполуку загальної формули (I).

15

Схема 1



На вищезазначеній схемі

20

кожен з LG₁ і LG₂ незалежно являє собою придатну відхідну або функціональну групу;

X₅ перетворений на функціональну групу X₃;

X₃ і X₄ разом з функціональним фрагментом, до якого вони приєднані, являють собою незахищену або захищену функціональну групу, які після реакції (після зняття захисної групи) разом утворюють X₁, який визначений в формулі I;

25

Е являє собою придатну функціональну групу, яку можна застосовувати для утворення прямого зв'язку між (гетеро-)арильною групою та остовом;

У згаданих вище реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (VII) відхідні групи LG₁ і LG₂ переважно являють собою галогенову групу, таку як хлорна або бромна група. На реакцію можна впливати шляхом заміщення, наприклад шляхом обробки сполуки формули (II) сполукою формули (VII) в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, з відповідною основою, такою

30

як, наприклад, триетиламін, за підвищеної температури, наприклад при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (VII) можуть бути одержані за допомогою різноманітних селективних стадій реакції за допомогою загальноприйнятих способів, очевидних фахівцям в даній галузі.

5 Сполуки формули (VIII) можна перетворювати в сполуки формули (IV) за допомогою реакції з придатною захищеною або незахищеною лінкерною групою.

10 Реакцію сполуки (IV) з (гетеро-)арильною сполукою формули (V) переважно здійснюють за допомогою сполучення боронової кислоти E або похідного естеру боронової кислоти E (гетеро-)арильної сполуки в умовах Сузукі зі застосуванням, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-триізопропілбифенілу (Xrphos) і трьохосновного фосфату калію в суміші розчинників, такий як 1,4-діоксан/вода, за підвищеної температури, наприклад при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

15 Циклізацію сполуки формули (VI) можна здійснювати, наприклад, в умовах Міцунобу із застосуванням, наприклад, азодикарбоксилату діізопропілу і трифенілфосфіну в суміші розчинників, такий як 2-метил-1,4-діоксан і толуол, за підвищеної температури, такої як 90 °C.

Вільна гідроксильна група також може бути перетворена на відхідну групу, таку як хлорид, за допомогою реакції гідроксильної групи, наприклад, з тіонілхлоридом в присутності основи, такої як піридин, в розчиннику, такому як дихлорметан, за підвищеної температури, наприклад, при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

20 Циклізацію сполуки формули (VI) переважно можна здійснювати в умовах Вільямсона, наприклад, із застосуванням основи, такої як карбонат цезію, в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, за підвищеної температури, такої як 90 °C, одержуючи в результаті сполуку формули (I).

25 Одержана в результаті сполука формули (I) може бути необов'язково оброблена з введенням замісників, таких як алкільна група.

Сполуки O1, O2, O3, O4, O5, O6, O7, O8, O9, O10, O11, O12, O13 та O14 можуть бути одержані відповідно до синтезу, описаного на схемі 1.

Експериментальна частина

30 Під час одержання сполук, описаних в прикладах, додержувались наступних експериментальних протоколів, якщо не зазначено інше.

Якщо не зазначено інше, реакційні суміші перемішували за допомогою магнітної мішалки за кімнатної температури. В тих випадках, коли розчини "висушували", їх, як правило, висушували над засобом для висушування, таким як сульфат натрію або сульфат магнію. В тих випадках, коли суміші, розчини та екстракти "концентрували", їх, як правило, концентрували за допомогою 35 роторного випарника за пониженого тиску.

Для деяких сполук, які очищали за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC), спосіб, що застосовували, описаний нижче (вказаний у процедурі одержання сполуки як спосіб A HPLC). За необхідності, ці способи можуть бути дещо 40 скореговані фахівцем в даній галузі для одержання найоптимальнішого результату під час розділення.

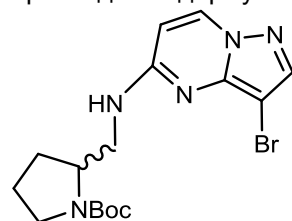
Спосіб A HPLC

Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової HPLC, з використанням напівпрепаративної системи HPLC від Gilson, що керується за допомогою програмного забезпечення Gilson UNIPONT.

45 Очищення здійснювали на колонці Phenomenex Luna (довжина 100 мм × в. д. 21,2 мм; частинки 5 мкм) за кімнатної температури з постійною швидкістю потоку 20,0 мл/хв. Проводили градієнтне елюювання від 32 % (25 мМ водного розчину NH₄HCO₃)/68 % (ацетонітрил-метанол 1:1) до 4 % (25 мМ водного розчину NH₄HCO₃)/96 % (ацетонітрил-метанол 1:1) протягом 20 хвилин. УФ детектор встановлювали на 226 нм, що відповідало довжині хвилі максимального 50 спостережуваного коефіцієнта поглинання для сполуки.

Приклад O1

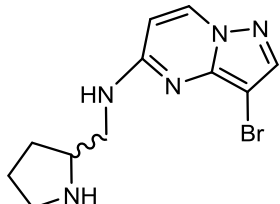
Приклад O1 одержували відповідно до загальної схеми 1.



Стадія A

3-Бром-5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин (2,32 г, 9,998 ммоль, 1,0 екв.), трет-бутил-2-(амінометил)піролідин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,98 ммоль, 1,0 екв.) і триетиламін (2,26 мл, 12,97 ммоль, 1,3 екв.) суспендували в MeCN (30 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 5 год. Після завершення, яке відстежували за допомогою TLC-пластини, випарювали розчинник. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали 1 н. водним розчином HCl, 1 н. водним розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: гептан:EtOAc, від 100:0 до 75:25 швидко та до 50:50 повільно. Титульну сполуку одержували у вигляді твердої речовини в кількості 3,32 г (вихід 84 %).

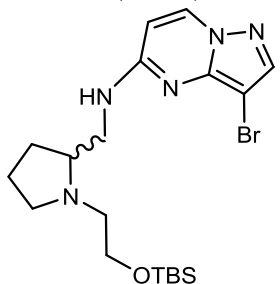
MN+: 396,1/398,1.



Стадія В

Титульну сполуку зі стадії А перемішували в 25 мл 4 М HCl в MeOH протягом 18 год. за к. т. Після завершення, яке відстежували за допомогою LCMS, тверді речовини відфільтровували та промивали невеликою кількістю MeOH з одержанням першої фракції жовтуватої твердої речовини (1,6 г). Маточний розчин концентрували з одержанням другої фракції буроватої твердої речовини (1,5 г). Титульну сполуку одержували в кількості 3,1 г (110 %).

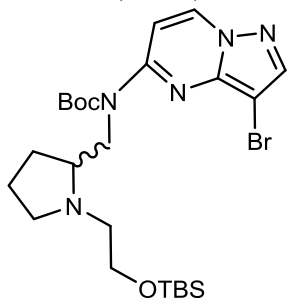
MN+: 296,1/298,1.



Стадія С

Титульну сполуку зі стадії В (2,6 г, 7,82 ммоль, 1,0 екв.), (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (2,02 мл, 9,38 ммоль, 1,2 екв.) і карбонат калію (3,24 г, 23,46 ммоль, 3,0 екв.) суспендували в CH₃CN і нагрівали при 90 °С протягом 1 год. Потім додавали додаткові 1,2 екв. (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилану і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 90 °С. Після завершення, яке відстежували за допомогою TLC-пластини, реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою 2х і сольовим розчином. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували, концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: DCM:MeOH, від 99:1 до 90:1. Фракції, які містили продукт, збирали та концентрували з одержанням 2,2 г твердої речовини (62 %).

MN+: 454,3/456,3.



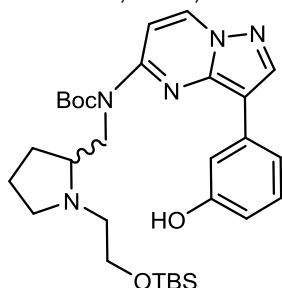
Стадія D

Титульну сполуку зі стадії С (2,2 г, 4,84 ммоль, 1,0 екв.), Вос-ангідрид (1,16 г, 5,32 ммоль, 1,1 екв.) і DMAP (0,029 г, 0,24 ммоль, 0,05 екв.) розчиняли в THF (14 мл) і перемішували протягом 1 год. за к. т., потім при 65 °С протягом 1 год. Додавали додаткову кількість Вос-ангідриду і реакційну суміш перемішували протягом додаткової 1 год. при 65 °С. Після завершення, яке

відстежували за допомогою TLC-пластини, реакційну суміш концентрували.

Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: гептан:EtOAc, від 100:0 до 50:50 швидко з одержанням титульної сполуки в кількості 2,1 г (вихід 78 %).

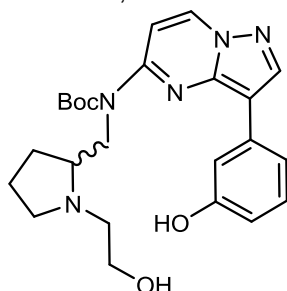
5 MH^+ : 606,2/608,3.



Стадія E

Суміш титульної сполуки зі стадії D (2,1 г, 3,79 ммоль, 1,0 екв.), (3-гідроксифеніл)боронової кислоти (0,68 г, 4,93 ммоль, 1,3 екв.), XPhos (0,072 г, 0,15 ммоль, 0,04 екв.) і фосфату калію (2,41 г, 11,35 ммоль, 3,0 екв.) розчиняли в діоксані/воді 3:1 (12 мл) і дегазували за допомогою N_2 . Тетракіспаладій (0,093 г, 0,08 ммоль, 0,02 екв.) додавали до перемішуваної суміші, яку нагрівали до 85 °C протягом 3 год. в атмосфері N_2 . Після завершення, яке відстежували за допомогою TLC-пластини, реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Шари розділяли, органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували ($MgSO_4$), фільтрували, концентрували досуха. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: DCM:MeOH, від 100:0 до 97,5:2,5. Фракції, які містили продукт, збирали і концентрували досуха з одержанням 1,98 г титульної сполуки (вихід 92 %).

MH^+ : 568,4.



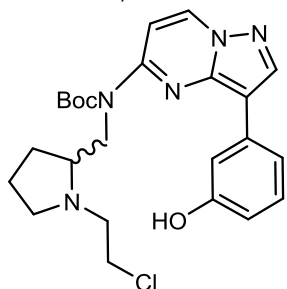
20 Стадія F

Титульну сполуку зі стадії E (1,98 г, 3,49 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в THF (10 мл), потім додавали 1 М TBAF в THF (3,84 мл, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за к. т.

25 TLC: SM A присутній. Перемішували додаткову 1 год. за к. т. Після завершення, яке відстежували за допомогою LCMS, розчинник випарювали, і залишок розчиняли в EtOAc, і промивали 3х водн. нас. $NaHCO_3$. Органічний шар висушували ($MgSO_4$), фільтрували, концентрували досуха.

Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: DCM:MeOH, від 100:0/97:3 до 93:7 з одержанням титульної сполуки в кількості 1,1 г (вихід 69 %).

30 MH^+ : 454,3.

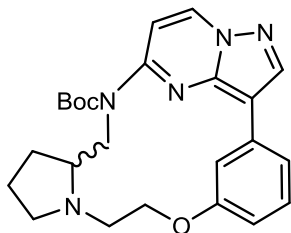


Стадія G

35 В заздалегідь висушену колбу до перемішаного розчину титульної сполуки зі стадії F (0,62 г, 1,37 ммоль, 1,0 екв.) і піридину (0,335 мл, 4,11 ммоль, 3,0 екв.) в безводному DCM (6 мл) при

0 °C в атмосфері N₂ додавали тіонілхлорид (0,3 мл, 4,11 ммоль, 3,0 екв.). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °C і потім протягом 2 годин за к. т. в атмосфері N₂. Реакційну суміш концентрували і сумісно випарювали з сумішшю толуол/DCM 2х і один раз з толуолом з одержанням жовтогарячих/бурих твердих речовин. Неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

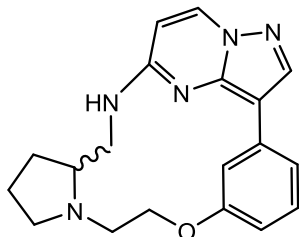
MN+: 436,2.



Стадія H

До перемішаної суспензії карбонату цезію (2,23 г, 6,85 ммоль, 5,0 екв.) в DMF (103 мл; 75 мл/ммоль), в перерахунку на титульну сполуку зі стадії G) при 90 °C додавали розчин титульної сполуки зі стадії G (1,37 ммоль) в 34 мл DMF (25 мл/ммоль) по краплям протягом 2 год. Потім реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 1 години. Після завершення, яке відстежували за допомогою LCMS, DMF видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли за допомогою DCM (емульсія) і промивали один раз водою. Органічний шар концентрували досуха. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою наступного елюенту: гептан:EtOAc, від 100:0 до 60:40 з одержанням титульної сполуки в кількості 350 мг (вихід 58 % протягом 2 стадій).

MN+: 436,2.



Стадія I

Титульну сполуку зі стадії H (350 мг, 0,8 ммоль, 1,0 екв.) перемішували в 4 М HCl в MeOH (5 мл) протягом 77 год. за к. т. Після завершення, яке відстежували за допомогою LCMS, білі тверді речовини відфільтровували, і промивали за допомогою MeOH, і висушували при 45 °C у вакуумі з одержанням першої фракції. Маточний розчин концентрували і сумісно випарювали з EtOH. Під час сумісного випарювання білу тверду речовину піддавали дробленню, яку збирали і промивали за допомогою MeOH та етеру, висушували при 45 °C у вакуумі з одержанням другої фракції. Фракції об'єднували з одержанням білої твердої речовини в кількості 246 мг (вихід 91 %).

MN+: 366,1.

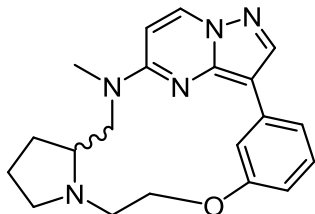
Точка топлення >300 °C.

Час утримування під час HPLC: 0,443 хв.

Приклади O3-O9 і O11-O14 одержували відповідно до загальної схеми 1 і згідно з процедурами, описаними в прикладі O1.

Приклад O2

Приклад O2 одержували відповідно до загальної схеми 1.



Стадія A

У заздалегідь висушеній колбі титульну сполуку з прикладу O1 (82 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в 1 мл безводного DMF. Додавали гідрид натрію 60 % (50 мг, 2,2 ммоль, 10,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. за к. т. (розчин), потім додавали йодистий метил

(16 мкл, 0,25 ммоль, 1,15 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за к. т. Відстеження за допомогою LCMS показало суміш очікуваного продукту та диметильованого продукту. Реакційну суміш гасили водою. Продукт двічі екстрагували за допомогою DCM:MeOH, 9:1. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували, концентрували. Неоочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії в DCM:MeOH, від 100:0 до 96:4. Одержане в результаті масло розтирали в порошок за допомогою DIPE і DCM і концентрували двічі з одержанням титульної сполуки в кількості 25 мг (вихід 32 %).

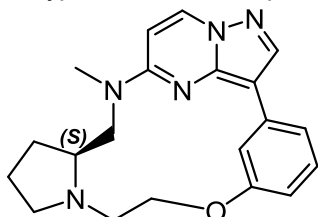
MH+: 350,2.

Час утримування: 2,154 хв.

Точка топлення: 91,2 °C.

Приклад O10

Приклад O10 одержували відповідно до загальної схеми 1, точніше відповідно до процедури, аналогічної процедурі одержання прикладу O2.



MH+: 350,2.

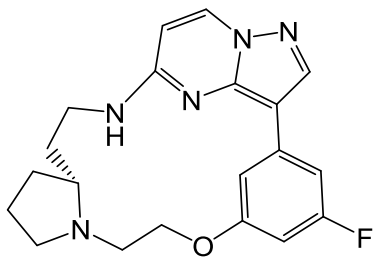
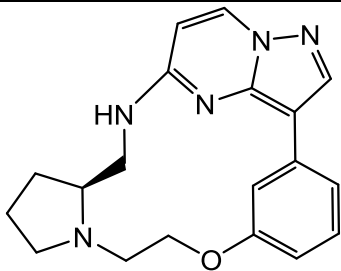
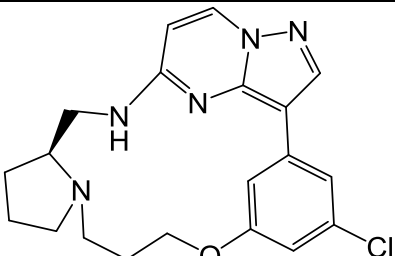
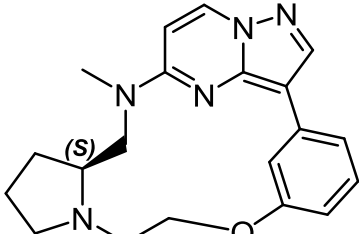
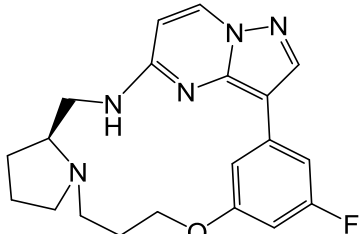
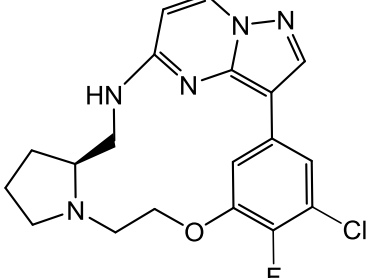
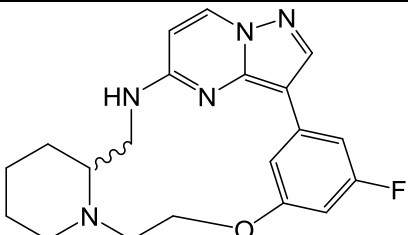
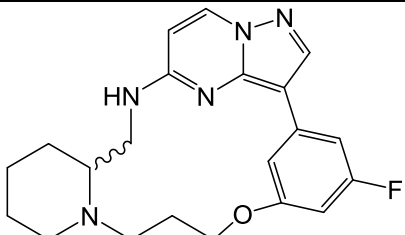
Час утримування: 1,912 хв.

Точка топлення: 198,5 °C.

Таблица 1

<p>Сполука O1, приклад O1</p>	<p>Сполука O2, приклад O2</p>
<p>Сполука O3, приклад O3</p>	<p>Сполука O4, приклад O4</p>
<p>Сполука O5, приклад O5</p>	<p>Сполука O6, приклад O6</p>

Таблиця 1

 <p>Сполука O7, приклад O7</p>	 <p>Сполука O8, приклад O8</p>
 <p>Сполука O9, приклад O9</p>	 <p>Сполука O10, приклад O10</p>
 <p>Сполука O11, приклад O11</p>	 <p>Сполука O12, приклад O12</p>
 <p>Сполука O13, приклад O13</p>	 <p>Сполука O14, приклад O14</p>

Сполуки ідентифікували відповідно до аналітичних способів та результатів аналізу, описаних у WO2013/045653 A1 і WO2013/046029 A1.

Таблиця 2

Точки топлення

№ Сполуки	Точка топлення (°C)
O1	>300
O2	91,2
O3	186,4
O4	>300
O5	241
O6	>300
O7	>300
O8	>300
O9	>300

Таблиця 2

Точки топлення

№ Сполуки	Точка топлення (°C)
O10	198,5
O11	>300
O12	273,8
O13	298,4
O14	>300

Таблиця 3

Дані LCMS

Номер сполуки	Масовий (mh) ⁺ пік	Час утримування (хв.)	Спосіб LCMS
O1	336,2	2,044	2
O2	350,2	2,154	2
O3	384,0	2,232	2
O4	369,9	2,188	2
O5	354,1	1,966	2
O6	368,0	2,041	2
O7	368,0	1,998	2
O8	336,1	1,841	2
O9	384,1	2,22	2
O10	350,2	1,912	2
O11	368,1	2,052	2
O12	388,0	2,212	2
O13	368,0	2,055	2
O14	382,2	2,247	2

Інгібування кінази RIP2 оцінювали зі застосуванням рекомбінантного білка RIP2 в in vitro кіназному аналізі на основі пептиду.

5 В. Аналіз кіназної активності

Інгібування кінази RIP2 оцінювали зі застосуванням рекомбінантного білка RIP2 в in vitro кіназному аналізі на основі пептиду.

Протокол

10 Радіометричний протеїнкіназний аналіз (аналіз активності ³³PanQinase[®]) застосовували для вимірювання кіназної активності. Усі аналізи здійснювали в 96-лункових планшетах FlashPlates[™] від Perkin Elmer в об'ємі реакційної суміші 50 мкл. Реакційну суміш відміряли піпеткою в 4 етапи в наступному порядку:

10 мкл розчину нерадіоактивного ATP (в H₂O),

25 мкл суміші буфер для аналізу/[γ-³³P]-ATP,

15 5 мкл тестового зразка в 10 % DMSO,

10 мкл суміші фермент/субстрат.

Набір для аналізу RIP2 містить 70 мМ HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 мМ MgCl₂, 3 мМ MnCl₂, 3 мкМ ортованадату Na, 1,2 мМ DTT, 50 мкг/мл PEG20000, ATP (3,0 мкМ), [γ-³³P]-ATP (прибл. 5 × 10⁵ імп./хв. на лунку), протеїнкіназу RIP2 (15,7 нМ) і субстрат (RBER-Chktide), 2,0 мкг/50 мкл.

20 Реакційні суміші інкубували при 30 °C протягом 60 хвилин. Реакцію зупиняли за допомогою 50 мкл 2 % (об./об.) H₃PO₄, вміст планшетів відсмоктували та промивали двічі за допомогою 200 мкл 0,9 % (ваг./об.) NaCl. Включення ³³Pi (підрахунок "імп./хв.") визначали за допомогою сцинтиляційного лічильника для мікропланшетів.

Сполуки

25 Сполуки розчиняли до 10 мМ в DMSO. За необхідності розчини обробляли ультразвуком в ультразвуковій ванні.

В таблиці 4 наведені значення pIC₅₀ і % залишкової активності при двох концентраціях (1 мкМ і 0,1 мкМ) сполук відповідно до даного винаходу, одержані зі застосуванням вищезгаданого кіназного аналізу.

30

Біохімічна спорідненість до RIP2

№ сполуки	IC ₅₀ для RIP2	% залишкової активності RIP2 при 1 мкМ	% залишкової активності RIP2 при 0,1 мкМ
O1	+++	**	**
O2	+++	ND	ND
O3	+++	**	**
O4	+++	**	**
O5	+++	**	**
O6	+++	**	**
O7	+++	**	**
O8	+++	**	**
O9	+++	**	**
O10	+++	**	**
O11	+++	**	**
O12	+++	**	**
O13	+++	**	**
O14	+++	ND	ND

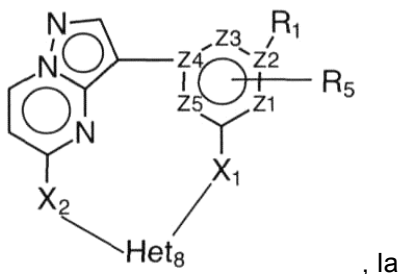
+ позначає IC₅₀ > 1 мкМ, ++ позначає IC₅₀ від 100 нМ до 1 мкМ, і +++ позначає IC₅₀ < 100 нМ;

* позначає % залишкової кінзної активності вище 50 %, ** позначає % залишкової кінзної активності нижче 50 %;

ND = не визначено.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули Ia або її стереоізомер, таутомер, рацемічна форма, сіль, гідрат, N-оксидна форма або сольват:



де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

R₂ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄; R₃ вибраний з -H, -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆; кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

- кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу і -Het₂;
 кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;
 X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃⁻ і -O⁻; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;
 X_2 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂⁻ і -O⁻; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;
 кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
 кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
 Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
 при цьому, якщо R_1 являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X_1 ;
 кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.
 2. Сполука за п. 1, де
 R_1 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, - C_{3-6} циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;
 R_5 приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, - C_{3-6} циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;
 R_2 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;
 R_3 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆;
 кожен з R_4 і R_8 незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₇R₁₈, - C_{3-6} циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;
 кожен з R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} і R_{36} незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₇R₃₈;
 кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу і -Het₂;
 кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;
 X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл- і -NR₃⁻;
 X_2 вибраний з -O-CH₂-, -S-CH₂- і -NR₂-CH₂-;
 кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
 кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇

необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

- 5 при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

при цьому, якщо R₁ являє собою -H, то щонайменше один гетероатом Het₈ приєднаний до X₁;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

- 10 3. Сполука за п. 1, де

R₁ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₁ і -Het₁; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

- 15 R₅ приєднаний до Z₁ або Z₅ і вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆алкілу і -S-C₁₋₆алкілу;

- 20 R₂ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆; кожен з R₄ і R₈ незалежно вибраний з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;

- 25 кожен з R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;

- 30 кожен з R₂₇ і R₂₈ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;

кожен з R₃₇ і R₃₈ незалежно вибраний з -H, -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;

- 35 X₁ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;

X₂ вибраний з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;

- 40 кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу і -NR₁₉R₂₀; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

- 50 Het₈ являє собою двовалентний 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S;

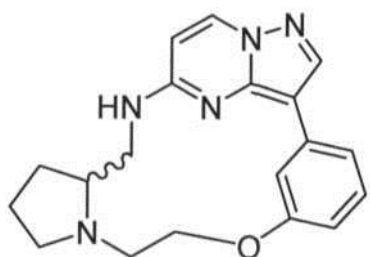
де щонайменше один із вказаних гетероатомів приєднаний до X₁; і

при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, =O, -(C=O)-C₁₋₆алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних -C₁₋₆алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;

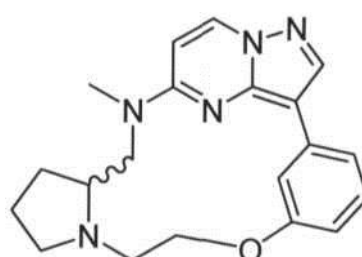
кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

4. Сполука за п. 1, де

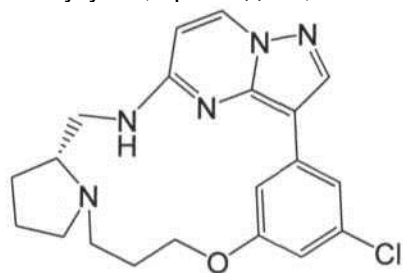
- R_1 вибраний з -F, -Cl, -CN, -O- C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 з -Me, -галогену, -OH, -H, -циклопропілу, -циклобутилу; при цьому -циклоалкіли необов'язково незалежно заміщені -Me, -галогеном, -OH, -H;
- 5 R_5 приєднаний до Z_1 або Z_5 і вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₅ і -Het₅; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O- C_{1-6} алкілу і -S- C_{1-6} алкілу;
- 10 R_2 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₇ і -NR₁₃R₁₄;
- R_3 вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OR₂₈ і -NR₁₅R₁₆; кожен з R_4 і R_8 незалежно вибраний з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₁R₁₈, -C₃₋₆циклоалкілу, -O- C_{3-6} циклоалкілу, -Ar₄ і -Het₄;
- 15 кожен з R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, =O, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₆ і -Het₆; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Het₆, -Ar₆ і -NR₃₅R₃₆;
- 20 кожен з R_{27} і R_{28} незалежно вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу і -Het₂;
- кожен з R_{37} і R_{38} незалежно вибраний з -H, -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -Ar₇ і -Het₇;
- X_1 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₃- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₃R₃₄;
- 25 X_2 вибраний з - C_{1-6} алкіл-, -O- C_{1-6} алкіл-, -S- C_{1-6} алкіл-, - C_{1-6} алкіл-NR₃- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- C_{1-6} алкіл-, -NR₂- і -O-; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкіл- необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -фенілу і -NR₃₁R₃₂;
- 30 кожен з Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ незалежно являє собою 5-10-членний ароматичний цикл, який необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S; при цьому кожен із вказаних Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ і Ar₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу і -N₁₉R₂₀; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
- 35 кожен з Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ незалежно являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; де кожен із вказаних Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆ і Het₇ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
- 40 Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N і S; при цьому вказаний Het₈ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галогену, -OH, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, =O, -(C=O)- C_{1-6} алкілу і -NR₂₁R₂₂; де кожен із вказаних - C_{1-6} алкілів необов'язково і незалежно заміщений 1-3 -галогенами;
- кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N.
- 45 5. Сполука за п. 1, де
 R_1 вибраний з -галогену, - C_{1-6} алкілу і -CN;
 R_5 приєднаний до Z_1 і вибраний з -H, -галогену, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;
 R_2 вибраний з -H, - C_{1-6} алкілу і -C₃₋₆циклоалкілу;
 X_1 вибраний з -O- C_{1-6} алкілу і -NR₃- C_{1-6} алкіл-;
- 50 X_2 являє собою -NR₂- C_{1-6} алкіл;
Het₈ являє собою 3-10-членний гетероцикл, який містить N; і
кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 являє собою C.
6. Сполука за п. 1, при цьому вказана сполука вибрана з переліку, що включає:



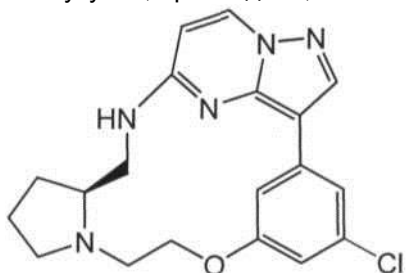
сполуку O1, приклад O1,



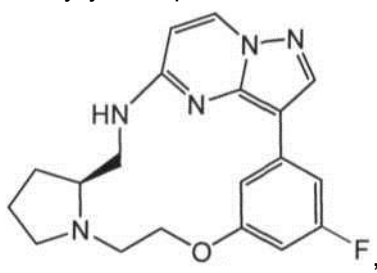
сполуку O2, приклад O2,



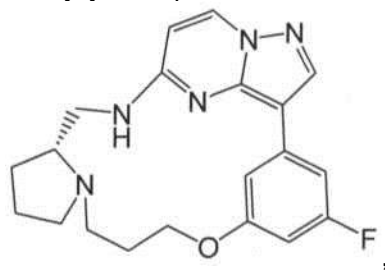
сполуку O3, приклад O3,



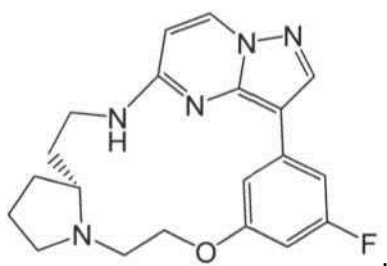
сполуку O4, приклад O4,



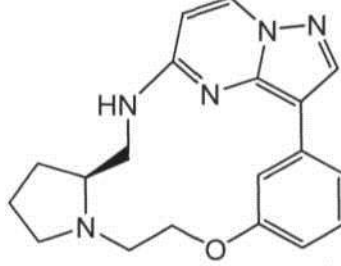
сполуку O5, приклад O5,



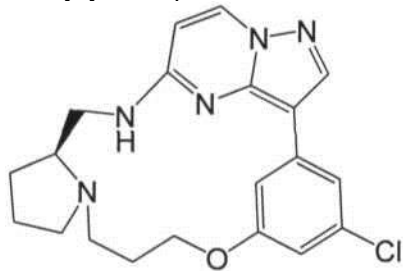
сполуку O6, приклад O6,



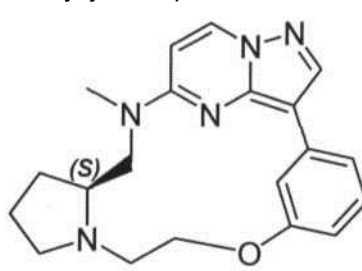
сполуку O7, приклад O7,



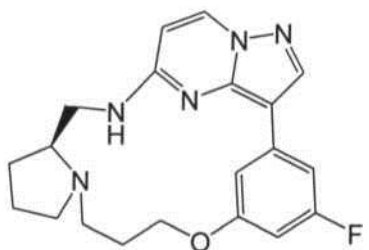
сполуку O8, приклад O8,



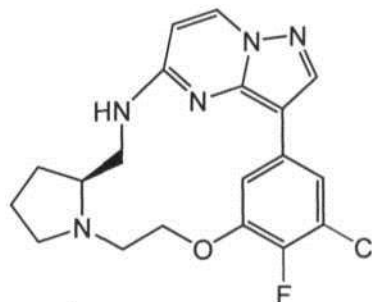
сполуку O9, приклад O9,



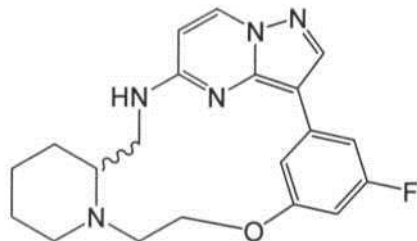
сполуку O10, приклад O10,



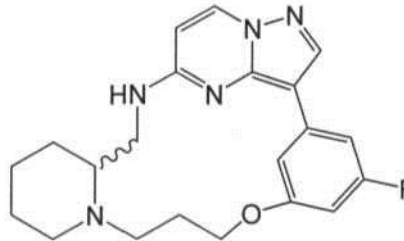
сполуку O11, приклад O11,



сполуку O12, приклад O12,



сполуку O13, приклад O13,



сполуку O14, приклад O14.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R_5 зв'язаний з арильним або гетероарильним фрагментом у положенні Z_1 згідно з нумерацією, передбаченою в формулі Ia.
- 5 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де вказана сполука являє собою S-енантіомер.
9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-6.
10. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-6 як лікарського препарату.
11. Застосування фармацевтичної композиції за п. 9 як лікарського препарату.
12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-6 в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованого з кіназою RIP2 захворювання.
- 10 13. Застосування за п. 12, де асоційоване з кіназою RIP2 захворювання являє собою запальне порушення, зокрема хворобу Крона, захворювання кишечника, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит, астму, виразковий коліт, вовчак, увеїт, синдром Блау, гранулематозне запалення, зокрема хворобу Бехчета, розсіяний склероз та інсулінорезистентний діабет 2 типу.
- 15 14. Застосування фармацевтичної композиції за п. 9 в діагностиці, попередженні та/або лікуванні асоційованого з кіназою RIP2 захворювання.
- 15 15. Застосування за п. 14, де асоційоване з кіназою RIP2 захворювання являє собою запальне порушення, зокрема хворобу Крона, захворювання кишечника, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит, астму, виразковий коліт, вовчак, увеїт, синдром Блау, гранулематозне запалення, зокрема хворобу Бехчета, розсіяний склероз та інсулінорезистентний діабет 2 типу.
- 20 16. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-6 для інгібування активності кінази, зокрема кінази RIP2.
17. Застосування фармацевтичної композиції за п. 9 для інгібування активності кінази, зокрема кінази RIP2.
- 25 18. Спосіб попередження та/або лікування асоційованого з кіназою RIP2 захворювання, при цьому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, сполуки за будь-яким із пп. 1-6 або композиції за п. 9.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601