



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107818** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 29/00****A61P 37/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

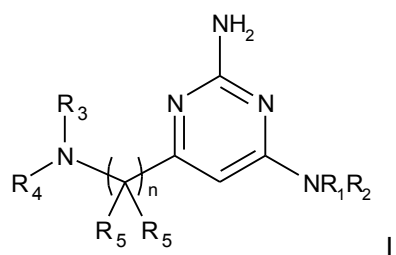
(21) Номер заявки: а 2012 07986	(72) Винахідник(и): Карселлер Гонзалес Елена (ES), Віргілі Бернадо Маріна (ES), Соліва Соліва Роберт (ES), Феррер Коста Карлес (ES)
(22) Дата подання заявки: 22.12.2010	(73) Власник(и): МЕДІСІС ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОРПОРЕЙШН, 7720 North Dobson Road Scottsdale, Arizona 85256, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2015	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09382302.9, 61/307,579	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/080721 A, 02.07.2009 WO 2009/068512 A, 04.06.2009 EP 1 505 064 A, 09.02.2005 WO 2006/110763 A1, 19.10.2006 WO 2004/039796 A, 13.05.2004 COWART M. D. ET AL.: "Rotationally Constrained 2,4-Diamino-5,6-disubstituted Pyrimidines: A New Class of Histamine H4 Receptor Antagonists with Improved Druglikeness and in Vivo Efficacy in Pain and Inflammation Models", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 51, 26 September 2008 (2008-09-26), pages 6547-6557, XP002543231, ISSN: 0022-2623 [retrieved on 2008-09-26], page 6548, Chart 1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.12.2009, 24.02.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2010/070562, 22.12.2010	

(54) ПОХІДНІ АМІНОАЛКІЛПІРИМІДИНУ ЯК АНТАГОНІСТИ H₄-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується аміноалкільпіримідинових похідних формули I, де значення різних замісників вказані в описі.

Дані сполуки є корисними як антагоністи гістамінового H₄-рецептора.

UA 107818 C2



Галузь винаходу

Даний винахід стосується нових серій похідних аміноалкілпіримідину, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки та їх застосування в терапії.

Передумови винаходу

5 Гістамін є одним з найбільш важливих медіаторів миттєвих гіперчутливих реакцій. В той час як вплив гістаміну на скорочення клітин гладкої мускулатури, судинної проникності та шлункової кислотної секреції є добре відомими, його вплив на імунну систему тільки зараз починає розкриватися.

10 Кілька років тому, новий гістаміновий рецептор, який був названий H_4 , був клонований кількома дослідницькими групами, що працювали незалежно (Oda T et al, J Biol Chem 2000, 275: 36781-6; Nguyen T et al, Mol Pharmacol 2001, 59: 427-33). Як і інші представники цієї родини, він є рецептором, що кон'югований з G-протеїном (GPCR), який містить 7 трансмембранних сегментів. Не зважаючи на те, що цей H_4 рецептор має низьку гомологію з трьома іншими гістаміновими (Oda T et al); важливим є те, що вона складає тільки 35 % гомології з H_3 рецептором. Якщо експресія H_3 рецептора обмежена клітинами центральної нервової системи, то експресія H_4 рецептора спостерігається головним чином в клітинах гематопоетичної лінії, зокрема в еозинофілах, тучних клітинах, базофілах, дендритних клітинах та Т-клітинах (Oda T et al). Факт, що H_4 рецептор є широкорозповсюдженим в клітинах імунної системи, наводить на думку участь цього рецептора в імунно-запальних відгуках. Крім того, ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що експресія його гену може бути регульована стимулятором запалення таким, як інтерферон, $TNF\alpha$ та IL-6. При цьому, H_4 рецептор також експресується в інших типах клітин таких, як синовіальні клітини людини, одержані від пацієнтів, що страждають на ревматоїдний артрит (Wojtecka-Lukasik E et al, Ann Rheum Dis 2006, 65 (Suppl II): 129; Ikawa Y et al, Biol Pharm Bull 2005, 28: 2016-8) та остеоартрит (Grzybowska-Kowalczyk A et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, P-11), та в кишковому тракті людини (Sander LE et al, Gut 2006, 55: 498-504). Також було описано підвищення експресії H_4 рецептора в тканині назальних поліпів порівняно з назальною слизовою оболонкою здорових людей (Jókúti A et al, Cell Biol Int 2007, 31: 1367-70).

Недавні дослідження специфічних лігандів H_4 рецептора допомогли визначити межі фармакологічних властивостей цього рецептора. Ці дослідження довели, що деякі гістамініндуковані реакції в еозинофілах такі як хемотаксис, конформаційні зміни та CD11b і CD54 позитивна регуляція, специфічно опосередковані H_4 рецептором (Ling P et al, Br J Pharmacol 2004, 142:161-71; Buckland KF et al, Br J Pharmacol 2003, 140:1117-27). Було показано, що в дендритних клітинах, H_4 рецептор впливає на визрівання, вироблення цитокінів та міграцію цих клітин (Jelinek I et al, 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, Paris, France, 2006, PA-1255). Крім того, була досліджена роль H_4 рецептора в тучних клітинах. Незважаючи на те, що активація H_4 рецептора не викликає де грануляції тучних клітин, вивільняються гістамін та інші прозапальні медіатори, крім того, було показано, що H_4 рецептор опосередковує хемотаксис та мобілізацію кальцію тучних клітин (Hofstra CL et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 305: 1212-21). Було показано, що стосовно Т-лімфоцитів активація H_4 рецептора викликає міграцію Т-клітин та, переважно, наближення популяції Т-лімфоцитів з супресор/регуляторним фенотипом та функцією (Morgan RK et al, American Thoracic Society Conference, San Diego, USA, 2006, P-536), так, як і регулювання активації CD4+Т-клітин (Dunford PJ et al, J Immunol 2006, 176: 7062-70). Вважається, що як і для кишечника, розподілення H_4 рецептора може грати роль в контролі перистальтики та секреції кислоти шлункового соку (Morini G et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, O-10).

Різні функції H_4 рецептора, що спостерігаються в еозинофілах, тучних клітинах та Т-клітинах наводять на думку, що цей рецептор може відігравати важливу роль в імунно-запальній реакції. 50 (дивись, наприклад, Zampeli E and Tiligada E, Br J Pharmacol, 2009, 157, 24-33). Фактично, антагоністи H_4 рецептора показали in vivo активність в мишиних моделях перитоніту (Thurmond RL et al, J Pharmacol Exp Ther 2004, 309: 404-13), плевриту (Takeshita K et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 307: 1072-8) та подряпин (Bell JK et al, Br J Pharmacol 2004, 142:374-80). Крім того, антагоністи H_4 рецептора показали активність in vivo в експериментальних моделях алергічної астми (Dunford PJ et al, 2006), запального захворювання кишечника (Varga C et al, Eur J Pharmacol 2005, 522:130-8), сверблячці (Dunford PJ et al, J Allergy Clin Immunol 2007, 119: 176-83), atopічному дерматиті (Cowden JM et al, J Allergy Clin Immunol 2007; 119 (1): S239 (Abs 935), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007 AAAAI Annual Meeting, San Diego, USA), запаленні очей (Zampeli E et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, O-36), набряку та гіпералгезії (Coruzzi G et al, Eur J Pharmacol

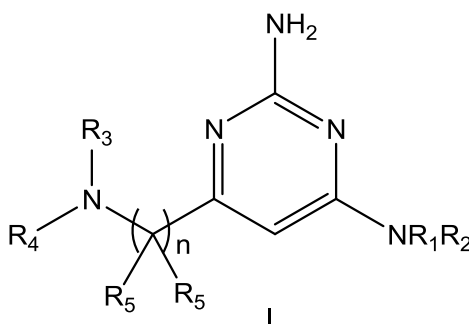
2007, 563: 240-4), та невропатичному болю (Coward MD et al., J Med Chem. 2008; 51 (20): 6547-57). Антагоністи гістамінового H_4 рецептора також можуть бути корисними при раку (дивись, наприклад, Cianchi F et al, Clinical Cancer Research, 2005, 11(19), 6807-6815).

Таким чином, очікується, що антагоністи H_4 рецептора можуть бути корисними серед інших засобів для лікування або попередження алергічних, імунологічних та запальних захворювань, болю та раку.

Відповідно, було б бажано одержати нові сполуки, що мають активність як антагоністи H_4 рецептора та які є гарними кандидатами в ліки. Зокрема, переважні сполуки повинні були б міцно зв'язуватися з H_4 рецептором і в той же час виявляти слабку афінність до інших рецепторів та іонних каналів. На додачу до зв'язування з H_4 рецепторами, сполуки повинні були б додатково демонструвати сильну фармакологічну дію в *in vivo* моделях хвороб. Крім того, сполуки повинні були б досягати цільової тканини або органу, залежно від вибраного способу введення або волдіння підходящими фармакокінетичними властивостями. На додачу, вони мали б бути нетоксичними та показувати незначні побічні ефекти.

Опис винаходу

Один аспект винаходу стосується сполук формули I



де:

R_1 та R_2 утворюють разом з атомом нітрогену, з яким вони зв'язані, насичену гетероциклічну групу, що вибрана з:

(i) гетероциклічна група, яка містить два атоми нітрогену та не містить інших гетероатомів, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією групою $-NR_aR_b$ та де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічна група, яка містить один атом нітрогену та не містить інших гетероатомів, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією групою $-NR_aR_b$ та де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) та (ii) є 4-7-членною моноциклічною, 7-8-членною мостиковою біциклічною або 8-12- членною конденсованою біциклічною;

або R_1 означає H або C_{1-4} алкіл, R_2 означає азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або азепаніл, які є необов'язково заміщені однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

R_a означає H або C_{1-4} алкіл;

R_b означає H або C_{1-4} алкіл;

або R_a та R_b утворюють разом з атомом нітрогену, з яким вони зв'язані, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або азепаніл які є необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

R_3 означає H або C_{1-8} алкіл;

R_4 означає C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогеном, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкіл, арил- C_{0-4} алкіл або гетероарил- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкільній, арил- C_{0-4} алкільній та гетероарил- C_{0-4} алкільній групах будь-яка алкільна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_6 групами, будь-яка циклоалкільна та гетероциклоалкільна групи є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-8} алкілу та галогену, та будь-яку арильну та гетероарильну групи є необов'язково заміщеними одним або більше R_7 групами;

кожний R_5 незалежно означає H або C_{1-8} алкіл;

кожний R_6 незалежно означає C_{1-8} алкіл, галоген, гідроксі- C_{0-6} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше C_{1-8} алкільними групами, або феніл, необов'язково заміщений однією або більше R_8 ; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом з $-C_{2-5}$ алкіленової- групи, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами;

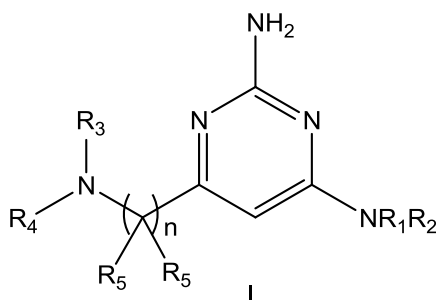
кожний R_7 незалежно означає C_{1-8} алкіл, галоген C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, $-CN$, C_{1-6} алкілтіо, C_{2-4} алкініл, гідроксі C_{0-6} алкіл, CO_2R_9 - C_{0-6} алкіл, $-CONR_9R_9$, $-SO_2NR_9R_9$, $-SO_2$ - C_{1-6} алкіл, $-NR_9SO_2$ - C_{1-6} алкіл, $-NR_9CONR_9R_9$, $-NR_9COR_9$, $-NR_9R_9$, C_{3-10} циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де будь-яка з C_{3-10} циклоалкільної, гетероциклоалкільної, арильної або гетероарильної груп в R_7 є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами;

кожний R_8 незалежно означає C_{1-8} алкіл, галоген C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси або $-CN$;

кожний R_9 незалежно означає H або C_{1-8} алкіл; та необов'язково дві R_9 групи, що зв'язані разом з утворенням $-C_{3-5}$ алкіленової- групи, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкіл групами; та n означає 1 або 2.

Сполука формули I демонструє високу афінність до H_4 гістамінового рецептора та, внаслідок цього, може бути корисною для лікування або попередження будь-якого захворювання, опосередкованої цим рецептором.

Таким чином, інший аспект даного винаходу стосується сполуки формули I



де:

R_1 та R_2 утворюють разом з атомом нітрогену, з яким вони зв'язані, насичену гетероциклічну групу, що вибрана з:

(i) гетероциклічна група, яка містить два атоми нітрогену та не містить інших гетероатомів, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією групою $-NR_aR_b$ та де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічна група, яка містить один атом нітрогену та не містить інших гетероатомів, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією групою $-NR_aR_b$ та є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) та (ii) є 4-7-членною моноциклічною, 7-8-членною мостиковою біциклічною або 8-12-членною конденсованою біциклічною;

або R_1 означає H або C_{1-4} алкіл, R_2 означає азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або азепаніл, які є необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

R_a означає H або C_{1-4} алкіл;

R_b означає H або C_{1-4} алкіл;

або R_a та R_b утворюють разом з атомом нітрогену, з яким вони зв'язані, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або азепаніл які є необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

R_3 означає H або C_{1-8} алкіл;

R_4 означає C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогеном, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкіл, арил- C_{0-4} алкіл або гетероарил- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкільній, арил- C_{0-4} алкільній та гетероарил- C_{0-4} алкільній групах будь-яка алкільна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_6 групами, будь-яка циклоалкільна та гетероциклоалкільна групи є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-8} алкілу та галогену, та будь-яку арильну та гетероарильну групи є необов'язково заміщеними одним або більше R_7 групами;

кожний R_5 незалежно означає H або C_{1-8} алкіл;

кожний R_6 незалежно означає C_{1-8} алкіл, галоген, гідроксі C_{0-6} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше C_{1-8} алкільними групами, або феніл, необов'язково заміщений однією або більше R_8 ; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом з $-C_{2-5}$ алкіленової- групи, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами;

кожний R_7 незалежно означає C_{1-8} алкіл, галоген C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6}

алкокси, -CN, C₁₋₆алкілтіо, C₂₋₄алкініл, гідроксіC₀₋₆алкіл, CO₂R₉-C₀₋₆алкіл, -CONR₉R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂-C₁₋₆алкіл, -NR₉SO₂-C₁₋₆алкіл, -NR₉CONR₉R₉, -NR₉COR₉, -NR₉R₉, C₃₋₁₀циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; де будь-яка з циклоалкільної, гетероциклоалкільної, арильної або гетероарильної груп в R₇ є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільною групами

кожний R₈ незалежно означає C₁₋₈алкіл, галогенC₁₋₆алкіл, галоген, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси або -CN;

кожний R₉ незалежно означає H або C₁₋₈алкіл; та необов'язково дві R₉ групи, що зв'язані разом з утворенням -C₃₋₅алкіленової- групи, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈ алкіл групами; та

n означає 1 або 2;

для застосування в терапії.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження захворювання, що опосередкована H₄ гістаміновим рецептором. Більш переважно, захворювання, опосередковане H₄ гістаміновим рецептором є алергічним, імунологічним або запальним захворюванням, болем або раком.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання. Більш переважно алергічне, імунологічне або запальне захворювання вибирається з респіраторних захворювань, захворювань очей, захворювань шкіри, запальних захворювань кишечника, аутоімунних захворювань та відторгнення трансплантату. Ще більш переважно алергічне, імунологічне або запальне захворювання вибирається з астми, алергічного риніту, хронічного обструктивного легеневого захворювання (ХОЛЗ), алергічного ринокон'юнктивіту, сухого ока, катаракти, екземи, дерматиту (наприклад, атопічного дерматиту), псоріазу, кропив'янки, пухирчатки, герпетиформного дерматиту, шкірного васкуліту, свербіжу, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, шкірного вовчаку, системного червоного вовчаку, системного васкуліту та відторгнення трансплантату.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження болю. Більш переважно, біль вибирається з запального болю, запальної гіпералгезії, гіпералгезії, післяопераційного болю, мігрені, ракового болю, вісцерального болю, остеоартриного болю та невropатичного болю.

Інший аспект даного винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні або попередженні захворювання, що опосередковане гістаміновим H₄ рецептором. Більш переважно, захворювання, що опосередковане гістаміновим H₄ рецептором є алергічним, імунологічним або запальним захворюванням, болем або раком.

Інший аспект даного винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні або попередженні алергічного, імунологічного або запального захворювання, болю або раку.

Інший аспект даного винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні або попередженні алергічного, імунологічного або запального захворювання. Більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з респіраторних захворювань, захворювань очей, захворювань шкіри, запальних захворювань кишечника, аутоімунних захворювань, та відторгнення трансплантату. Ще більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з астми, алергічного риніту, хронічного обструктивного легеневого захворювання (ХОЛЗ), алергічного ринокон'юнктивіту, сухого ока, катаракти, екземи, дерматиту (наприклад, атопічного дерматиту), псоріазу, кропив'янки, пухирчатки, герпетиформного дерматиту, шкірного васкуліту, свербіжу, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, шкірного вовчаку, системного червоного вовчаку, системного васкуліту та відторгнення трансплантату.

Інший аспект даного винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні або попередженні болю. Більш переважно, біль є вибраним з запального болю, запальної гіпералгезії, гіпералгезії, післяопераційного болю, мігрені, ракового болю, вісцерального болю, остеоартриного болю та невropатичного болю.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування або попередження захворювання, що опосередковане гістаміновим H₄ рецептором. Більш переважно, захворювання, що опосередковане гістаміновим H₄ рецептором є алергічним, імунологічним або запальним захворюванням, болем або раком.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання, болю або раку.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання. Більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з респіраторних захворювань, захворювань очей, захворювань шкіри, запальних захворювань кишечника, аутоімунних захворювань, та відторгнення трансплантату. Ще більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з астми, алергічного риніту, хронічного обструктивного легеневого захворювання (ХОЛЗ), алергічного ринокон'юнктивіту, сухого ока, катаракти, екземи, дерматиту (наприклад, atopічного дерматиту), псоріазу, кропив'янки, пухирчатки, герпетиформного дерматиту, шкірного васкуліту, свербіжу, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, шкірного вовчаку, системного червоного вовчаку, системного васкуліту та відторгнення трансплантату.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування або попередження болю. Більш переважно, біль є вибраним з запального болю, запальної гіпералгезії, гіпералгезії, післяопераційного болю, мігрені, ракового болю, вісцерального болю, остеоартриноного болю та невропатичного болю.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження захворювання, що опосередковане H₄ гістаміновим рецептором у суб'єкта, що цього потребує, переважно людини, який включає введення згаданому суб'єкту кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною для лікування або попередження згаданого захворювання. Більш переважно, захворювання, що опосередковане гістаміновим H₄ рецептором є алергічним, імунологічним або запальним захворюванням, болем або раком.

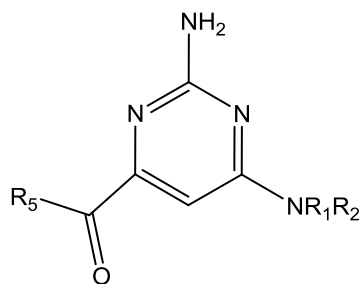
Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання, болю або раку у суб'єкта, що цього потребує, переважно людини, який включає введення згаданому суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання у суб'єкта, що цього потребує, переважно людини, який включає введення згаданому суб'єкту кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, ефективною для лікування або попередження згаданого захворювання. Більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з респіраторних захворювань, захворювань очей, захворювань шкіри, запальних захворювань кишечника, аутоімунних захворювань та відторгнення трансплантату. Ще більш переважно, алергічне, імунологічне або запальне захворювання є вибраним з астми, алергічного риніту, хронічного обструктивного легеневого захворювання (ХОЛЗ), алергічного ринокон'юнктивіту, сухого ока, катаракти, екземи, дерматиту (наприклад, atopічного дерматиту), псоріазу, кропив'янки, пухирчатки, герпетиформного дерматиту, шкірного васкуліту, свербіжу, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, шкірного вовчаку, системного червоного вовчаку, системного васкуліту та відторгнення трансплантату.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або попередження болю у суб'єкта, що цього потребує, переважно людини, який включає введення згаданому суб'єкту кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, ефективною для лікування або попередження згаданого болю. Більш переважно, біль є вибраним з запального болю, запальної гіпералгезії, гіпералгезії, післяопераційного болю, мігрені, ракового болю, вісцерального болю, остеоартриноного болю та невропатичного болю.

Інший аспект даного винаходу стосується способу одержання сполуки формули I як визначено вище, який включає:

(а) коли в сполуці формули I $n \in 1$, реакцію сполуки формули II зі сполукою формули III (або її амінозахищеною формою) в присутності відновлюючого агента

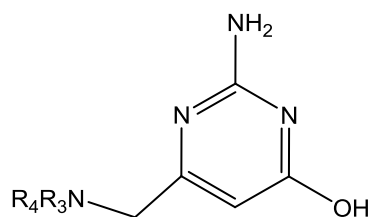


II



III

- де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 та R_5 мають описані вище значення, за потреби, з наступним видаленням захисних груп, які можуть бути присутні; або
- 5 (b) коли в сполуці формули I $n \in 1$, R_5 означає гідроген, реакцію сполуки формули IV зі сполукою формули V (або її амінозахищеною формою)

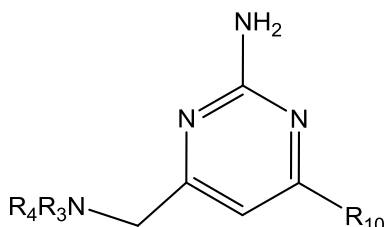


IV



V

- 10 де R_1 , R_2 , R_3 та R_4 мають описані вище значення, з наступним видаленням захисних груп, які можуть бути присутні; або
- (c) коли в сполуці формули I $n \in 1$ та R_5 означає гідроген, реакцію сполуки формули IVb зі сполукою формули V (або її амінозахищеною формою)



IVb

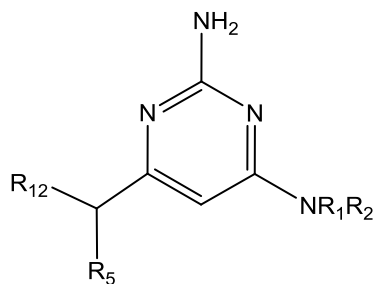


V

15

де R_{10} означає групу, що відщеплюється та R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають описані вище значення, з наступним видаленням захисних груп, які можуть бути присутні; або

- 20 (d) коли в сполуці формули I $n \in 1$, реакцію сполуки формули XX зі сполукою формули III (або її амінозахищеною формою)



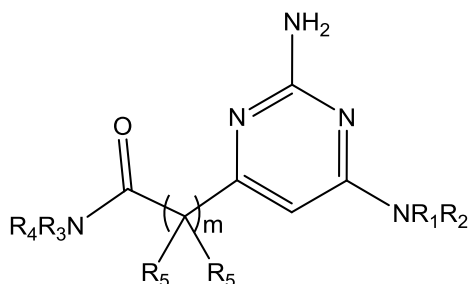
XX



III

де R_{12} означає групу, що відщеплюється та R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 мають описані вище значення, з наступним видаленням захисних груп, які можуть бути присутні; або

- (е) коли в сполуці формули I $n=1$ та R_5 означає H або $n=2$ та $(CR_5R_5)_2$ означає $-(CH_2)-(CR_5R_5)-$, обробку сполуки формули XIV відновлюючим агентом



XIV

де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 та R_5 мають описані вище значення та $m \in 0$ або 1; або

- (f) перетворення сполуки формули I в іншу сполуку формули I в одну або декілька стадій.

В попередніх визначеннях термін C_{1-y} -алкіл означає лінійний або розгалужений алкільний ланцюг, що містить від 1 до y атомів карбону. Наприклад, C_{1-4} алкільна група означає лінійний або розгалужений алкільний ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів карбону і включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл та трет-бутіл. Термін C_0 -алкіл означає, що алкільна група відсутня.

Галоген C_{1-6} -алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-6} -алкільної групи одним або більше атомів галогену (тобто флуору, хлору, броду або йоду) які можуть бути однаковими або різними. Приклади включають, серед інших, трифлуорметил, флуорметил, 1-хлоретил, 2-хлоретил, 1-флуоретил, 2-флуоретил, 2-брометил, 2-йодетил, 2,2,2-трифлуоретил, пентафлуоретил, 3-флуорпропіл, 3-хлорпропіл, 2,2,3,3-тетрафлуорпропіл, 2,2,3,3,3-пентафлуорпропіл, гептафлуорпропіл, 4-флуорбутіл, нонафлуорбутіл, 5,5,5-трифлуорпентил та 6,6,6-трифлуоргексил.

Подібним чином, термін C_{1-8} -алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогеном, означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-8} -алкільної групи одним або більше атомів галогену (тобто флуору, хлору, броду або йоду) які можуть бути однаковими або різними. Переважно атом(и) галогену є флуором.

C_{1-6} -алкокси група означає групу формули C_{1-6} -алкіл-O-, де алкільна частина є такою, як визначено вище. Приклади включають, серед інших, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

Галоген C_{1-6} -алкокси група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-6} -алкокси групи одним або більше атомів галогену (тобто флуору, хлору, броду або йоду) які можуть бути однаковими або різними. Приклади включають, між інших, трифлуорметокси, флуорметокси, 1-хлоретокси, 2-хлоретокси, 1-флуоретокси, 2-флуоретокси, 2-брометокси, 2-йодетокси, 2,2,2-трифлуоретокси, пентафлуоретокси, 3-флуорпропокси, 3-хлорпропокси, 2,2,3,3-тетрафлуорпропокси, 2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси, гептафлуорпропокси, 4-флуорбутокси, нонафлуорбутокси, 2-хлорпентилокси та 3-хлоргексилокси.

C_{1-6} -алкілтіо група означає групу формули C_{1-6} -алкіл-S-, де алкільний залишок є таким, як визначено вище. Приклади включають метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, ізобутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо.

C_{2-4} -алкініл група означає лінійний або розгалужений алкільний ланцюг, який містить від 2 до 4 атомів карбону та який додатково містить один або два потрійних зв'язки. Приклади включають, між інших, етиніл, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл та 1,3-бутадиїніл групами.

Термін гідроксі C_{0-6} -алкіл включає гідроксі та гідроксі C_{1-6} -алкіл.

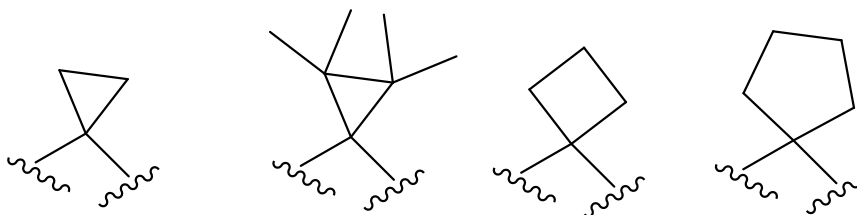
Гідроксі C_{1-6} -алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-6} -алкільна група одним або більше гідроксигрупами. Переважно, C_{1-6} -алкільна група заміщеною однією гідроксигрупою. Приклади включають, серед інших, такі групи, як гідроксиметильну, 1-гідроксіетильну, 2-гідроксіетильну, 1,2-дигідроксіетильну, 3-

гідроксипропілну, 2-гідроксипропілну, 1-гідроксипропілну, 2,3-дигідроксипропілну, 4-гідроксибутильну, 3-гідроксибутильну, 2-гідроксибутильну, 1-гідроксибутильну, 5-гідроксипентильну та 6-гідроксигексильну.

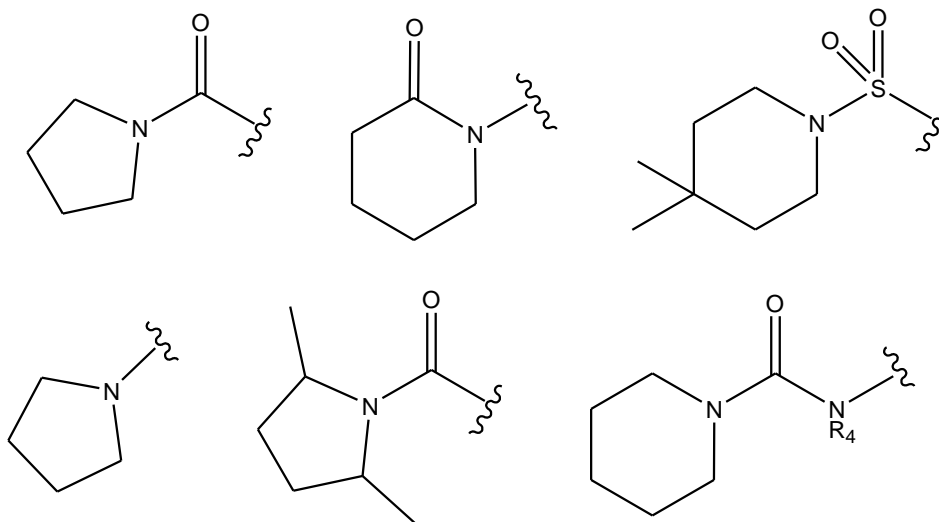
Термін $\text{CO}_2\text{R}_9\text{-C}_{0-6}$ алкіл включає $\text{-CO}_2\text{R}_9$ та $\text{CO}_2\text{R}_9\text{-C}_{1-6}$ алкіл.

5 $\text{CO}_2\text{R}_9\text{-C}_{1-6}$ алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-6} алкільної групи одним або більше $\text{-CO}_2\text{R}_9$ групами. Переважно, C_{1-6} алкільна група є заміщеною однією $\text{-CO}_2\text{R}_9$ групою.

10 -C_{x-5} алкіленова- група, означає групу, утворену або двома R_6 групами при одному і тому ж атомі карбону, або двома R_9 групами (які можуть бути або при одному і тому ж атомі як, наприклад, в $\text{-CONR}_9\text{R}_9$ або різних атомах як, наприклад, в $\text{-NR}_9\text{COR}_9$ або $\text{-NR}_9\text{CONR}_9\text{R}_9$), означає лінійний алкільний ланцюг, який містить від x до 5 атомів карбону, тобто групу формули $\text{-(CH}_2\text{)}_{x-5}$. Як вказано у визначенні сполуки формули I, -C_{x-5} алкіленова- група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами, переважно однією або більше метильними групами. Приклади двох R_6 груп при одному і тому ж атомі карбону з утворення разом -C_{2-5} алкіленової- групи включають, між інших:



20 Приклади двох R_9 груп, які разом утворюють -C_{3-5} алкіленову- групу включають, між інших:

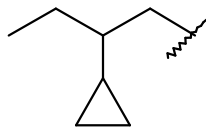


25 C_{3-10} циклоалкільна група, або як група або як частина C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільної групи, означає насичене карбоциклічне кільце, що має від 3 до 10 атомів карбону і яке є моноциклічним або поліциклічним. Один або два атоми карбону карбоциклічного кільця необов'язково можуть бути окисненими з утворенням CO груп. Циклоалкільна група може бути зв'язаною через будь-який придатний атом карбону. Приклади включають, між інших, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентанонил, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл або адамантил.

30 Термін C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл включає C_{3-10} циклоалкіл та C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл.

35 C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-4} алкільної групи одним або більше циклоалкільними групами, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, C_{1-4} алкільна група є заміщеною однією або двома циклоалкільними групами, та, більш переважно, вона є заміщеною однією циклоалкільною групою. Циклоалкільна група може заміщати або один атом гідрогену при атомі карбону або два атоми гідрогену при одному і тому ж атомі карбону алкільної групи (в цьому випадку циклоалкільна група ділить один C атом з алкільною групою), так, як в групах, що

наведені нижче як приклади:



2-циклопропілбутил

бутильна група, де 1 атом Н на атомі С
є заміщеним циклопропільною групою



(1-етилциклопропіл)метил

бутильна група, де 2 атоми Н на одному атомі С
є заміщеними циклопропільною групою

5 Приклади C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкільних груп включають, між інших, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, циклооктилметил, біцикло[2.2.1]гептанілметил, діциклопропілметил, (1-метилциклопропіл)метил, (1-етилциклопропіл)метил, (1-циклопентилметил-циклопропіл)метил, 2-циклопропілетил, 2-циклобутилетил, 2-циклопентилетил, 2-циклогексилетил, 2,2-діциклопропілетил, 2-циклогексил-
10 2-циклопропілетил, 2-(1-метилциклопропіл)етил, 1-циклопропіл-1-метилетил, 1-циклопропілетил, 1-циклобутилетил, 1-циклопентилетил, 1-циклогексилетил, 3-циклопропілпропіл, 3-циклобутилпропіл, 3-циклопентилпропіл, 3-циклогексилпропіл, 1-циклопропіл-2-метилпропіл, 4-циклопропілбутил, 3-циклопропілбутил, 2-циклопропілбутил, 1-циклопропілбутил, 4-циклобутилбутил, 4-циклопентилбутил та 4-циклогексилбутил.

15 Гетероциклоалкільна група, або як група або як частина гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкільної групи, означає насичене гетероциклічне кільце, що має від 3 до 10 атомів карбону та від одного до трьох гетероатомів незалежно вибраних з N, O та S, яке може бути моноциклічним або поліциклічним. Від одного до трьох C, N або S атомів гетероциклічних кілець може бути необов'язково окиснених з утворенням CO, NO, SO або SO_2 групами, відповідно.
20 Гетероциклоалкільна група може бути зв'язана через будь-який придатний C або N атом. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, між інших, оксіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піразолідиніл, ізотіазолідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, 2-оксо-тетрагідрофураніл, 2-оксо-[1,3]діоксоланіл, 2-оксо-оксазолідиніл, 2-оксо-імідазолідиніл, 2-оксо-[1,3]оксазинаніл, 2-оксопіперазиніл, тіоморфолініл, 1,1-діокхотіоморфолініл, азепаніл, [1,4]діазепаніл, [1,4]оказепаніл, 2-оксоазепаніл, 1,1-діоксо-[1,2]тіазепаніл, 2-оксо-[1,3]діазепаніл, 7-оксобіцикло[2.2.1]гептаніл та 1,3-діазабіцикло[2.2.2]октаніл.

Термін гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкіл включає гетероциклоалкіл та гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл.

30 Гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів водню C_{1-4} алкільної групи одним або більше гетероциклоалкільними групами, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, C_{1-4} алкільна група є заміщеною одним або двома гетероциклоалкільними групами, та, більш переважно, є заміщеною однією гетероциклоалкільною групою. Приклади гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкільних груп включають, між інших, піролідин-2-ілметил, піролідин-3-ілметил, морфолін-3-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил, (2-оксо-[1,3]оксазінан-6-іл)-метил, 2-піперидин-3-іл-етил, 2-піперазин-1-іл-пропіл, 1-метил-2-піперазин-1-іл-етил, 2-метил-3-(піролідин-3-іл)-пропіл, 3-метил-4-піперазин-1-іл-бутил та 4-(тетрагідрофуран-3-іл)-бутил.

Термін арил, або як група або як частина арил- C_{0-4} алкільної групи, означає феніл або нафтіл. Переважно, арил означає феніл. Термін арил також включає конденсовані
40 бензоциклоалкільні групи, такі як дигідроінденіл та тетрагідронафталеніл. Конденсована бензоциклоалкільна група може бути зв'язана через будь-який C атом або насиченого або ароматичного фрагменту.

Термін арил- C_{0-4} алкіл включає арил та арил- C_{1-4} алкіл.

45 Арил- C_{1-4} алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів водню C_{1-4} алкільної групи однією або більше арильними групами, переважно однією або двома арильними групами та, більш переважно, однією арильною групою, які можуть бути однаковими або різними. Приклади арил- C_{1-4} алкілів включають, між інших, бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, 1-феніл-1-метилетил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 2-феніл-1-метилпропіл та 4-фенілбутил.

50 Термін гетероарил, або як група або як частина гетероарил- C_{0-4} алкільної групи, означає моноциклічне ароматичне 5-6-членне кільце або 8-12-членне біциклічне ароматичне кільце, яке

містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру. Гетероарильна група може бути зв'язана із залишком молекули через будь-який С або N атом. Приклади гетероарильних груп включають, між інших, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, ісотіазоліл, оксазоліл, піразоліл, піроліл, тiazоліл, тіофеніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, піразиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіазоліл, бензотіофеніл, імідазопіразиніл, імідазопіридазиніл, імідазопіридиніл, імідазопіримідиніл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ніфтиридиніл, піразолопіразиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, пуриніл, хіназолініл, хінолініл та хіноксалініл. У визначенні гетероарилу, коли приклади конкретно означають біцикл в загальних термінах, вони включають всі можливі перестановки атомів. Наприклад, термін піразолопіридиніл включає такі групи, як 1Н-піразоло[3,4-*b*]піридиніл, піразоло[1,5-*a*]піридиніл, 1Н-піразоло[3,4-*c*]піридиніл, 1Н-піразоло[4,3-*c*]піридиніл та 1Н-піразоло[4,3-*b*]піридиніл; термін імідазопіразиніл включає такі групи, як 1Н-імідазо[4,5-*b*]піразиніл, імідазо[1,2-*a*]піразиніл та імідазо[1,5-*a*]піразиніл і термін піразолопіримідиніл включає такі групи, як 1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідиніл, 1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідиніл, піразоло[1,5-*a*]піримідиніл та піразоло[1,5-*c*]піримідиніл. Термін гетероарил також включає конденсовані бензогетероциклоалкіл групи, такі, як 2,3-дигідро-1Н-індоліл та 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індоліл. Конденсована бензогетероциклоалкільна група може бути зв'язана через будь-який С або N атом насиченого фрагменту або через будь-який С атом ароматичного фрагменту.

Термін гетероарил- C_{0-4} алкіл включає гетероарил та гетероарил- C_{1-4} алкіл.

Гетероарил- C_{1-4} алкільна група означає групу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів гідрогену C_{1-4} алкільної групи одним або більше гетероарильними групами які можуть бути однаковими або різними. Переважно, C_{1-4} алкільна група є заміщеною одним або двома гетероарильними групами та, більш переважно, є заміщеною однією гетероарильною групою. Приклади гетероарил- C_{1-4} алкілів включають, між інших, 1Н-піразол-3-ілметил, фуран-2-ілметил, піридин-3-ілметил, хінолін-3-ілметил, оксазол-2-ілметил, 1Н-пірол-2-ілметил, 1-піридин-3-ілетил, 2-піридин-2-ілпропіл, 3-піридин-3-ілпропіл, 1-метил-2-піридин-3-ілпропіл, 4-піридин-2-ілбутил та 3-піридин-2-ілбутил.

В сполучі формули I, як показано у визначенні R_4 стосовно термінів C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкіл, арил- C_{0-4} алкіл або гетероарил- C_{0-4} алкіл, будь-яка алкільна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_6 групами. Це стосується C_{0-4} алкільної групи, що утворює частину C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних або гетероарил- C_{0-4} алкільних груп. Коли R_6 означає C_{1-8} алкіл, галоген, гідроксі- C_{0-6} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше C_{1-8} алкільними групами, або феніл, необов'язково заміщений однією або більше R_8 , де переважно згадана C_{0-4} алкільна група є необов'язково заміщеною однією R_6 групою.

Як показано у визначенні R_4 в сполучі формули I, будь-яка з циклоалкільної та гетероциклоалкільної групи є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-8} алкілу та галогену, будь-яка з арильної та гетероарильної групи є необов'язково заміщеною однією або більше R_7 групами. Переважно циклоалкілна, гетероциклоалкілна, арильна та гетероарильна групи є необов'язково заміщеними одним замісником.

Атом галогену або його скорочення галоген означає флуор, хлор, бром або йод. Переважними атомами галогену є флуор і хлор, та більш переважно флуор.

Термін "насичений" стосується груп, що не містять ніяких подвійних або потрійних зв'язків.

"Місткова біциклічна" група означає біциклічну систему, що має два спільних атома (в голові містка), що зв'язують три ациклічних ланцюги (містки), таким чином, що два містки з більшим числом атомів утворюють далі головне кільце, а місток з меншим числом атомів є "містком".

"Конденсована біциклічна" група означає біциклічну систему, що містить два суміжні кільця, які мають у спільному користуванні два атоми.

У визначенні NR_1R_2 R_1 і R_2 разом з N атом, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічну групу типу (i) або (ii). Гетероциклічна група типу (i) є насиченою гетероциклічною групою, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, і яка є 4-7-членною моноциклічною, 7-8-членною містковою біциклічною або 8-12-членною конденсованою біциклічною. Приклади включають, між інших, піперазиніл, гомопіперазиніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідропіроло[1,2-*a*]піразиніл, октагідропіроло[3,4-*b*]піридиніл, октагідропіроло[3,2-*c*]піридиніл та октагідропіроло[3,4-*c*]піролініл. Згадані групи є необов'язково заміщеними одним або більше C_{1-4} алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними, та які розташовані при будь-якому С або N атомі.

Гетероциклічна група типу (ii) є насиченою гетероциклічною групою, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою, та яка є 4-7-членною моноциклічною, 7-8-членною містковою біциклічною або 8-12-членною конденсованою біциклічною, переважно 4-7-членною моноциклічною. Приклади (ii)

включають, між інших, 3-аміноазетидиніл, 3-метиламіноазетидиніл, 3-диметиламіноазетидиніл, 3-амінопіролідиніл, 3-метиламінопіролідиніл, 3-диметиламінопіролідиніл, 4-амінопіперидиніл, 4-метиламінопіперидиніл, 4-диметиламінопіперидиніл та 6-метиламіно-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл. Згадані групи є, крім того, необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-4} алкільними групами, які можуть бути однаковими або різними, як зазначено вище у визначенні сполуки формули I.

У визначенні сполуки формули I n означає 1 або 2. Група $-(CR_5R_5)_n-$, таким чином, означає групу формули $-CR_5R_5-$ або $-CR_5R_5-CR_5R_5-$.

Коли у визначенні заміників зазначаються дві або більше групи з однаковою нумерацією (наприклад, $-CR_5R_5-$, $-CONR_9R_9$, $-SO_2NR_9R_9$, або $-NR_9R_9$, тощо), це не означає, що вони повинні бути однаковими. Кожна з них є незалежно вибраною з переліку можливих значень наданих для згаданої групи, та тому можуть бути однаковими або різними.

Вираз "необов'язково заміщений одним або більше" означає, що група може бути заміщеною одним або більше, переважно 1, 2, 3 або 4, більш переважно 1, 2 або 3, та більш переважно 1 або 2 замісниками, за умови, що згадана група має достатньо положень доступних для того, щоб бути заміщеними. Дані замісники завжди є незалежно вибраними з переліку можливих значень наданих для згаданого замісника, та можуть, таким чином, бути однаковими або різними, та можуть бути розташованими в будь-якому положенні.

По всьому представленому опису, під терміном "лікування" розуміють усунення, зменшення або покращення причин або дій захворювання. Для цілей даного винаходу лікування включає, але не обмежується цим, полегшення, покращення або усунення одного або більше симптомів захворювання; зниження ступеню захворювання; стабілізування (тобто без погіршення) стану захворювання; затримання або уповільнення прогресування захворювання; покращення або тимчасове полегшення стану захворювання; та ремісія захворювання (або часткова, або загальна).

Як використано в даному документі "попередження" означає попередження виникнення захворювання у суб'єкта, який має схильність або фактори ризику, але ще не показує симптоми захворювання. Попередження включає також попередження повторного прояву захворювання у суб'єкта, який раніше страждав від згаданого захворювання.

Будь-яка формула, надана в даному документі, має на увазі представлені немічені форми, а також ізотопно мічені форми сполук. Ізотопно мічені сполуки мають структури, зображені формулами, наданими в даному документі, за виключенням того, що один або більше атомів заміщені атомами, що мають вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, що можуть бути введеними в сполуки за винаходом включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, флуору, хлору та йоду, такі як 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl та ^{125}I , відповідно. Такі ізотопно мічені сполуки є придатними у вивченні метаболізму (переважно з ^{14}C), дослідженнях кінетики реакції (з, наприклад 2H або 3H), методиках виявлення або візуалізації [таких як позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ)], включаючи дослідження розподілення лікарського засобу або субстрату у тканинах, або в радіоактивному лікуванні пацієнтів. А саме, ^{18}F або ^{11}C міченій сполуці може надаватися особлива перевага для ПЕТ та ОФЕКТ досліджень. Більш того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, 2H) можуть давати певні терапевтичні переваги, що в результаті призводить до більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищений *in vivo* період напів-виведення або знижене необхідне дозування. Ізотопно мічені сполуки за винаходом загалом можуть одержувати здійсненням методик, розкритих на схемах або в прикладах та одержаннях, описаних нижче, шляхом заміщення легко доступними ізотопно міченими реагентами неізотопно мічені реагенти. На додаток, немічена форма, всі ізотопно мічені форми сполуки формули I є включеними до меж винаходу.

Таким чином, винахід стосується сполуки формули I, як визначено вище.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де n є 1.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_5 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_3 є H або метил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_3 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють, разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну

групу вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-якого іншого гетероатому, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

5 (ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-якого іншого гетероатому, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) та (ii) є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12- членною конденсованою біциклічною групою.

10 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_a і R_b незалежно є H або C_{1-4} алкілом, переважно H, метилом або етилом та більш переважно H або метилом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_a є H та R_b є H або C_{1-4} алкілом, переважно H, метилом або етилом та більш переважно H або метилом.

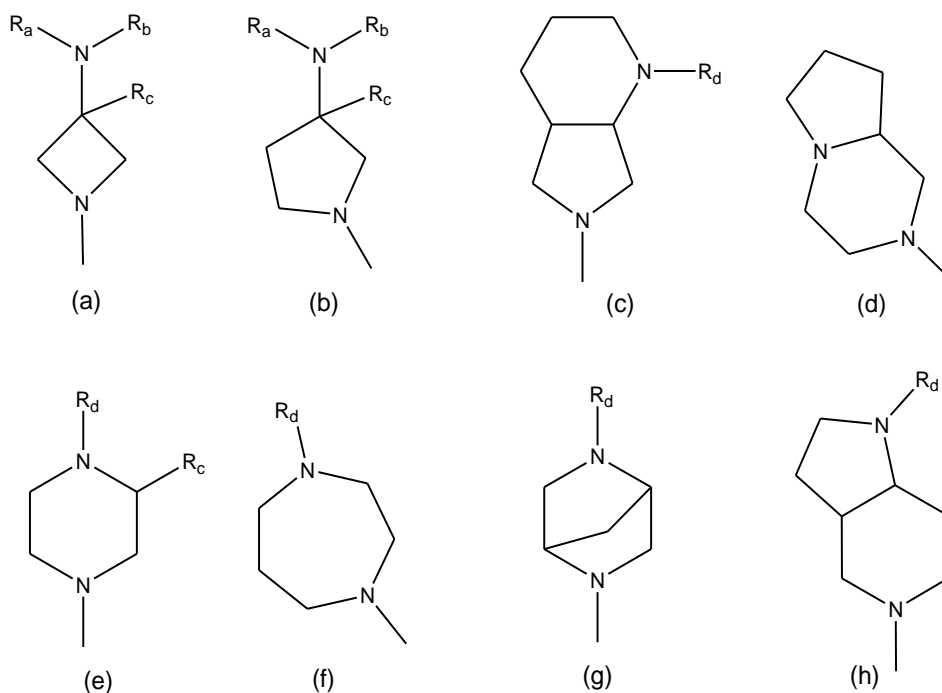
15 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_a є H та R_b є C_{1-4} алкілом, переважно метилом або етилом та більш переважно метилом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_a і R_b є H.

20 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-якого іншого гетероатому, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково може бути заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12- членною конденсованою біциклічною групою.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

25



30 де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I, R_c означає H або C_{1-4} алкіл, переважно H або метил, більш переважно H, та R_d означає H або C_{1-4} алкіл, переважно H або метил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) до (h), та R_a , R_b , R_c і R_d незалежно є H або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b , R_c і R_d незалежно є H або метилом, та більш переважно R_a , R_b і R_d незалежно є H або метилом і R_c є H.

35 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a), (b) та (e), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I, R_c є H або C_{1-4} алкілом та R_d є H або C_{1-4} алкілом; переважно R_a , R_b , R_c і R_d незалежно є H або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b , R_c і R_d незалежно є H або метилом, та ще більш переважно R_a , R_b і R_d незалежно є H або метилом.

метилом і $R_c \in H$, та ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in$ метилом, $R_c \in H$ та $R_d \in H$ або метилом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) і (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і R_c означає H або C_{1-4} алкіл, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом і $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in$ метилом та $R_c \in H$.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук формули I, де R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (a), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$, та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in$ метилом та $R_c \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I де, R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in$ метилом та $R_c \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_1 \in H$ або C_{1-4} алкілом та $R_2 \in$ азетидинілом, піролідинілом, піперидинілом або азепанілом, які є необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-4} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_1 \in H$ та $R_2 \in$ 1-метилпіролідин-3-ілом або піролідин-3-ілом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкіл, арил- C_{0-4} алкіл або гетероарил- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних та гетероарил- C_{0-4} алкільних групах будь-яка алкільна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_6 групами, будь-яка циклоалкільна та гетероциклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-яка арильна та гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_7 групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

кожний R_6 незалежно $\in C_{1-8}$ алкілом; та необов'язково дві R_6 групи одному й тому ж атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи $-C_{2-5}$ алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл; де в арил- C_{0-4} алкільних або арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі алкільна група є необов'язково заміщеною однією або більше R_6 групами та циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або

більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₁₋₈алкіл або C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкіл, де в C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₈алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або C₃₋₆циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, де в C₃₋₆циклоалкіл-C₀₋₁алкільний групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

10 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I де, R_4 означає C_{3-8} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₁₋₈-алкіл, переважно C₃₋₈-алкіл.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкіл, переважно C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₁алкіл та більш переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R₆ групами, та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкіл, переважно C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, та більш переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R₆ групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену; та

кожний R₆ незалежно є C₁₋₈алкілом; та необов'язково дві R₆ групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи -C₂₋₅алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкіл, переважно C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, та більш переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₀₋₁алкіл, де будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл.

35 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-
C₁алкіл, переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₁алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним
однією або більше R₆ групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або
більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-
40 C₁алкіл, переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₁алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним
однією або більше R₆ групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або
більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену; та

кожний R₆ незалежно є C₁₋₈-алкілом; та необов'язково дві R₆ групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи -C₂₋₅алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільними групами.

В іншому втіленні винахіді стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл-C₁алкіл, переважно C₃₋₆циклоалкіл-C₁алкіл, більш переважно циклопропілметил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл, переважно C₃₋₆циклоалкіл та більш переважно цикlopентил, де будь-який циклоалкіл є 50 необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає C₃₋₁₀циклоалкіл, переважно C₃₋₆циклоалкіл та більш переважно цикlopентил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає арил-C₀₋₄алкіл, переважно арил-C₀₋₂алкіл та більш переважно фенол-C₀₋₂алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R₆ групами, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R₇ групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R₄ означає арил-С₀₋₄алкіл, переважно арил-С₀₋₂алкіл та більш переважно фенол-С₀₋₂алкіл, де будь-який алкіл є не обов'язково заміщеним однією або більше R₆ групами та будь-який арил є не обов'язково

заміщеним однією або більше R_7 групами; та

кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

5 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає арил- C_{0-4} алкіл, переважно арил- C_{0-2} алкіл та більш переважно феніл- C_{0-2} алкіл.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає арил- C_{1-2} алкіл, переважно феніл- C_{1-2} алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами.

10 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає арил- C_{1-2} алкіл, переважно феніл- C_{1-2} алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

15 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_4 означає арил, переважно феніл, де будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

20 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де кожний R_7 незалежно є C_{1-8} алкілом, галоген- C_{1-6} алкілом, галогеном, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, -CN, гідроксі- C_{0-6} алкілом, CO_2R_9 - C_{0-6} алкілом, арилом або гетероарилом; де арильні або гетероарильні групи в R_7 є необов'язково заміщеними однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

30 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де кожний R_7 незалежно є C_{1-8} алкілом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де кожний R_9 незалежно є H або C_{1-8} алкілом.

35 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$ або метилом; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та

40 R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та

45 будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$;

R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та

50 будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, переважно C_{3-8} алкілом.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та

60 $R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6

групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та $R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом.

5 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

10 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_3 є H; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно цикlopентил, де будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де R_3 є H; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно цикlopентил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

 $R_3 \in H$; та

20 R₄ означає C₁₋₈алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкіл або арил-C₀₋₄алкіл, переважно C₃₋₈алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₁алкіл або арил-C₀₋₂алкіл, де в C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкільних, арил-C₀₋₄алкільних, C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₁алкільних та арил-C₀₋₂алкільних групах будь-який алкіл є
необов'язково заміщеним однією або більше R₆ групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково
заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену, та
25 будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R₇ групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

 $R_3 \in H;$

30 R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами: та

кожний R₆ незалежно є C₁₋₈алкілом; та необов'язково дві R₆ групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи -C₂₋₅алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

 $R_3 \in H$; та

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, переважно C_{3-8} алкілом.

40 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$:

 $R_3 \in H$; та

R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно циклопентил, де будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; та R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно циклопентил.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

5 R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та

10 будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

15 R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами;

20 $R_5 \in H$; та

кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

25 $R_3 \in H$ або метилом, переважно H ;

R_4 означає C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

30 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

$R_3 \in H$ або метилом, переважно H ;

35 R_4 означає C_{3-8} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

40 R_4 означає C_{1-8} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

$R_3 \in H$ або метилом, переважно H ;

45 R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

50 $R_3 \in H$;

R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену;

55 $R_5 \in H$; та

кожний R_6 незалежно є C_{1-8} алкілом; та необов'язково дві R_6 групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи - C_{2-5} алкіленову- групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-8} алкільними групами.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$;

60 $R_3 \in H$ або метилом, переважно H ;

R_4 означає C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл, де циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$ або метилом; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$ або метилом; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл- C_1 алкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкіл, більш переважно циклопропілметил; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$ або метилом, переважно H ; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно циклопентил, де будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$ або метил; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл, більш переважно циклопентил; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де $n \in 1$; $R_3 \in H$; R_4 означає C_{3-10} циклоалкіл, переважно C_{3-6} циклоалкіл та більш переважно циклопентил; та $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) є 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містять будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) і (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I та $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є H або метилом і $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом та $R_c \in H$;

$n \in 1$;
 $R_3 \in H$; та
 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні, винахід стосується сполук формули I, де:

5 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (а), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I та $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in$

10 метилом та $R_c \in H$;
 $n \in 1$;
 $R_3 \in H$; та
 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

15 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

20 (ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) є 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними

25 групами;
 $n \in 1$;
 $R_3 \in H$;

R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

$R_5 \in H$.

35 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

40 де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

$n \in 1$;
 $R_3 \in H$;

R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

50 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (а) або (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in$

55 $R_b \in$ метилом та $R_c \in H$;
 $n \in 1$;
 $R_3 \in H$;

60 R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл,

C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та

5 будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (а), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або

10 C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є H або метилом і $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом та $R_c \in H$;

$n \in 1$;

15 $R_3 \in H$;

R_4 означає C_{1-8} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл або арил- C_{0-4} алкіл, переважно C_{3-8} алкіл, C_{3-10} иклоалкіл- C_{0-1} алкіл або арил- C_{0-2} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільних, арил- C_{0-4} алкільних, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкільних та арил- C_{0-2} алкільних групах будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами, будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним

20 одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-який арил є необов'язково заміщеним однією або більше R_7 групами; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну

25 групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією - NR_aR_b групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) є 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

35 $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкіл, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та переважно $R_4 \in C_{3-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

45 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією - NR_aR_b групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

50 $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та переважно $R_4 \in C_{3-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

60

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) або (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I та $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом і $R_c \in H$;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група \in необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та переважно $R_4 \in C_{3-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група \in необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (a), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I та $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом та $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом та $R_c \in H$;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, де в C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкільній групі циклоалкільна група \in необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та переважно $R_4 \in C_{3-8}$ алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де в C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкільній групі циклоалкільна група \in необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група \in необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група \in заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) \in 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{1-8}$ алкілом, переважно C_{3-8} алкілом; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група \in заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група \in 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

R_4 є C_{1-8} алкілом, переважно C_{3-8} алкілом; та

R_5 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

5 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) або (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I, і R_c є H або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є H або метилом і R_c є H, ще більш переважно R_a є H, R_b є H або метилом та R_c є H та особливо переважно R_a є H, R_b є метилом і R_c є H;

10 n є 1;

R_3 є H;

R_4 є C_{1-8} алкілом, переважно C_{3-8} алкілом; та

R_5 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

15 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (a), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і R_c є H або C_{1-4} алкіл, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є H або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є H або метилом і R_c є H, ще більш переважно R_a є H, R_b є H або метилом і R_c є H та особливо переважно R_a є H, R_b є метилом і R_c є H;

20 n є 1;

R_3 є H;

R_4 є C_{1-8} алкілом, переважно C_{3-8} алкілом; та

R_5 є H.

25 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

30 (i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

35 де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) є 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

n є 1;

R_3 є H;

40 R_4 є C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

R_5 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

45 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

50 n є 1;

R_3 є H;

55 R_4 є C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

R_5 є H.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

60 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (a) або (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і R_c

є Н або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є Н або метилом і R_c є Н, ще більш переважно R_a є Н, R_b є Н або метилом і R_c є Н та особливо переважно R_a є Н, R_b є метилом і R_c є Н;

5 $n \in 1$;
 $R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

10 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (а), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є Н або метилом та $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом і $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом і $R_c \in H$;

$n \in 1$;

20 $R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_{0-4} алкілом, переважно C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, та більш переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілом, де будь-який алкіл є необов'язково заміщеним однією або більше R_6 групами та будь-який циклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену; та

25 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

(ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

35 де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) є 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

$n \in 1$;

40 $R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_1 алкілом, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкілом, більш переважно циклопропілметилом; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

50 $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_1 алкілом, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкілом, більш переважно циклопропілметилом; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з (а) або (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно є Н або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є Н або метилом і $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом і $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ є

метилом і $R_c \in H$;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_1 алкілом, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкілом, циклопропілметилом; і

5 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (а), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом і $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом і $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом і $R_c \in H$;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

15 $R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкіл- C_1 алкілом, переважно C_{3-6} циклоалкіл- C_1 алкілом, більш переважно циклопропілметилом; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

20 R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:

(i) гетероциклічної групи, яка містить 2 атоми N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; та

25 (ii) гетероциклічної групи, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами;

де згадані гетероциклічні групи (i) і (ii) \in 4-7-членними моноциклічними групами, 7-8-членними містковими біциклічними групами або 8-12-членними конденсованими біциклічними групами;

30 $n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкілом, переважно C_{3-6} циклоалкілом та більш переважно – цикlopентилом; та

$R_5 \in H$.

35 В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 атом N та не містить будь-який інший гетероатом, де згадана гетероциклічна група є заміщеною однією $-NR_aR_b$ групою та необов'язково заміщеною однією або більше C_{1-4} алкільними групами; де згадана гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою, 7-8-членною містковою біциклічною групою або 8-12-членною конденсованою біциклічною групою;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкілом, переважно C_{3-6} циклоалкілом і більш переважно – цикlopентилом; та

45 $R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибраних з (а) і (b), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно $\in H$ або метилом і $R_c \in H$, ще більш переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ або метилом і $R_c \in H$ та особливо переважно $R_a \in H$, $R_b \in H$ метилом і $R_c \in H$;

$n \in 1$;

$R_3 \in H$;

55 $R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкілом, переважно C_{3-6} циклоалкілом і більш переважно – цикlopентилом; та

$R_5 \in H$.

В іншому втіленні винахід стосується сполук формули I, де:

R_1 і R_2 утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, формули (а), де R_a і R_b мають описані вище значення для сполук формули I і $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c

60 C_{1-4} алкілом, переважно R_a , R_b і R_c незалежно $\in H$ або C_{1-4} алкілом, більш переважно R_a , R_b і R_c

незалежно є Н або метилом, ще більш переважно R_a і R_b незалежно є Н або метилом і R_c є Н, ще більш переважно R_a є Н, R_b є Н або метилом і R_c є Н та особливо переважно R_a є Н, R_b є метилом і R_c є Н;

$n \in 1$;

5 $R_3 \in H$;

$R_4 \in C_{3-10}$ циклоалкілом, переважно C_{3-6} циклоалкілом та більш переважно – цикlopентилом; і $R_5 \in H$.

Більш того, представлений винахід включає всі можливі комбінації окремих та переважних втілень, описаних вище.

10 В додатковому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, вибраної з переліку сполук прикладів 1a-6j.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, вибраної з:

4-((циклопропілметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-((2-адамантиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

15 4-(((2,2-діетилциклопропіл)метиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-((циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((пентиламіно)метил)піримідин-2-аміну;

4-((циклопентил(метил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

20 4-((ізобутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-((циклопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-((трет-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-((ізопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((2,2,2-трифлуоретиламіно)метил)піримідин-2-аміну;

25 4-(((1R, 2R, 4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

(S)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну; та

(R)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну;

або її солі.

30 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((циклопропілметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((2-адамантиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

35 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-(((2,2-діетилциклопропіл)метиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

40 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((пентиламіно)метил)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((циклопентил(метил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

45 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((ізобутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((циклопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

50 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((трет-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-((ізопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((2,2,2-трифлуоретиламіно)метил)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

55 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є 4-(((1R, 2R, 4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

60 В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є (S)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В наступному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, яка є (R)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном; або його сіллю.

В додатковому втіленні, винахід стосується сполук відповідно до формули I, які забезпечують більш ніж 50 % інгібування активності рецептору H_4 при 10 мкМ, більш переважно при 1 мкМ та ще більш переважно при 0,1 мкМ, в дослідженні рецептору H_4 , такому як той, що описаний в прикладі 7 або 8.

Сполуки представленого винахіду містять один або більше основних нітрогенів та, таким чином, можуть утворювати солі з органічними або неорганічними кислотами. Приклади таких солей включають: солі з неорганічними кислотами, такими як гідрогенхлоридна кислота, гідрогенбромідна кислота, гідрогенйодидна кислота, нітратна кислота, хлорна кислота, сульфатна кислота або фосфатна кислота; та солі з органічними кислотами, такими як метансульфонова кислота, трифлуорметансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, фумарола кислота, щавелева кислота, оцтова кислота, малеїнова кислота, аскорбінова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, маленова кислота, гліколева кислота, бурштинова кислота та пропіонова кислота, та інші. Сполуки представленого винахіду можуть включати один або більше протонів та, таким чином, вони також можуть утворювати солі з основами, які також є частиною представленого винаходу. Приклади таких солей включають: солі з неорганічними катіонами, такими як натрію, калію, кальцію, магнію, літію, алюмінію, цинку, тощо; та солі, утворені фармацевтично прийнятними амінами, такими як аммоній, алкіламіни, гідроксyalкіламіни, лизин, аргінін, N-метилглюкамін, про каїн, тощо.

Не існує ніяких обмежень щодо типу солі, який можуть застосовувати за умови, що вони є фармацевтично прийнятними при застосуванні з метою лікування. Термін фармацевтично прийнятна сіль стосується тих солей, які, відповідно до медичних показань, є придатними до застосування в контакт з тканинами людей та інших ссавців без зайвої токсичності, подразнень, алергічної реакції, тощо. Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими з рівня техніки.

Солі сполуки формули I можуть одержувати під час кінцевого виділення та очищення сполук винахіду або можуть одержувати обробкою сполуки формули I достатньою кількістю бажаної кислоти (або основи), одержуючи сіль традиційним способом. Солі сполука формули I можуть перетворювати в інші солі сполуки формули I шляхом іонного обміну, використовуючи іонно-обмінні смоли.

Сполуки формули I та їх солі можуть відрізнятися за деякими фізичними властивостями, але вони є еквівалентними для цілей представленого винаходу. Межі винаходу включають всі солі сполуки формули I.

Сполуки представленого винахіду можуть утворювати комплекси з розчинниками, в яких реагують або з яких осаджуються, або кристалізуються. Дані комплекси є відомими як сольвати. Як використано в даному документі, термін сольват стосується комплексів змінної стехіометрії, утворених розчиною речовиною (сполукою формули I або її сіллю) та розчинником. Приклади розчинників включають фармацевтично прийнятні розчинники, такі як вода, етанол, тощо. Комплекс з водою відомий як гідрат. Межі винаходу включають сольвати сполук винахіду (або їх солей), включаючи гідрати.

Сполука формули I може існувати в різних фізичних формах, тобто аморфній та кристалічних формах. Більш того, сполуки винахіду можуть мати здатність кристалізуватися в більше ніж одній формі, характеристика яких відома як поліморфізм. Поліморфи можуть відрізнятися різними фізичними властивостями, добре відомими з рівня техніки, такими як рентгенівською дифрактограмою, температурою плавлення або розчинністю. Межі винаходу включають всі фізичні форми сполуки формули I, в тому числі всі їх поліморфні форми ("поліморфи").

Деякі зі сполук представленого винахіду можуть існувати як окремі оптичні ізомери та/або окремі діастереоізомери. Діастереоізомери можуть бути розділеними, використовуючи традиційні методики, такі як хроматографія або фракційна кристалізація. Оптичні ізомери можуть бути розділеними, використовуючи традиційні методики розділення оптичних ізомерів, одержуючи оптично чисті ізомери. Дане розділення можуть виконувати на будь-якій хіральной проміжній сполуці синтезу або на продуктах формули I. Оптично чисті ізомери, крім того, можуть одержувати індивідуально, використовуючи енантіоспецифічний синтез. Представлений винахід охоплює всі індивідуальні ізомери, а також їх суміші (наприклад, рацемічні суміші або суміші діастереомерів), або одержані шляхом синтезу, або шляхом їх фізичного змішування.

Представлений винахід, крі того, охоплює всі немічені та ізотопно мічені форми сполуки формули I.

Сполуку формули I можуть одержувати наступними способами, описаними нижче. Як буде

очевидно для кваліфікованого фахівця в даній галузі з рівня техніки, конкретний спосіб, використаний для одержання наданої сполуки може змінюватися в залежності від його хімічної структури. Більш того, в деяких із способів, описаних нижче, може бути необхідним або

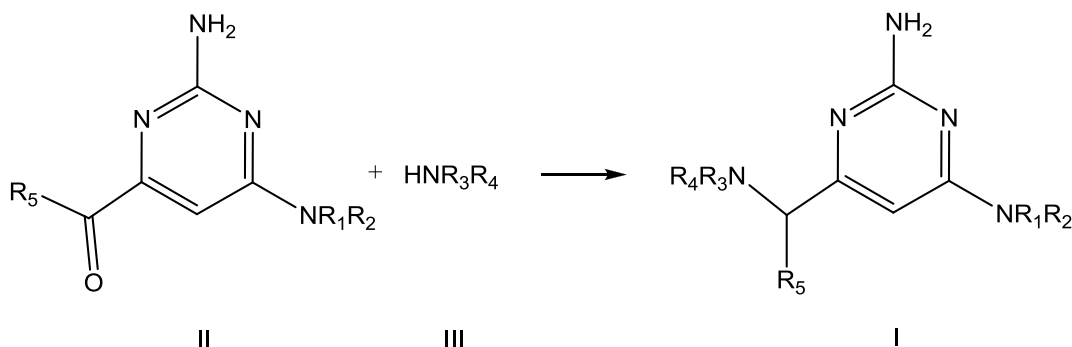
5

рекомендованим захист реакційноздатних або лабільних груп, використовуючи традиційні захисні групи. Як природа даних захисних груп так і методики їх введення або видалення є добре відомими з рівня техніки (дивись, наприклад, Greene T.W. and Wuts P.G.M, "Protective

10

Групами in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999). Якщо не вказано інше, в способах, описаних нижче, значення різних замісників є значеннями, описаними вище відповідно до сполуки формули I.

Загалом, сполуки формули I, де n є 1, можуть одержувати шляхом реакції сполуки формули II зі сполукою формули III, як показано на наступній схемі:



15

де R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ мають описані вище значення відповідно до сполуки формули I.

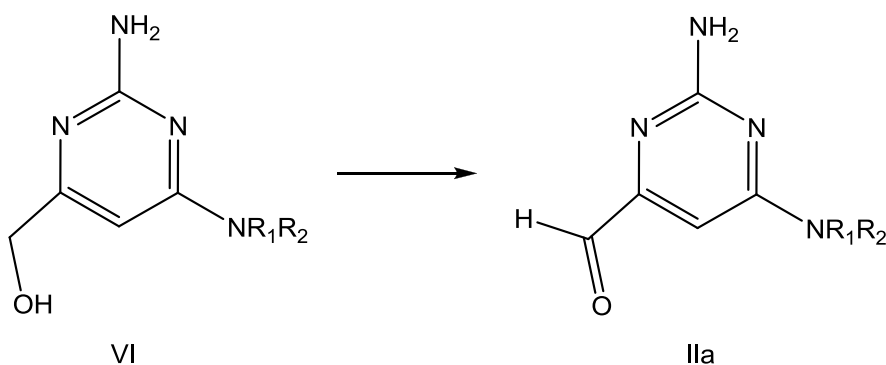
Реакцію між сполукою формули II та III можуть виконувати, використовуючи прийнятний відновлюючий агент, такий як ціаноборгідрид натрію, та переважно триацетоксиборгідрид натрію, необов'язково в присутності кислотного каталізатору, такого як оцтова кислота, та в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, метанол або толуол, переважно дихлорметан, при прийнятній температурі, зазвичай при кімнатній температурі. Інші прийнятні відновлюючі агенти включають фенілсілан, в присутності каталізатору, такого як дихлорид дибутилолова, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, або газоподібний водень в присутності паладієвого каталізатору.

20

Сполука формули III є комерційно доступною або може бути одержана за методиками, описаними в літературі.

25

Сполука формули II, де n є 1 та R₅ є гідрогеном (тобто сполуки формули IIa) можуть бути одержаними шляхом окиснення сполуки формули VI, як показано на наступній схемі:



30

де R₁ і R₂ мають значення, описані в формулі I.

Реакція відбувається шляхом реагування первинного спирту VI з окиснюючим агентом, таким як оксалілхлорид/диметилсульфоксид в дихлорметані та в присутності триетиламіну (окиснення за Сверном), оксид марганцю в дихлорметані або тетрагідрофурані або, переважно, комплекс триоксиду сульфуру з піридином в диметилсульфоксиді або суміші диметилсульфоксид-дихлорметан в присутності органічної основи, такої як триетиламін, при прийнятній температурі, зазвичай при кімнатній температурі.

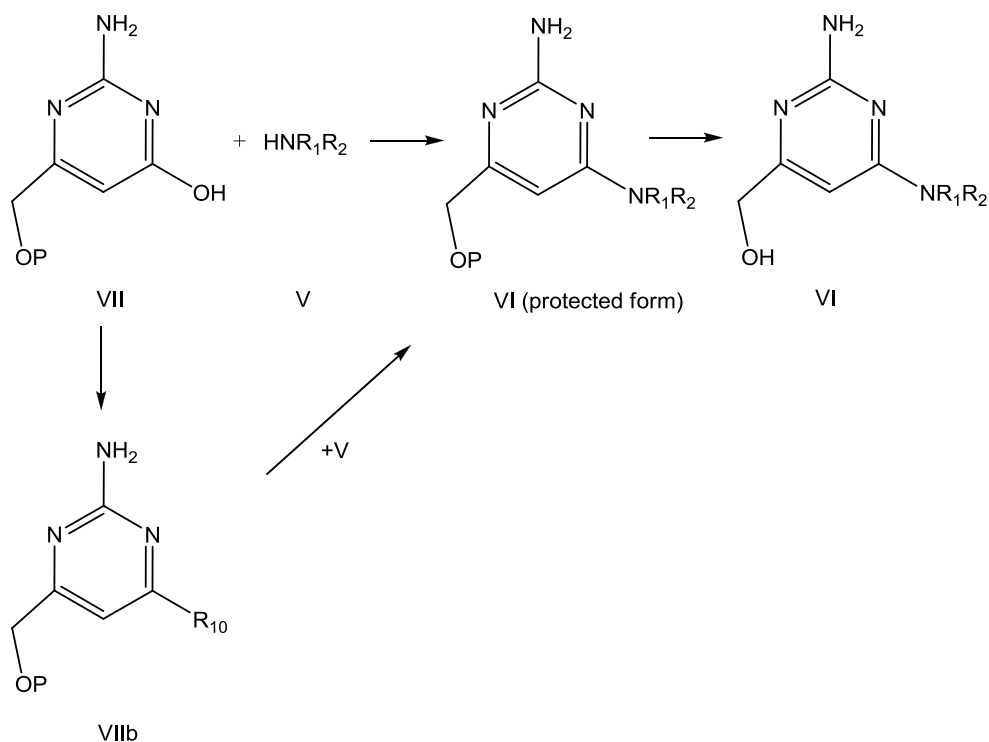
35

Амінозамісники сполуки формули II і VI можуть бути захищеними з метою попередження утворення побічних продуктів, якщо необхідно. Використовувати можуть будь-яку прийнятну аміно-захисну групу, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна (Boc) група. Наступна стадія

40

зняття захисту може бути необхідною, якщо амінозамісники сполуки формули II та/або VI захищені, яку виконують за стандартних умов. Коли захисною групою є Вос, зняття захисту можуть проводити шляхом додавання розчину сильної кислоти, такої як HCl, в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, діетиловий етер або метанол, або трифлуороцтова кислота в дихлорметані.

Сполуку формули VI можуть одержувати реакцією сполуки формули VII або VIIb зі сполукою формули V, як показано на наступній схемі:



де R_1 і R_2 мають описані вище значення відповідно до сполуки формули I, R_{10} є групою, що відщеплюється, такою як галоген (переважно хлор), мезилат, тозилат або трифлат, та P є захисною групою.

Реакцію між сполукою формули VII і V можуть виконувати, використовуючи конденсуючий агент, такий як, наприклад PyBOP (бензотриазол-1-ілокситрипіролідифосфонію гексафторфосфат) в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, дихлорметан, N, N-диметилформамід, ацетонітрил або їх суміш, переважно в ацетонітрилі або суміші ацетонітрил/діоксан, в присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, диметиланілін, діетиланілін, триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), переважно триетиламіну. Реакцію можуть виконувати при температурі, що знаходиться в межах між кімнатною температурою та температурою кипіння, переважно при нагріванні.

Альтернативно, сполуку формули VI можуть одержувати реакцією сполуки формули V з реакційно здатною похідною сполуки формули VII (тобто, сполука VIIb), одержанною шляхом перетворення гідроксигрупи, присутній в сполуці формули VII, в групу, що відщеплюється, таку як галоген, мезилат, тозилат або трифлат.

Група -OH зі сполуки формули VII може бути перетворена в групу, що відщеплюється, таку як галоген, переважно хлор, реакцією з галогенуючим агентом, таким як POCl_3 , необов'язково в присутності а прийнятного розчинника, необов'язково в присутності основи, такої як тетраетиламонію хлорид, діізопропілетиламін або діетиланілін, серед інших; або з $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ або суміші N, N-диметилформамід/оксалилхлорид в присутності прийнятного розчинника, такого як 1,4-діоксан або 1,2-дихлоретан. Реакцію виконують при нагріванні, переважно при температурі, що знаходиться в межах між 50°C та 100°C , переважно при 70°C . Гідроксигрупа сполуки формули VII може бути перетворена в трифлатну групу реакцією з трифлуорметансуотфоновим ангідридом в присутності піридину. Гідроксигрупа сполуки формули VII може бути перетворена в тозилатну або мезилатну групу реакцією з п-толуолсульфонілхлоридом або метансульфонілхлоридом в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан в присутності основи, такої як триетиламін або піридин.

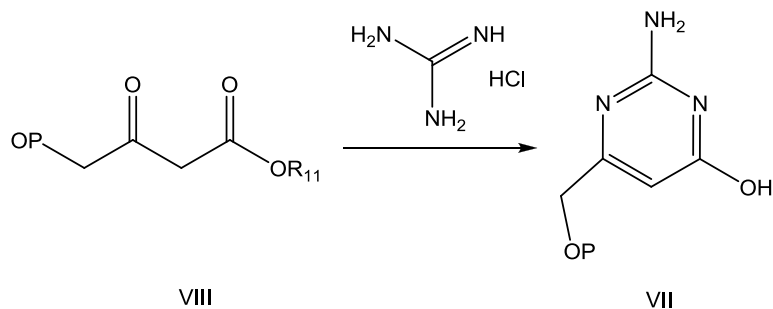
Реакційноздатна похідна сполуки формули VII, одержана таким чином (VIIb), далі може піддаватися реакції зі сполукою формули V, щоб одержати сполуку формули VI. Реакцію виконують в прийнятному розчиннику, такому як етанол, метанол, бутанол, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, тетрагідрофуран, ацетонітрил або толуол, в присутності основи, включаючи органічні аміни, такі як триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, диметиланілін та діетиланілін, серед інших, та при нагріванні, переважно при температурі, що знаходиться в межах між 50 та 140°C. Нагрівання може бути термічним або шляхом мікрохвильового опромінення потужністю, що дозволяє досягти температуру, згадану вище.

Загалом, до проведення реакції між сполукою формули VII та V, або VIIb та V, амінозамісники сполуки формули V захищають з метою попередити утворення побічних продуктів. Подібно, аміногрупа сполуки формули VII та VIIb також може бути захищеною, якщо це необхідно. Використаною може бути будь-яка прийнятна аміно-захисна група, така як, наприклад трет-бутоксикарбонільна (Boc) група. Наступна стадія зняття захисту може бути необхідною, якщо амінозамісники сполуки формули VII та/або VIIb та/або V є захищеними, її виконують за стандартних умов. Коли захисною групою є Boc, зняття захисту можуть проводити прямо з сирим продуктом, одержаним шляхом додавання сильної кислоти, такої як HCl в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, діетиловий етер або метанол, або трифлуороцтова кислота в дихлорметані.

Первинний спирт у вихідних речовинах VII та VIIb також є захищеним в прийнятній формі для проведення реакції зі сполукою V. Використаною може бути будь-яка прийнятна спиртово-захисна, така як наприклад, бензильна група. Наступну стадію зняття захисту виконують за стандартних умов.

Сполука формули V є комерційно доступною або може бути одержаною за методиками, описаними в літературі.

Сполуку формули VII можуть одержувати реакцією сполуки формули VIII з джерелом гуанідину, переважно гуанідин гідрохлоридом, як показано на наступній схемі:

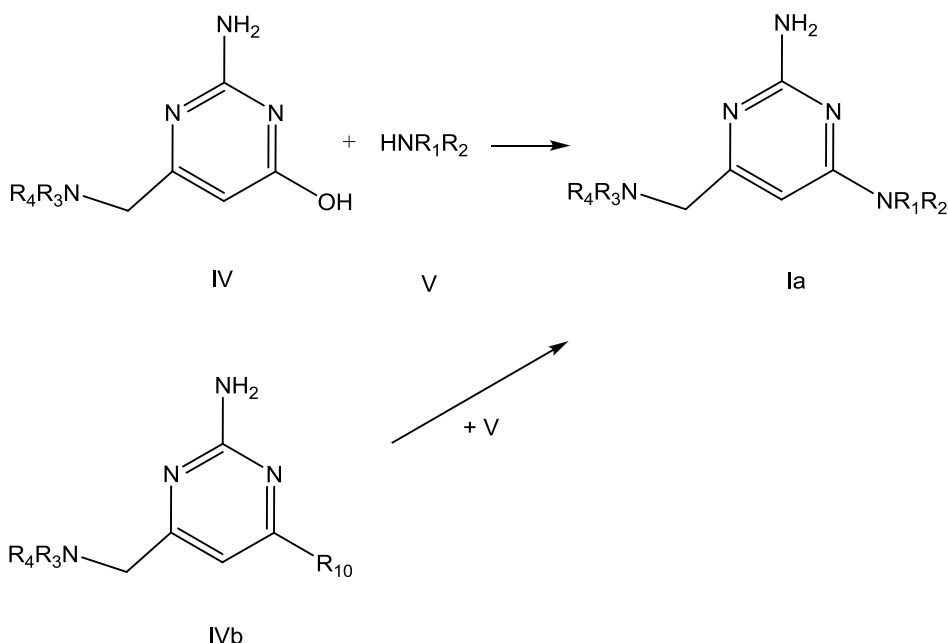


де R₁₁ є метилом або етилом.

Реакція відбувається в присутності основи, такої як карбонат калію, трет-бутоксид натрію або етоксид натрію, та переважно метоксиду натрію, в прийнятному розчиннику, переважно етанолі. Реакцію можуть виконувати при нагріванні при прийнятній температурі зазвичай в діапазоні між кімнатною температурою та температурою кипіння, переважно при температурі кипіння.

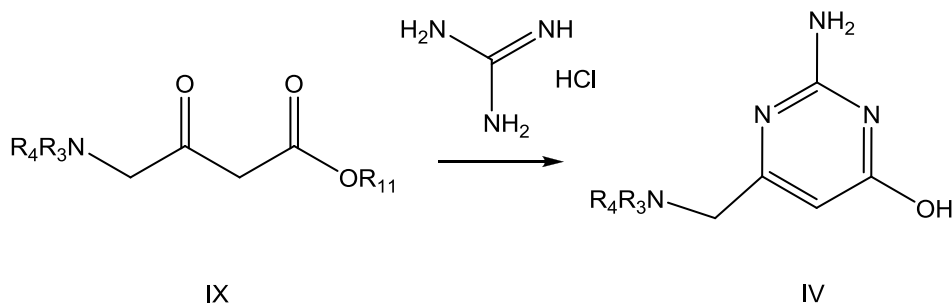
Сполука формули VIII є комерційно доступною або може бути легко одержана з комерційно доступних сполук за відомими способами.

Альтернативно, сполука формули I, де n є 1 та R₅ є гідрогеном (тобто сполуки формули Ia) можуть одержувати зі сполуки формули IV або її реакційно здатної похідної (IVb) реакцією зі сполукою формули V за подібних до тих умов, що описані для перетворення VII та VIIb в VI, як показано на наступній схемі:



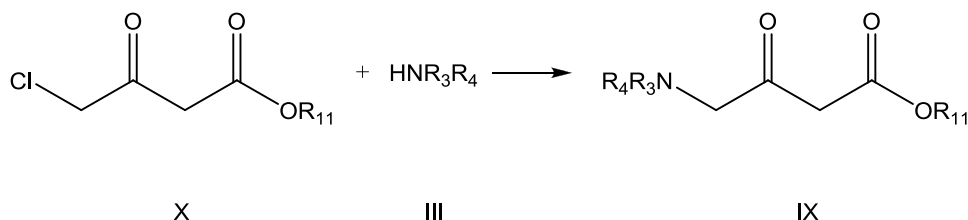
де R₁, R₂, R₃ і R₄ мають описані вище значення у відповідності до сполуки формули I, та R₁₀ є групою, що відщеплюється, такою як галоген (переважно хлор), мезитат, тозилат або трифлат.

Сполуку формули IV можуть одержувати реакцією сполуки формули IX з джерелом гуанідину, таким як гуанідину гідрохлорид, за подібних до описаних раніше умов для одержання сполуки формули VII, як показано на наступній схемі:



де R₃ і R₄ мають значення, описані в формулі I, і R₁₁ є метилом або етилом.

Сполуку формули IX можуть одержувати реакцією сполуки формули X з надлишком сполуки формули III в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан, як показано на наступній схемі:

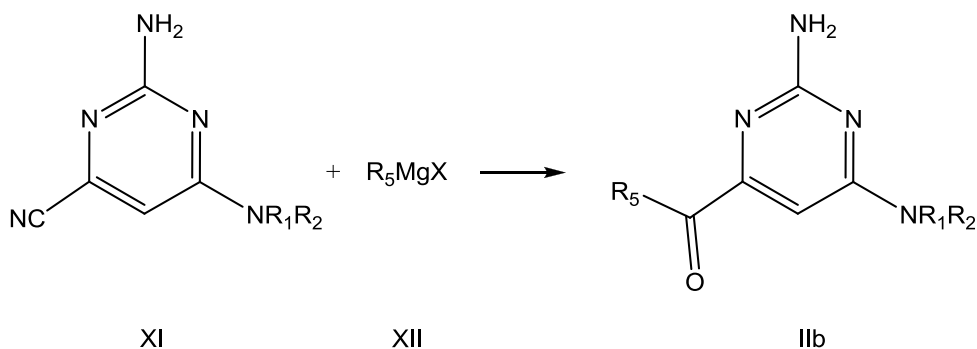


де R₃ і R₄ мають значення, описані в формулі I, та R₁₁ є метилом або етилом.

Сполука формули X є комерційно доступною або може бути легко одержана з комерційно доступних сполук за відомими способами.

Сполуку формули IVb можуть одержувати зі сполуки формули IV перетворенням -ОН групи в групу, що відщеплюється, наступними методиками, описаними вище для перетворення VII в VIIb.

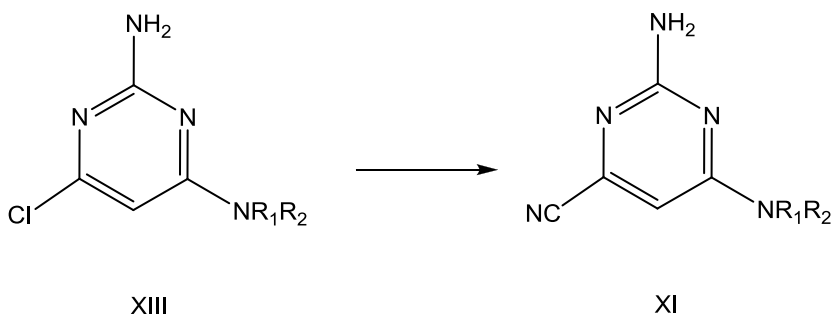
Альтернативно, сполуку формули II, де n є 1 та R₅ є алкілом (тобто сполуки формули IIb) можуть одержувати реакцією між сполуками формули XI і XII, як показано на наступній схемі:



де R_1 і R_2 мають значення, описані в формулі I, R_5 є алкілом, та X є галогеном, переважно йодом або бромом (дивись Heterocycles 2007, 71, 5, 1107).

5 Реакцію можуть проводити в прийнятному розчиннику, такому як діетиловий етер або тетрагідрофуран, при прийнятній температурі, переважно при кімнатній температурі.

Сполуку формули XI можуть одержувати реакцією сполуки формули XIII з джерелом ціаніду, таким як $\text{Zn}(\text{CN})_2$, як показано на наступній схемі:



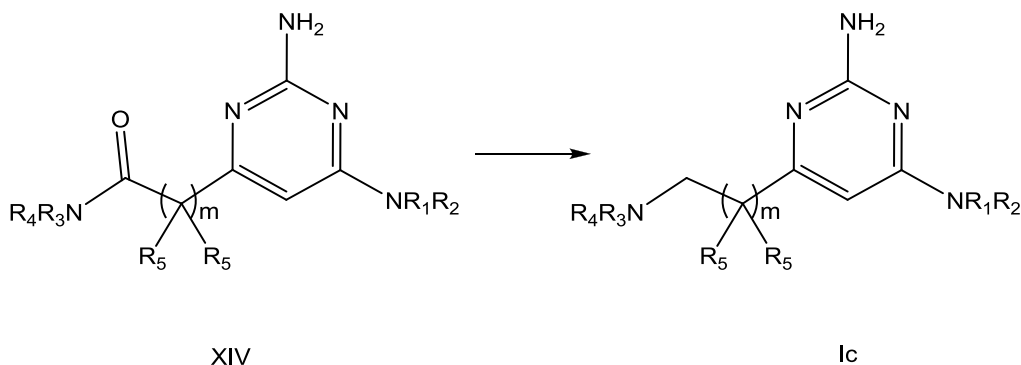
де R_1 і R_2 мають значення, описані в формулі I (дивись Heterocycles 2007, 71, 5, 1107).

15 Перетворення сполуки формули XIII в сполуку формули XI можуть виконувати шляхом реагування XIII з джерелом ціаніду, таким як ціанід цинку в присутності паладієвого каталізатору, такого як тетра(трифенілфосфін)паладію(0) в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, толуол та переважно в диметилформаміді або N-метилпіролідоні та при нагріванні, переважно при 100°C.

20 Альтернативно, сполуки формули IIb, де R_5 є метилом, легко можуть одержувати реакцією сполуки формули XIII з трибутил(1-етоксивініл)оловом в присутності паладієвого каталізатору, такого як тетра(трифенілфосфін)паладію(0), в присутності основи, такої як карбонат калію, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, толуол, диметилформамід або диметилацетамід, та при нагріванні (дивись Tetrahedron 1997, 53, 6, 2291).

Сполука формули XII є комерційно доступною або може бути легко одержана з комерційно доступних сполук за відомими способами.

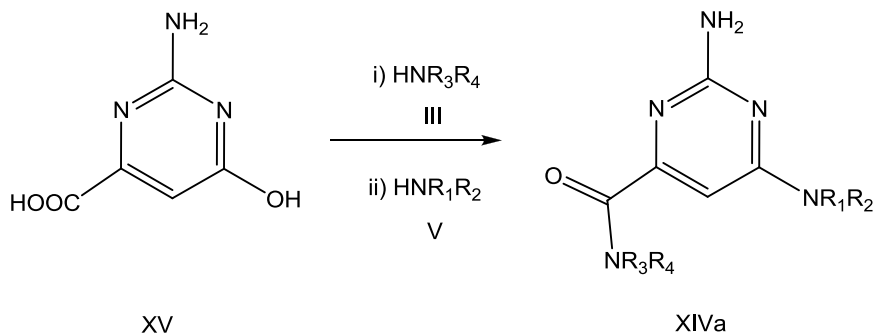
25 Інші сполуки формули I (тобто сполук формули Ic, які відповідають сполукам формули I, де або $n=1$ і R_5 є H, або $n=2$ і $(\text{CR}_5\text{R}_5)_2$ означає $-(\text{CH}_2)-(\text{CR}_5\text{R}_5)-$) можуть одержувати зі сполуки формули XIV, як показано нижче:



де R_1, R_2, R_3, R_4 і R_5 мають значення, описані в формулі I, та $m \in 0$ або 1.

Реакція відбувається в присутності відновлюючого агента, такого як літій алюмогідрид або боран, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при прийнятній температурі, що знаходиться в межах між кімнатною температурою та температурою кипіння.

- 5 Сполуки формули XIV, де $m \in 0$ (тобто сполуки XIVa) можуть одержувати реакцією сполуки формули XV зі сполуками формули III та V, як показано на наступній схемі:

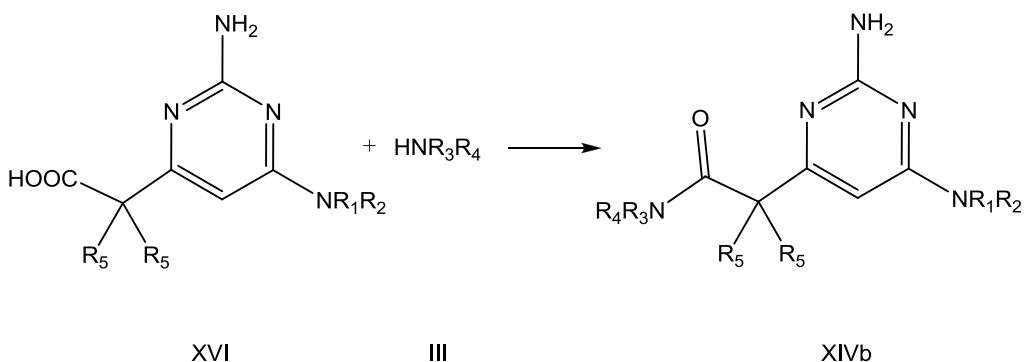


- 10 де R_1, R_2, R_3 і R_4 мають значення, описані в формулі I.

Реакція може відбуватися при додаванні аміної сполуки III та конденсуючого агента, такого як, наприклад РубОР (бензотриазол-1-іл-окситрипіролідінофосфонію гексафлуорфосфат) або НВТУ (О-бензотриазол-1-іл-N, N,N',N',-тетраметилуронію гексафлуорфосфат), в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, дихлорметан, N, N-диметилформамід або ацетонітрил, в присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, диметиланілін, діетиланілін, триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), з наступною другою стадією конденсації між проміжною сполукою, одержаною таким чином, та аміною сполукою V, використовуючи конденсуючий агент, такий як РубОР за умов конденсації, описаних вище для реакції між III та XV. Альтернативно, коли РубОР використовують як конденсуючий агент, реакція може відбуватися в "одній ємності, без виділення", виконуючи другу стадію конденсації без виділення проміжного продукту реакції між XV та III. Реакція відбувається при температурі, що знаходиться в межах між кімнатною температурою та температурою кипіння, переважно при кімнатній температурі протягом першої стадії конденсації та переважно при нагріванні протягом другої стадії конденсації.

- 25 Сполука формули XV є комерційно доступною.

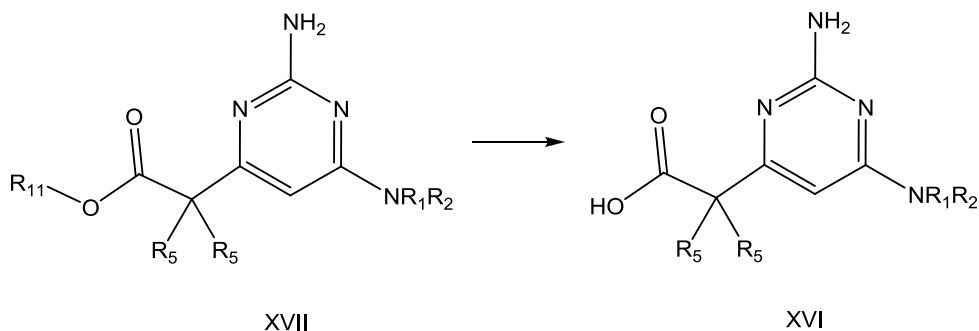
Сполуки формули XIV, де $m \in 1$ (тобто сполуки XIVb), можуть одержувати реакцією сполуки формули XVI зі сполукою формули III як показано на наступній схемі:



- 30 де R_1, R_2, R_3, R_4 і R_5 мають значення, описані в загальній формулі I.

Реакцію між сполукою формули XVI та III можуть виконувати, використовуючи конденсуючий агент, такий як наприклад НВТУ (О-бензотриазол-1-іл-N, N,N',N',-тетраметилуронію гексафлуорфосфат) або РубОР (бензотриазол-1-ілокситрипіролідінофосфонію гексафлуорфосфат) в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, дихлорметан, ацетонітрил, переважно в N, N-диметилформаміді, в присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, диметиланілін, діетиланілін, триетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), переважно триетиламін. Реакцію можуть проводити при температурі, що знаходиться в межах між кімнатною температурою та температурою кипіння, переважно при кімнатній температурі.

Сполуку формули XVI можуть одержувати гідролізом естерної сполуки формули XVII за стандартних основних умов, як показано на наступній схемі:

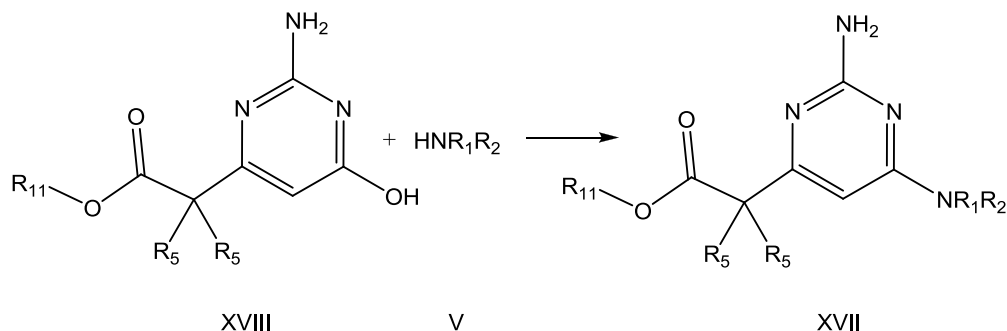


5

де R_1 , R_2 і R_5 мають значення, описані в формулі I, і R_{11} є метилом або етилом.

Сполуку формули XVII можуть одержувати реакцією сполуки формули XVIII зі сполукою формули V за умов подібних до тих, що описані раніше для реакції між сполуками формули VII та V, як показано на наступній схемі:

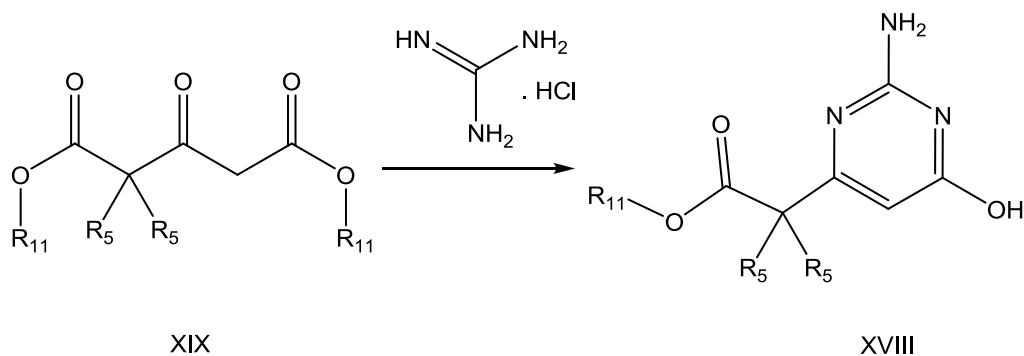
10



де R_1 , R_2 і R_5 мають значення, описані в формулі I, та R_{11} є метилом або етилом.

15

Реакція сполуки формули XIX з джерелом гуанідину, таким як гуанідин гідро хлорид, за умов подібних до тих, що описані раніше для одержання сполуки формули VII і IV, призводить до утворення сполук формули XVIII, як показано нижче:



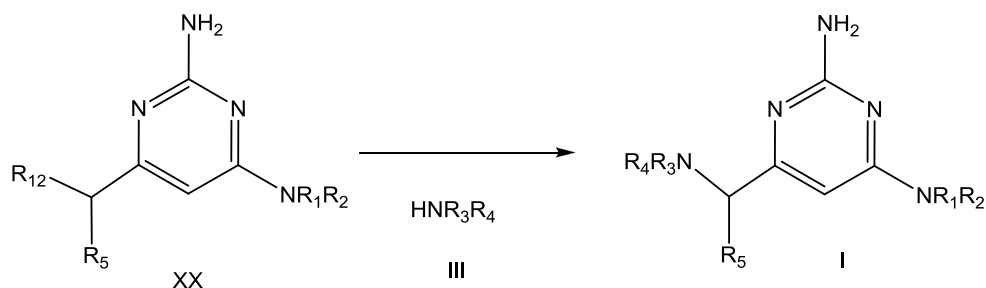
20

де R_5 має значення, описані в формулі I і R_{11} є метилом або етилом.

Сполука формули XIX є комерційно доступною або може бути легко одержана з комерційно доступних сполук за відомими способами.

Альтернативно, сполуки формули I, де $n \in 1$, можуть одержувати реакцією сполуки формули XX зі сполукою формули III, як показано на наступній схемі:

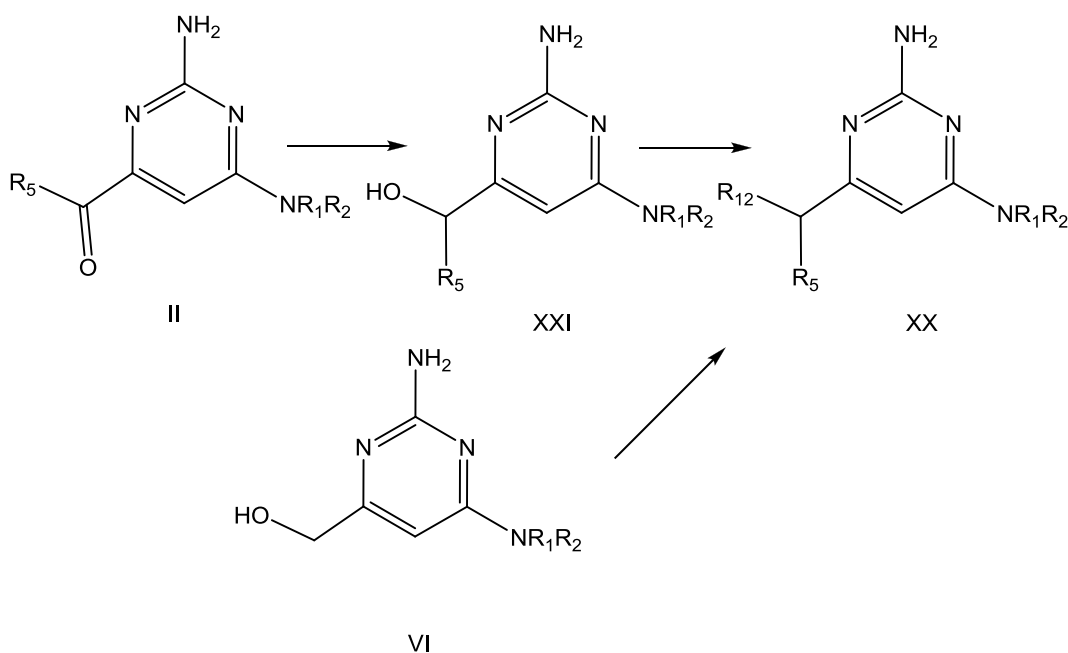
25



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 мають описані вище значення відповідно до сполуки формули I і R_{12} є групою, що відщеплюється, такою як галоген, мезилат, тозилат або трифлат.

5 Реакцію заміщення між сполукою формули XX та III можуть виконувати в присутності прийнятної основи та розчинника. Основа може бути внадлишку до III або, альтернативно, об'ємний третинний амін, такий як діізопропілетиламін або диметиланілін, серед інших. Як прийнятний розчинник можуть використовувати ацетонітрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран або діоксан, серед інших. Реакцію можуть виконувати при температура, що
10 знаходиться в межах між кімнатною температурою та 100°C , під тиском або без.

Сполуку формули XX, де R_5 є C_{1-8} алкілом, можуть одержувати відновленням кетону II (де R_5 є C_{1-8} алкілом), одержуючи сполуку XXI (де R_5 є C_{1-8} алкілом) з наступним перетворенням -ОН групи сполуки формули XXI в групу, що відщеплюється, R_{12} . Подібно, сполуку формули XX, де R_5 є H, можуть одержувати перетворенням -ОН групи сполуки формули VI в групу, що
15 відщеплюється R_{12} , як показано на наступній схемі:



де R_1 , R_2 і R_5 мають описані вище значення відповідно до сполуки формули I та R_{12} є групою, що відщеплюється, такою як галоген, мезилат, тозилат або трифлат.

20 Реакцію відновлення II з одержанням XXI можуть виконувати, використовуючи прийнятний відновлюючий агент, такий як натрію боргідрид, літію алюмогідрид, селектрид або боран, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при прийнятній температурі, що знаходиться в межах між кімнатною температурою та температурою кипіння.

25 Групу -ОН в сполуці XXI або VI можуть перетворювати в групу, що відщеплюється, таку як галоген, переважно хлор, реакцією з галогенуючим агентом, таким як тіонілхлорид, в присутності прийнятного розчинника, такого як тетрагідрофуран або дихлорметан, необов'язково в присутності основи, такої як піридин; -ОН групу в сполуці XXI або VI можуть перетворювати в трифлатну групу реакцією з трифлуорметансульфоновим ангідридом в
30 присутності піридину або можуть перетворювати в тозилатну або мезилатну групу реакцією з п-толуолсульфонілхлоридом або метансульфонілхлоридом в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності основи, такої як триетиламін або піридин.

Більш того, конкретні сполуки за представленим винаходом також можуть одержувати, виходячи з інших сполук формули I шляхом відповідних реакцій перетворень функціональних груп, в одну або декілька стадій, використовуючи добре-відомі реакції органічної хімії за стандартних експериментальних умов.

Загалом, перед проведенням будь-якої зі згаданих вище стадій реакції, де присутня аміногрупа (NH_2) та/або аміногрупа в NR_1R_2 , може бути рекомендованим захист згаданих груп прийнятною захисною групою, переважно а трет-бутоксикарбонільною (Boc) групою. Якщо використовують Boc, зняття захисту можуть проводити прямо на одержаному сирому продукті, додаючи розчин сильної кислоти, такої як HCl , в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, діетиловий етер або метанол, або трифлуороцтова кислота в дихлорметані.

Як згадувалося раніше, сполуки за представленим винаходом демонструють ефективну антагоністичну активність до гістамінового H_4 рецептору. Тому, очікується, що сполуки за винаходом будуть корисними для лікування або попередження захворювань, опосередкованих H_4 рецептором у ссавців, включаючи людей.

Захворювання, опосередковані H_4 рецептором, які можуть лікуватися або попереджуватися сполуками за представленим винаходом, включають, серед інших, алергічні, імунологічні або запальні захворювання, болю або раку.

Приклади алергічних, імунологічних або запальних захворювань, які можуть лікуватися або попереджуватися сполуками за представленим винаходом, включають без обмеження: респіраторні захворювання, такі як астма, алергічний риніт та хронічне обструктивне легеневе захворювання (ХОЛЗ); захворювання очей, такі як алергічний ринокон'юнктивіт, сухе око та катаракта; захворювання шкіри, такі як екзема, дерматит (наприклад, atopічний дерматит), псоріаз, кропив'янка, пухирчатка, герпетиформний дерматит, шкірний васкуліт та свербіж; запальне захворювання кишечника, таке як виразковий коліт та хвороба Крона; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, шкірний вовчак, системний червоний вовчак, та системний васкуліт, такий як алергічний васкуліт та вузликовий періартеріїт; та відторгнення трансплантату.

Приклади больових станів, які можуть лікуватися або попереджуватися сполуками за представленим винаходом, включають, серед інших, запальний біль, запальну гіпералгезію, гіпералгезію, післяопераційний біль, мігрень, раковий біль, вісцеральний біль, остеоартринний біль та невропатичний біль.

В переважному втіленні сполуки за винаходом застосовують для лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання. В більш переважному втіленні сполуки за винаходом застосовують для лікування або попередження алергічного, імунологічного або запального захворювання, вибраного з респіраторного захворювання, захворювання очей, захворювання шкіри, запального захворювання кишечника, аутоімунне захворювання та відторгнення трансплантату. В ще більш переважному втіленні алергічне, імунологічне або запальне захворювання вибирають з астми, алергічного риніту, хронічного обструктивного легеневого захворювання (ХОЛЗ), алергічного ринокон'юнктивіту, сухого ока, катаракти, екземи, дерматиту (наприклад, atopічного дерматиту), псоріазу, кропив'янки, пухирчатки, герпетиформного дерматиту, шкірного васкуліту, свербіжу, виразкового коліту, Хвороби Крона, ревматоїдного артрити, розсіяного склерозу, шкірного вовчаку, системного червоного вовчаку, системного васкуліту та відторгнення трансплантату.

В іншому переважному втіленні сполуки за винаходом застосовують для лікування або попередження болю, переважно запального болю, запальної гіпералгезії, гіпералгезії, післяопераційного болю, мігрені, ракового болю, вісцерального болю, остеоартритного болю або невропатичного болю.

Дослідження для визначення здатності сполуки взаємодіяти з гістаміновим H_4 рецептором добре відомі з рівня техніки. Наприклад, один може використовувати дослідження зв'язування H_4 рецептору, як те, що пояснюється в деталях в прикладі 7. Іншим придатним дослідженням є аналіз $\text{GTP} [\gamma\text{-}^{35}\text{S}]$ зв'язування з мембранами, що експресують H_4 рецептор. Функціональні дослідження з H_4 рецептор-експресуючими клітинами також можуть застосовувати, наприклад, в системному вимірюванні будь-якого виду клітинної активності, опосередкованої другим месенджером, зв'язаним з H_4 рецептором, таким як внутрішньоклітинні цАМФ рівні або Ca^{2+} мобілізація. В цьому відношенні, дуже корисним функціональним дослідженням, яке можуть застосовувати для визначення активності анти- H_4 рецептору, є закритий аутофлюоресцентний аналіз розсіювання в напрямку розповсюдження (GAFS) в еозинофілах, наприклад, еозинофілах людей, як детально розкрито в прикладі 8; дане дослідження є добре відомим з рівня техніки (дивись, наприклад, спосіб, розкритий в Buckland KF et al, 2003, цитований вище в розділі Передумови винаходу, який в даному документі входить до переліку посилань).

Дослідження *in vivo*, що можуть застосовувати для перевірки активності сполук за винаходом також є добре відомими з рівня техніки (дивись, наприклад, різні літературні посилання, перелічені для моделей *in vivo* на тваринах в розділі Передумови винаходу, особливо тих, що стосуються *in vivo* моделей перитоніту, плевриту, алергічної астми, запального захворювання

5 кишкового, atopічного дерматиту, сверблячки та болю, які всі введені в даному документі до посилань). Інші дослідження *in vivo*, що можуть застосовувати, особливо для перевірки сполук, що вводять місцево, є уповільненим типом гіперчутливого до оксазолону аналізу (Taraure, JP et al., *Arzneimittel-Forschung*, 40(10): 1125-1131 (1990), що є введеним в даному документі до посилань) та моделі atopічного дерматиту на мишах шляхом багаточисельних оксазолонових

10 випробувань, таких як ті, що розкриті в прикладі 10 (.

Профіль селективності сполук за винаходом можуть досліджувати, використовуючи стандартні аналізи зв'язування гістамінового рецептору, використовуючи різні гістамінові рецептори подібні до тих, що розкриті в прикладі 7. До того ж, для дослідження селективності інших рецепторів або іонних каналів, можуть використовувати аналізи заміщення відповідних

15 радіолігандів за наступними методиками, наведеними в літературі та добре відомими з рівня техніки. Для дослідження селективності ферментів можуть використовувати визначення активності ферментів шляхом утворення продукту з його субстрату.

Профіль токсичності та безпечності сполук за винаходом можуть визначати, використовуючи стандартні аналізи, що є добре відомими з рівня техніки. Аналіз, що є

20 необхідним для того, щоб визначити профіль кардіологічної безпечності кандидата в лікарські засоби є оцінкою інгібування hERG каналу, використовуючи метод фіксації потенціалу, такий як той, що більш детально описаний в прикладі 9. Іншим стандартним аналізом токсичності *in vitro*, який можуть виконувати, є: панель життєздатності в різних лініях клітин (тобто HepG2, Jurkat, U937, A549, Hela, CHO-K1), тест Еймса, аналіз на виявлення мікроядер, елімінація глутатіону,

25 або обумовлений дією лікарських засобів фосфоліпідозний аналіз. Стосовно токсичності *in vivo*, можуть виконувати декілька досліджень: гострої та вторинної токсичності у гризунів та інші види загальної токсичності, та аналіз реакції ізольованих лімфовузлів у мишей (LLNA), та аналіз максимізації здатності сенсibiлізації шкіри у морських свинок.

Для позбавлення небажаного впливу на центральну нервову систему, лікарські засоби периферійної дії повинні демонструвати обмежену здатність до перетину гемато-енцефалічного бар'єру. Для дослідження здатності лікарського засобу проникати в ЦН систему можуть

30 визначати співвідношення плазма/мозок після введення лікарського засобу.

Для вибору активних сполук, дослідження 10 мкМ повинно дати в результаті активність більшу ніж 50 % інгібування активності H₄ рецептору в дослідженні розглянутому в прикладі 7. Більш переважно, сполуки повинні б були демонструвати більше ніж 50 % інгібування при 1 мкМ та ще більш переважно при 0,1 мкМ в даному дослідженні. Переважні сполуки також повинні б

35 були демонструвати потенційну активність в GAFS аналізі в прикладі 8; переважно, сполуки також повинні б були демонструвати більше ніж 50 % інгібування при 10 мкМ, більш переважно при 1 мкМ та ще більш переважно при 0,1 мкМ в даному дослідженні.

Переважні сполуки повинні б були демонструвати селективну афінність до H₄ рецептору в порівнянні з іншими рецепторами, а саме H₃, мускаринові, адренергічні, допамінові та серотонінові рецептори, та іонних каналів, зокрема hERGK + каналу.

Сполуки за представленим винаходом демонструють корисні властивості. До того ж, маючи потенційну активність як модулятори H₄ рецептору, виявлено, що сполуки за винаходом

45 демонструють гарний профіль кардіологічної безпечності в аналізі інгібування hERG каналу. Більш того, показано, що сполуки прикладу 1b та 1t демонструють *in vivo* визначну активність в моделі atopічного дерматиту прикладу 10.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за винаходом (або фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват) та один або більше

50 фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Ексципієнт може бути "прийнятним" в значенні сумісності з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливий для їх споживачів.

Сполуки за представленим винаходом можуть вводити в формі будь-якого фармацевтичного складу, природа якого, як добре відомо, буде залежати від природи активної

55 сполуки та шляху її введення. Будь-який шлях введення можуть використовувати, наприклад пероральне, парентеральне, назальне, очне, місцеве та ректальне введення. В переважному втіленні сполуки за винаходом вводять перорально. В іншому втіленні сполуки за винаходом вводять місцево.

Тверді композиції для перорального введення включають таблетки, гранули та капсули. В будь-якому випадку спосіб виробництва ґрунтується на простому змішуванні, сухій грануляції

60 або вологій грануляції активної сполуки з ексципієнтами. Дані ексципієнти можуть бути,

наприклад, розріджувачами, такими як лактоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт або кальцію гідрогенфосфат; зв'язуючими агентами, такими як, наприклад крохмаль, желатин або повідон; розпушувачі, такі як крохмаль натрію-карбоксиметилу або натрію кроскармелоза; та змащуючі агенти, такі як, наприклад магнію стеарат, стеаринова кислота або тальк. Додатково, таблетки

5 можуть вкривати прийнятними ексципієнтами, використовуючі відомі методики, з метою затримки їх розпушування або адсорбції в шлунково-кишковому тракті та, таким чином, забезпечити стійку дію протягом більш тривалого періоду, або просто покращити їх органоліптичні властивості або їх стабільність. Активні сполуки також можуть вводити шляхом покривання в інертні пелети, використовуючи природні або синтетичні плівкові покриваючі

10 агенти. Крім того, можливими є м'які желатинові капсули, в яких активну сполуку змішують з водним або олійним середовищем, наприклад кокосовою олією, мінеральною олією або оливковою олією.

Порошки та гранули для виробництва пероральних суспензій шляхом додавання води можуть одержувати шляхом змішування активної сполуки з диспергуючими або зволожуючими агентами; суспендуючими агентами та консервантами. До того ж, можуть додавати інші ексципієнти, наприклад підсолоджуючих, ароматизуючих та підфарбовуючих агентів.

Рідкі форми для перорального введення включають емульсії, розчини, суспензії, сиропи та елексири, що містять загально-використовані інертні розріджувачі, такі як очищена вода, етанол, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколі (макроголі) та пропіленгліколь. Крім того, згадані

20 композиції містять допоміжні речовини, такі як зволожуючі, сіспендуючі, підсолоджуючі, ароматизуючі агенти, консерванти та буфери.

Ін'єкційні препарати, відповідно до представленого винаходу, для парентерального введення включають стерильні розчини, суспензії або емульсії, у водному або неводному розчиннику, такому як пропіленгліколь, поліетиленгліколь або рослинні олії. До того ж, дані композиції можуть включати допоміжні речовини, такі як зволожуючі, емульгуючі, диспергуючі агенти та консерванти. Їх можуть стерилізувати будь-яким відомим способом або одержаними як тверді стерильні композиції, які будуть розчиняти у воді або будь-якому іншому стерильному ін'єкційноприйнятному середовищі безпосередньо перед застосуванням. Крім того, можна почати зі стерильних матеріалів та зберігати їх за тих же умов, що й протягом всього процесу

25 виробництва.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть формулювати для їх місцевого застосування для лікування патологій, здійснюючи в доступних зонах або органах через даний шлях, такий як очі, шкіра та кишечник. Лікарські форми включають креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини та пластирі, де сполука є диспергованою або розчиненою в прийнятних ексципієнтах.

35 Для назального введення або для інгаляції, сполуку можуть формулювати як аерозоль, з якого вона може бути зручно вивільнена, використовуючи прийнятні пропеленти.

Дозування та частота дози можеут бути встановлені звичайними способами, такими як моделювання, дослідження ескалації дози або клінічні випробування та беручі до уваги такі фактори як природа та тяжкість захворювання, що підлягає лікуванню, вік, загальний стан та

40 маса тіла пацієнта, а також особливість сполуки, що вводять, її фармакокінетичний профіль, та шлях введення, серед інших факторів. Як приклад, прийнятний діапазон доз становить від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг на день, який можуть вводити як однією або розділеними дозами.

Наступні приклади ілюструють винахід.

45 Приклади

В прикладах використовують наступні скорочення:

AcN: ацетонітрил

Wc: трет-бутоксикарбоніл

конц.: концентрат

50 ДІПЕА: діізопропілетиламін

DMCO: диметилсульфоксид

EtOAc: етилацетат

EtOH: етанол

MeOH: метанол

55 хв: хвилини

TEA: триетиламін

ТГФ: тетрагідрофуран

t_R: час утримання

PX-МС: рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

60 Один з наступних способів використовували для визначення PX-МС спектрів:

Спосіб 1: X-Terra MS C18 колонка 5 мкм (100 мм х 2,1 мм), температура: 30°C, швидкість: 0,35 мл/хв, елюєнт: A=AcN, B=NH₄HCO₃ 10 мМ, градієнт: 0 хв А з 10 %; 10 хв А з 90 %; 15 хв А з 90 %.

Спосіб 2: Acquity UPLC BEH C18 колонка 1,7 мкм (2,1 × 50 мм), температура: 40°C, швидкість: 0,50 мл/хв, елюєнт: A=AcN, B=NH₄HCO₃ 10 мМ, градієнт: 0 хв А з 10 %; 0,25 хв А з 10 %; 3,00 хв А з 90 %; 3,75 хв А з 90 %.

Якщо вказано, сполуки очищували препаративною ВЕРХ відповідно до наступного загального способу: X-Bridge Prep C18 колонка 5 μm OBD (19 × 100 мм), потік: 20 мл/хв, елюєнт: A=AcN, B=NH₄HCO₃ 75 мМ, градієнт: 0 хв А з 5-10 %; 9,0 хв А з 95-90 % (градієнт адаптовували, коли це потрібно для забезпечення належного очищення).

приклад посилання 1

Трет-бутилметил[(3R)-піролідин-3-іл]карбамат

(а) трет-бутил[(3R)-1-бензилпіролідин-3-іл]метилкарбамат

Ди-трет-бутилдикарбонат (11,6 г, 53,07 ммоль), розчинений в 15 мл CH₂Cl₂ додавали до розчину (3R)-1-бензил-N-метилпіролідин-3-аміну (10 г, 52,55 ммоль) в 115 мл CH₂Cl₂, охолоджували при 0 °C. Одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випаровували та сирий продукт хроматографували на силікагелі, використовуючи суміші зростання полярності гексан/EtOAc, як елюєнт, одержуючи 14,5 г бажаної сполуки (вихід: 95 %).

РХ-МС (Спосіб 1): t_R=9,55 хв; m/z=291 (M⁺).

(b) Названа сполука

Суміш сполуки, описаної вище (14,5 г, 50,14 ммоль), Pd/C (10 %, 50 % у воді) (3 г) та амонію форміату (12,7 г, 200,5 ммоль) в MeOH (390 мл) та воді (45 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотнім холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та фільтр промивали EtOAc та MeOH. Розчинник випаровували насуху, одержуючи 10,6 г названої сполуки у вигляді олії (вихід: 100 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,38 (с, 9H), 1,72 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,53 (с, NH), 2,80 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 4,58 (м, 1H).

приклад посилання 2

Трет-бутилазетидин-3-іл(метил)карбамат

(а) Трет-бутил-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]метилкарбамат

Наступна методика подібна до тієї, що описана в розділі а) приклад посилання 1, але використовуючи 1-(дифенілметил)-N-метилазетидин-3-амін замість (3R)-1-бензил-N-метилпіролідин-3-амін, бажану сполуку одержували з 73 % виходом.

РХ-МС (Спосіб 1): t_R=10,14 хв; m/z=353 (M⁺).

(b) Названа сполука

Розчин сполуки, одержаної вище (6,18 г, 17,53 ммоль) в 60 мл MeOH та 15 мл EtOAc продували аргоном. Додавали Pd/C (10 %, 50 % у воді) (929 мг) та суміш потім продували знову аргоном та струшували в атмосфері H₂ протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та фільтр промивали EtOAc та MeOH. Розчинник випаровували насуху, одержуючи 5,66 г суміші названої сполуки разом з одним еквівалентом дифенілметану, яку використовували таку як отримували на наступних стадіях.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 1,44 (с, 9H), 2,88 (с, 3H), 3,56 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 4,75 (м, 1H).

приклад посилання 3

Етил 4-(бензилоксі)-3-оксобутаноат

Бензиловий спирт (19,7 г, 182,3 ммоль) повільно додавали до суспензії гідриду натрію (15,9 г 55 % в мінеральній олії, 364,5 ммоль) в безводному діетиловому етері (116 mL) та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі її розбавляли деякою кількістю діетилового етеру, забезпечуючи інтенсивне струшування. Потім повільно додавали етил 4-хлор-3-оксобутаноат (12,3 мл, 91,1 ммоль) та суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та далі розбавляли холодною водою та діетиловим етером. pH регулювали до 4 5N розчином HCl та тричі екстрагували діетиловим етером, що містить деяку кількість етилацетату. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ та концентрували насуху, таким чином одержуючи названу сполуку з кількісним виходом у вигляді сирого продукту, що використовували як є на наступній стадії.

РХ-МС (Спосіб 2): t_R=2,03 хв; m/z=235 (M⁺).

приклад посилання 4

2-Аміно-6-(бензилоксиметил)піримідин-4-ол

Гуанідину гідрохлорид (13,07 г, 136,7 ммоль) та натрію метоксид (7,38 г, 136,7 ммоль) додавали до розчину сирі сполуки, одержаної в прикладі посилання 3 (91,1 ммоль,

теоретично), в абсолютному етанолі (580 мл), та суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випаровували насуху. Залишок розбавляли водою та потім рН регулювали до 6 водним розчином HCl. Тверду речовину, що випала в осад, збирали фільтрацією, промивали невеликою кількістю діетилового етеру та сушили у вакуумній шафа, одержуючи 17,9 г названої сполуки (вихід: 85 %, з етил 4-хлор-3-оксобутаноату).

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=1,25$ хв; m/z 232 (MH^+).

приклад посилання 5

4-(Бензилоксиметил)-6-хлорпіримідин-2-амін

Фосфору оксихлорид (28,6 мл, 312,6 ммоль) додавали до суміші сполуки, одержаної в прикладі посилання 4 (7,23 г, 31,2 ммоль), в 1,4-діоксані (115 мл) та суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Суміш $POCl_3$ /діоксан відганяли. Додавали EtOAc та потім видаляли, і цю операцію повторювали більше ніж двічі, щоб забезпечити повне видалення фосфору оксихлориду. Залишок розбавляли водою та рН регулювали до 7 водним розчином NaOH. Потім додавали EtOAc та фази відокремлювали. Водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 та концентрували насуху, таким чином, одержуючи 6,37 г названої сполуки у вигляді сирого продукту, який використовували як є на наступній стадії (вихід: 81 %)

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=2,07$ хв; $m/z=250/252$ (MH^+).

приклад посилання 6a

(R)-Трет-бутил-1-(2-аміно-6-(бензилоксиметил)піримідин-4-іл)піролідин-3-іл(метил)карбамат

Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 5 (6,37 г, 25,5 ммоль), сполуки, одержаної в прикладі посилання сполуки, одержаної в прикладі посилання 1 (5,11 г, 25,5 ммоль) та ДІПЕА (4,4 мл, 25,5 ммоль) в EtOH (64 мл) нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насуху та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю гексан/EtOAc як елюент, одержуючи 6,61 г названої сполуки (вихід: 63 %).

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=2,32$ хв; m/z 414 (MH^+).

приклад посилання 6b

Трет-бутил 1-(2-аміно-6-(бензилоксиметил)піримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Названу сполуку одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі посилання 6a, але використовуючи сполуки з прикладу посилання 5 та прикладу посилання 2, як вихідні речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=2,25$ хв; m/z 400 (MH^+).

приклад посилання 7a

Трет-бутил 1-(2-аміно-6-(гідроксиметил)піримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Розчин амонію форміату (1,67 г, 26,5 ммоль) у воді (6,9 мл) додавали до суміші сполуки, одержаної в прикладі посилання 6b (5,3 г, 13,2 ммоль), та Pd/C (10 %, 50 % у воді) (0,52 г) в EtOH (390 мл), та одержаний в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та фільтр промивали EtOH. Розчинник випаровували насуху та сирий продукт, одержаний таким чином, піддавали другому циклу гідрогенізації, одержуючи 3,97 г названої сполуки (вихід: 97 %).

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=1,38$ хв; m/z 310 (MH^+).

приклад посилання 7b

(R)-Трет-бутил 1-(2-аміно-6-(гідроксиметил)піримідин-4-іл)піролідин-3-іл(метил)карбамат

Названу сполуку одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі посилання 7a, але використовуючи сполуку з прикладу посилання 6a, як вихідну речовину.

PX-МС (Спосіб 2): $t_R=1,55$ хв; m/z 324 (MH^+).

приклад посилання 8a

Трет-бутил 1-(2-аміно-6-формілпіримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Розчин сполуки, одержаної в прикладі посилання 7a (2 г, 6,46 ммоль), в дихлорметані (51,5 мл) охолоджували при 0°C на крижаній бані в атмосфері аргону. Додавали триетиламін (2,7 мл, 19,4 ммоль) та, в кінці, повільно додавали розчин комплексу піридину триоксиду сульфуру (3 г, 19,4 ммоль) в ДМСО (17,5 мл). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш знову охолоджували до 0°C та розбавляли хлороформом та кригою. Фази розділяли та водну фазу знову двічі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином натрію бікарбонату, сушили над Na_2SO_4 та концентрували насуху, таким чином одержуючи 2,2 г названої сполуки у вигляді сирого продукту, який використовували як є на наступній стадії (кількісний вихід)

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,61$ хв (широкий пік); $m/z=308$ (MH^+).

приклад посилання 8b

(R)-Трет-бутил 1-(2-аміно-6-формілпіримідин-4-іл)піролідин-3-іл(метил)карбамат

Названу сполуку одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі посилання 8a, але використовуючи сполуку з прикладу посилання 7b, як вихідну речовину.

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,78$ хв (широкий пік); m/z 322 (MH^+).

приклад посилання 9

трет-Бутил 1-(2-аміно-6-(хлорметил)піримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Тіонілхлорид (508 мг, 4,2 ммоль) додавали до розчину сполуки, одержаної в прикладі посилання 7a (1,2 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (12 мл), та одержану в результаті суміш струшували в атмосфері аргону протягом 1,5 годин. Суміш охолоджували до 0°C та додавали діізопропілетиламін (1,35 мл, 97,75 ммоль). Розчинник випаровували, утримуючи температуру водяної бані нижче 30°C, одержуючи сиру речовину, яку використовували, як є, в наступних стадіях.

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,86$ хв; m/z 328 (MH^+).

ПРИКЛАД 1a

4-((Бензиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)

азетидин-1-іл)піримідин-2-амін

Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 8a (100 мг, 0,32 ммоль), бензиламіну (35 мг, 0,32 ммоль), натрію триацетоксиборгїдриду (103,4 мг, 0,49 ммоль) та оцтової кислоти (28 мкл, 0,49 ммоль) в дихлорметані (6 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насухо, та залишок очищували хроматографією на силікагелі, використовуючи суміші зі зростанням полярності хлороформ/MeOH, як елюент, одержуючи Вос- захищений попередник з кількісним виходом. До данної проміжної сполуки додавали HCl (4 М розчин в 1,4-діоксані, 5 мл) та MeOH (4 мл), та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і потім її випаровували насухо. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) та вивантажували на картридж з сульфоновой смолою (Bond elut SCX-Varian, попередньо промивши MeOH). Картридж елюювали MeOH, який відкидали. Потім його елюювали 2N розчином NH_3 в MeOH, який збирали та випаровували насухо, одержуючи 65,7 мг названої сполуки (вихід: 67 %).

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,21$ хв; m/z 299 (MH^+).

ПРИКЛАДИ 1b-1f

Наступні сполуки одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі 1a, але використовуючи відповідні вихідні речовини в кожному випадку:

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (РХ-МС)	t_R (хв)	m/z (MH^+)
1b	4-((Циклопропілметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і циклопропілметиламін	2	0,85	263
1c	4-((4-Флуорфеніламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-флуоранілін	2	1,36	303
1d	Етил 4-(((2-аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензоат	Приклад посилання 8a і етил 4-амінобензоат (1)	2	1,47	357
1e	Метил 3-(3-(((2-аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)феніл)пропаноат	Приклад посилання 8a і метил 3-(3-амінофеніл)пропаноат	2	1,46	371
1f	Етил 2-(4-(((2-аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)феніл)ацетат	Приклад посилання 8a і етил 2-(4-амінофеніл)ацетат (1)	2	1,54	371
1g	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((піразин-2-іламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і піразин-2-амін (2) (3)	2	0,82	287

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (PX-MC)	t _R (хв)	m/z (MH ⁺)
1h	4-((Циклопентиламіно)метил)-6-((3R)-3-(метиламіно)піролідін-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8b і циклопентиламін	2	1,01	291
1i	4-((Бензиламіно)метил)-6-((3R)-3-(метиламіно)піролідін-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8b і бензиламін	2	1,23	313
1j	4-((3R)-3-(Метиламіно)піролідін-1-іл)-6-((фенетиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8b і фенетиламін (3)	2	1,34	327
1k	4-((2,3-Дигідро-1H-інден-2-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-аміноіндан	2	1,43	325
1l	4-((Циклогексиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і циклогексиламін	2	1,19	291
1m	4-((((1R, 2S, 5R)-6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептан-2-іл)метил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (-)-цис-міртениламін	2	1,72	345
1n	4-((2-Циклопентилетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-циклопентилетиламін	2	1,45	305
1o	(S)-4-((2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (S)-1-аміноіндан	2	1,43	325
1p	4-((2-Адамантиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-адамантиламін гідрохлорид	2	1,64	343
1q	4-(((2,2-діетилциклопропіл)метиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (2,2-діетилциклопропіл)-метиламін (3)	2	1,53	319
1r	(R)-4-((2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (R)-1-аміноіндан (3)	2	1,45	325
1s	Етил 3-(((2-аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензоат	Приклад посилання 8a і етил 3-амінобензоат (1)	2	1,52	357
1t	4-((Циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і циклопентиламін	2	1,00	277

(1) EtOH використовували замість MeOH на стадії зняття Вос захисту.

(2) 1,2-дихлоретан використовували замість дихлорметану на стадії відновного амінування.

(3) Кінцевий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ

5 ПРИКЛАД 1t (альтернативний спосіб)

4-((Циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін

(а) 2-Аміно-N-циклопентил-6-гідроксипіримідин-4-карбоксамід

Діізопропілетиламін (1,1 мл) та О-бензотриазол-N, N,N',N'-

тетрамелітуронійгексафлуорфосфат (611 мг, 1,6 ммоль) додавали до розчину 2-аміно-6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (250 мг, 1,6 ммоль) та циклопентиламіну (137 мг, 1,6

10

ммоль) в ДМФ (17 мл). Одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровували, та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю етилацетат/MeOH, як елюент, одержуючи 100 мг бажаної сполуки (вихід: 28 %)

5 РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,02$ хв; m/z 223 (MH^+).

(b) трет-бутил 1-(2-аміно-6-(циклопентилкарбамоїл)піримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Суміш сполуки, одержаної в розділі (a) (102 мг, 0,46 ммоль), сполуки, одержаної в приклад посилання 2 (222 мг, 0,59 ммоль, 50 %), триетиламіну (2,7 мл), (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинфосфонію гексафлуорфосфат (382,1 г, 0,73 ммоль) в ацетонітрилі (4,5 мл) нагрівали в трубці під тиском при 80°C протягом 24 годин. Розчинник випаровували, і залишок розчиняли у воді, рН регулювали до рН=8-9 та тричі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , концентрували насухо, та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю

15 гексан/етилацетат, як елюент, одержуючи 73 мг бажаної сполуки (вихід: 41 %)

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=2,04$ хв; m/z 391 (MH^+).

(c) Названа сполука

1М розчин борану в ТГФ (0,94 мл) додавали до розчину сполуки, одержаної в розділі (b) (73 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ, (0,78 мл), охолодженої до 0°C та попередньо продували в атмосфері аргону. Одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додатково додавали 1М розчин борану в ТГФ (0,94 мл), та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали суміш 1:1 оцтова кислота: MeOH (0,8 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи ВОС-попередник. Додавали 4N водний розчин HCl та одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім розчин випаровували насухо. Залишок розбавляли водою, рН регулювали до рН=1-2 та двічі екстрагували хлороформом. До водної фази додавали 2N розчин NaOH до рН=8-9 та тричі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , концентрували насухо та залишок очищували шляхом препаративною ВЕРХ, одержуючи 2,95 мг названої

30 сполуки (5 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=0,99$ хв; m/z 277 (MH^+).

ПРИКЛАД 2a

4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((пентиламіно)

метил)піримідин-2-амін

35 Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 8a (70 мг, 0,23 ммоль), пентиламіну (20 мг, 0,23 ммоль), натрію триацетоксиборгідриду (72,4 мг, 0,34 ммоль) та оцтової кислоти (20 мкл, 0,34 ммоль) в дихлорметані (5 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насухо, одержуючи Вос-захищений попередник, як сирий продукт. Суміш 2:1 об./об. дихлорметану та трифлуороцтової кислоти (2 мл) додавали до цієї проміжної сполуки, та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім суміш випаровували насухо. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) та загрузали в картридж з сульфоновною смолою (Bond elut SCX-Varian, попередньо промитих MeOH). Картридж елюювали MeOH, який відкидали. Потім елюювали 2N розчином NH_3 в MeOH, який збирали та випаровували насухо, одержуючи 46,1 мг названої сполуки (вихід: 72 %).

45 РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,25$ хв; m/z 279 (MH^+).

ПРИКЛАДИ 2b-2am

Наступні сполуки одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі 2a, але використовуючи відповідні вихідні речовини в кожному випадку:

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (РХ-МС)	t_R (хв)	m/z (MH^+)
2b	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((3-фенілпропіламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 3-фенілпропіламін	2	1,43	327
2c	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((4-фенілбутиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-фенілбутиламін	2	1,56	341
2d	4-((Циклогексилметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і циклогексилметиламін	2	1,41	305

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (PX-МС)	t _R (хв)	m/z (МН ⁺)
2e	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((phenетиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і phenетиламін	2	1,32	313
2f	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((2-(pyridin-3-іл)етиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 3-(2-аміноетил)піридин (1)	2	0,92	314
2g	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-(((1-фенілциклопропіл)метиламіно)метил)-піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (1-фенілциклопропіл)-метиламін	2	1,49	339
2h	4-((Циклогептиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і циклогептиламін	2	1,34	305
2i	4-((4-Хлорбензиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-хлорбензиламін	2	1,49	333/ 335
2j	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-(((1R)-1-фенілетиламіно)метил)-піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (R)-1-фенілетиламін	2	1,41	313
2k	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-(((1S)-1-фенілетиламіно)метил)-піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (S)-1-фенілетиламін	2	1,41	313
2l	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((нафталін-1-іл)метиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 1-нафталінметиламін	2	1,53	349
2m	4-(2-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)етил)бензонітрил	Приклад посилання 8a і 4-(2-аміноетил)-бензонітрил (1)	2	1,24	338
2n	4-((2,3-дигідро-1H-інден-5-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 5-аміноіндан (1)	2	1,69	325
2o	4-((4-(1H-Піразол-1-іл)феніламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-(1H-піразол-1-іл)анілін (1)	2	1,33	351
2p	4-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензонітрил	Приклад посилання 8a і 4-амінобензонітрил (1)	2	1,26	310
2q	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((3-(2-метилтіазол-4-іл)феніламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 3-(2-метилтіазол-4-іл)анілін (1)	2	1,54	382
2r	3-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензонітрил	Приклад посилання 8a і 3-амінобензонітрил (1)	2	1,34	310
2s	4-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)метил)бензонітрил	Приклад посилання 8a і 4-(амінометил)-бензонітрил	2	1,20	324
2t	4-((2,3-дигідро-1H-інден-4-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-аміноіндан (1)	2	1,68	325
2u	Метил 3-(((2-аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)метил)бензоат	Приклад посилання 8a і метил 3-(амінометил)бензоат	2	1,29	357
2v	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((4-метилбензиламіно)метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 4-метилбензиламін (1)	2	1,38	313

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (PX-МС)	t _R (хв)	m/z (МН ⁺)
2w	4-((2-Хлорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(2-хлорфеніл)етиламін	2	1,48	347/349
2x	4-((3-Хлорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(3-хлорфеніл)етиламін	2	1,54	347/349
2y	4-((Бензгідриламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і бензгідриламін	2	1,81	375
2z	2-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензонітрил	Приклад посилання 8a і 2-амінобензонітрил (1)	2	1,40	310
2aa	2-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)-1-фенілетанол	Приклад посилання 8a і 2-аміно-1-фенілетанол (1)	2	1,12	329
2ab	(2R)-2-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)-3-фенілпропан-1-ол	Приклад посилання 8a і (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-ол (1)	2	1,22	343
2ac	Етил 2-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)бензоат	Приклад посилання 8a і етил 2-амінобензоат (1)	2	1,78	357
2ad	4-((2-Етилфеніламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-етиланілін	2	1,68	313
2ae	4-((2-Флуорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(2-флуорфеніл)-етиламін (1)	2	1,36	331
2af	4-((1,2-Дифенілетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 1,2-дифенілетиламін (1)	2	1,87	389
2ag	4-((4-Хлорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(4-хлорфеніл)-етиламін (1)	2	1,57	347/349
2ah	4-((2,2-Дифенілетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2,2-дифенілетиламін (1)	2	1,78	389
2ai	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-(((2R)-2-фенілпропіламіно)метил)-піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (R)-2-феніл-1-пропіламін (1)	2	1,49	327
2aj	4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-(((2S)-2-фенілпропіламіно)метил)-піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і (S)-2-феніл-1-пропіламін (1)	2	1,43	327
2ak	4-((3-Флуорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(3-флуорфеніл)-етиламін (1)	2	1,38	331
2al	4-((4-Флуорфенетиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і 2-(4-флуорфеніл)-етиламін (1)	2	1,38	331
2am	4-((Метил(фенетил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 8a і N-метилфенетиламін (1)	2	1,55	327

(1) Кінцевий продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ

ПРИКЛАД 3a

4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((піридин-3-іламіно)метил)

піримідин-2-амін

5

3-Амінопіридин (11,3 мг, 0,12 ммоль) та дибутиллова дихлорид (3,7 мг, 0,012 ммоль) додавали до розчину сполуки, одержаної в прикладі посилання 8a, (37 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ

(1,5 мл), та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали фенілсилан (26,1 мг, 0,24 ммоль), та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровували насуху, та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю EtOAc/MeOH, як елюент, одержуючи 17 мг Вос-захищеного попередника (вихід: 36 %). До цієї проміжної сполуки додавали HCl (4М розчин в 1,4-діоксані, 2 мл) та MeOH (4 мл), та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім випаровували насуху. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) та загрузали в картридж з сульфопоною смолою (Bond elut SCX-Varian, попередньо промитий MeOH). Картридж елюювали MeOH, який відкидали. Потім елюювали 2N розчином NH₃ в MeOH, який збирали та випаровували насуху, одержуючи 9,5 мг названої сполуки (вихід: 76 %).

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=0,95$ хв; m/z 286 (MH⁺).

ПРИКЛАД 3b

4-(3-(Метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((піридин-2-іламіно)метил)

піримідин-2-амін

Те названу сполуку одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі 3a, але використовуючи сполуку з прикладу посилання 8a та 2-амінопіридин, як вихідні речовини.

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,08$ хв; m/z 286 (MH⁺).

ПРИКЛАД 4a

3-(3-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)феніл)пропан-1-ол

Літію алюмогідрид (0,27 мл 1N розчину в ТГФ, 0,27 ммоль) повільно додавали в атмосфері аргону до розчину сполуки з прикладу 1e (25 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (1 мл), охолодженої при 0°C. Крижану баню прибирали, та реакційній суміші давали нагрітися, струшуючи при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її розбавляли 1М розчином тартрату натрію та хлороформом, фази розділяли та водну фазу екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували насуху, одержуючи 17,8 мг названої сполуки (вихід: 77 %).

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,23$ хв; m/z 343 (MH⁺).

ПРИКЛАДИ 4b-4c

Наступні сполуки одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі 4a, але використовуючи відповідні вихідні речовини в кожному випадку:

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (РХ-МС)	t_R (хв)	m/z (MH ⁺)
4b	2-(4-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)феніл)етанол	Приклад 1f	2	1,06	329
4c	(4-(((2-Аміно-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)метил)аміно)феніл)метанол	Приклад 1d	2	0,95	315

ПРИКЛАД 5

4-((Циклопентил(метил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін

(a) Трет-бутил 1-(2-аміно-6-((циклопентиламіно)метил)піримідин-4-іл)азетидин-3-іл(метил)карбамат

Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 8a, (200 мг, 0,65 ммоль), циклопентиламіну (55,4 мг, 0,65 ммоль), натрію триацетоксиборгідриду (206,9 мг, 0,98 ммоль) та оцтової кислоти (56 мкл, 0,98 ммоль) в дихлорметані (6 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насуху, та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю хлороформ/MeOH, як елюент, одержуючи 217 мг бажаної сполуки (вихід: 88 %).

РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,74$ хв; m/z 377 (MH⁺).

(b) Названа сполука

Суміш сполуки, одержаної в розділі (a), (110 мг, 0,29 ммоль), параформальдегіду (17,5 мг, 0,58 ммоль), натрію триацетоксиборгідриду (185,8 мг, 0,88 ммоль) та оцтової кислоти (50 мкл, 0,88 ммоль) в дихлорметані (7,3 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насуху, одержуючи Вос-захищений попередник, забруднений вихідними речовинами. До цієї проміжної сполуки додавали HCl (4М розчин в 1,4-діоксані, 5 мл)

та MeOH (4 мл), та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім випаровували насухо. Сирий продукт, одержаний таким чином, очищували шляхом препаративної ВЕРХ, та фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи 3,1 мг названої сполуки (вихід: 4 %).

5 РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,25$ хв; m/z 291 (MH^+).

ПРИКЛАД 6а

4-((Ізобутиламін)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін

Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 9, (70 мг, 0,21 ммоль), ізобутиламіну (156 мг, 2,1 ммоль) в ацетонітрил (2 мл) нагрівали при 75°C протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насухо та розбавляли хлороформом і водою. Фази розділяли, та водну фазу двічі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували насухо, таким чином одержуючи 78 мг Вос-захищеного попередника. Суміш 2:1 об./об. дихлорметану та трифлуороцтової кислоти (1,5 мл) додавали до цього проміжного продукту, та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, та потім випаровували насухо. Залишок розбавляли хлороформом та водою. Фази розділяли та водну фазу знову двічі екстрагували хлороформом. До водної фази додавали 2N розчин NaOH до pH=8-9, та знову двічі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, концентрували насухо, та залишок очищували шляхом препаративної ВЕРХ, одержуючи 11 мг названої сполуки (20 % вихід).

20 РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1.11$ хв; m/z 265 (MH^+).

ПРИКЛАДИ 6b

4-((Циклопентилметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін

Суміш сполуки, одержаної в прикладі посилання 9 (100 мг, 0,30 ммоль), циклопентилметиламіну (303 мг, 3 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) нагрівали при 75°C в ємності під тиском протягом ночі. Реакційну суміш випаровували насухо та розбавляли хлороформом і водою. Фази розділяли, та водну фазу двічі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, концентрували насухо, та залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю хлороформ/MeOH, як елюент, одержуючи 50 мг Вос-захищеного попередника (вихід: 42 %). До цієї проміжної сполуки додавали HCl (4M розчин в 1,4-діоксані, 5 мл) і MeOH (4 мл), та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, та потім випаровували насухо. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) та загрузало в картридж з сульфоновой смолою (Bond elut SCX-Varian, попередньо промитий MeOH). Картридж елюювали MeOH, який відкидали. Потім елюювали 2N розчином NH_3 в MeOH, який збирали та випаровували насухо, одержуючи 34 мг названої сполуки (вихід: 83 %).

35 РХ-МС (Спосіб 2): $t_R=1,32$ хв; m/z 291 (MH^+).

ПРИКЛАДИ 6с-6j

Наступні сполуки одержували за наступною подібною методикою до тої, що описана в прикладі 6а, але використовуючи відповідну вихідну речовину в кожному випадку:

40

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (РХ-МС)	t_R (хв)	m/z (MH^+)
6с	4-((Циклопропіламін)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і циклопропіламін	2	0,89	249
6d	4-((Трет-бутиламін)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і трет-бутиламін (1)	2	0,92	265
6е	4-((Ізопропіламін)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і ізопропіламін	2	0,72	251
6f	4-((4,4-дифлуорциклогексиламіно)-метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і 4,4-дифлуорциклогексиламін	2	1,27	327
6g	4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((2,2,2-трифлуоретиламін)-метил)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і 2,2,2-трифлуоретиламін	2	1,07	290

Приклад	Назва	Вихідні речовини	Спосіб (PX-MC)	t _R (хв)	m/z (MH ⁺)
6h	4-(((1R, 2R, 4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і (1R, 2R, 4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламін	2	1,26	302
6i	(S)-4-((Втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і (S)-втор-бутиламін	2	1,07	264
6j	(R)-4-((Втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-амін	Приклад посилання 9 і (R)-втор-бутиламін	2	1,07	264

(1) Приклад посилання 9 і трет-бутиламін нагрівали протягом 3 днів замість протягом ночі.

ПРИКЛАД 7

Дослідження конкуруючого зв'язування [³H]-гістаміну з гістаміновим H₄ рецептором людини

- 5 Мембранні екстракти використовували, щоб виконати дослідження, яке підготовлювали зі стабільної лінії рекомбінантних CHO клітин, експресуючих гістаміновий H₄ рецептор людини (Euroscreen/Perkin-Elmer).

- 10 Сполуки, які досліджували, інкубували при бажаній концентрації в двох повтореннях з 10 нМ [³H]-гістаміну та 15 мкг мембранного екстракту в загальному об'ємі 250 мкл з 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 1,25 мМ ЕДТО, протягом 60 хвилин при 25°C. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 100 мкМ неміченого гістаміну. Реакцію переривали фільтрацією за допомогою вакуумного колектору (Multiscreen Millipore) в 96 лункові планшети (MultiScreen HTS Millipore), які попередньо обробляли 0,5 % поліетиленіміном протягом 2 годин при 0°C. Планшети послідовно промивали 50 мМ Tris (pH 7,4), 1,25 мМ ЕДТО при 0°C, та фільтри сушили протягом
- 15 1 години при 50-60°C перед додаванням сцинтиляційної рідини для того, щоб визначити зв'язану радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Всі сполуки, описані в прикладах, досліджували в даному випробуванні та продемонстрували більше ніж 50 % інгібування зв'язування з гістаміновим H₄ рецептором людини при концентрації 1 мкМ.

20 ПРИКЛАД 8

Дослідження змінени форми, викликані гістаміном (закритий аутофлюоресцентний аналіз розсіювання в напрямку розповсюдження, GAFS) в еозинофілах людини

- В даному дослідженні зміну форми, викликаного гістаміном, в еозинофілах людини визначають проточною цитометрією, виявлену як зростання розміру клітин (розсіювання в напрямку розповсюдження, FSC).

- 30 Поліморфоядерні лейкоцити (PMNL, фракція, що містить нейтрофіли та еозинофіли) одержують з цільної крові здорових людей-волонтерів. Коротко кажучи, еритроцити відокремлюють седиментацією в 1,2 % декстрані (SIGMA), та збагачену лейкоцитами фракцію (PMNL) виділяють з верхнього шару шляхом центрифугування при 450^xg протягом 20 хвилин в присутності Ficoll-Paque® (Biochrom). PMNL знову суспендували в PBS буфері з концентрацією 1,1 × 10⁶ клітин/мл/пробірки та попередньо обробляли сполуками, що досліджували, з різними концентраціями (розчиненими в PBS) протягом 30 хв при 37°C та потім стимулювали 300 нМ гістаміну (Fluka) протягом 5 хв. В кінці, для завершення реакції додавали параформальдегід (1 % кінцева концентрація в PBS) та утримували форму клітини. Зміну форми клітини
- 35 аналізували методом проточної цитометрії (FACS Calibur, BD Biosystems). Еозинофіли в PMNL закривали на основі їх вищої аутофлюоресценції по відношенню до нейтрофілів (флуоресцентний канал FL2). Зміну форми клітини відслідковували в напрямку розповсюдження сигналів (FSC). Результати представляли як відсоток інгібування зміни форми, викликані гістаміном, для кожної концентрації сполуки, що досліджували.

- 40 Всі сполуки, описані в прикладах, за виключенням прикладів 1h, 1i, 1j, 4a, 4b, 4c та з 6a до 6j були проаналізовані в даному дослідженні та одержано більш ніж 50 % інгібування зміни еозинофільної форми людини, викликані гістаміном при 1 мкМ.

ПРИКЛАД 9

hERG аналіз

- 45 Інгібування hERG каналу визначали автоматичною модифікацією традиційного способу фіксації потенціалу. Сполуки, що досліджували, аналізували при бажаній(их) концентрації(ях), та результати представляли як % інгібування.

Декілька сполук за винаходом досліджували а даному аналізі та дали менше ніж 50 %

інгібування при 10 мкМ.

ПРИКЛАД 10

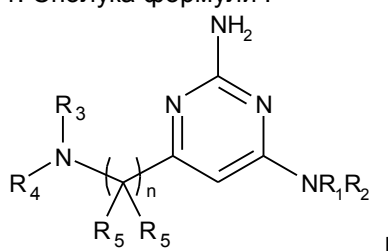
Модель atopічного дерматиту на мишах шляхом багаточисельних оксазолонових випробувань

Спосіб: Самців BALB/c мишей (n=5-7 на групу) сенсibiliзували на 1 день шляхом місцевого застосування 50 мкл 1 % оксазолону в суміші ацетон/оливкова олія (4:1) на абдомінальній шкірі. На 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 та 26 день тварини одержували повторне випробування 25 мкл 0,2 % оксазолону, застосованого місцево на внутрішньому боці їх правого вуха. На 8-26 день вводили 25 мкл розчину сполуки, що досліджували, (одержаний шляхом розчинення сполука в суміші ацетон/оливкова олія 4:1 та нагрівання heating) з бажаною концентрацією в завнішній бік правого вуха. На 12, 19 та 26 день визначали товщину правого вуха за допомогою кронциркуля через одну годину після застосування оксазолону.

В даному аналізі досліджували сполуки прикладів 1b та 1t, які показали > 70 % інгібування запалення вуха, викликаного оксазолоном на 26 день, коли вводили з концентрацією 0,5 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



або її сіль, де:

R₁ та R₂ утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, яка містить 1 N-атом та не містить будь-який інший гетероатом, де зазначена гетероциклічна група є заміщеною однією -NR_aR_b-групою та необов'язково є заміщеною однією або більше C₁₋₄алкільними групами;

де гетероциклічна група є 4-7-членною моноциклічною групою;

або R₁ є H або C₁₋₄алкілом, та R₂ є азетидинілом, піролідинілом, піперидинілом або азепанілом, який є необов'язково заміщеним однією або більше C₁₋₄алкільними групами;

R_a є H або C₁₋₄алкілом;

R_b є H або C₁₋₄алкілом;

або R_a і R_b утворюють разом з атомом N, до якого вони приєднані, азетидинільну, піролідинільну, піперидинільну або азепанільну групу, яка необов'язково є заміщеною однією або більше C₁₋₄алкільними групами;

R₃ є H або C₁₋₈алкілом;

R₄ є C₁₋₈алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкілом, гетероциклоалкіл-C₀₋₄алкілом, арил-C₀₋₄алкілом або гетероарил-C₀₋₄алкілом, де будь-який C₀₋₄алкіл в C₃₋₁₀циклоалкіл-C₀₋₄алкільній, гетероциклоалкіл-C₀₋₄алкільній, арил-C₀₋₄алкільній та гетероарил-C₀₋₄алкільній групах необов'язково є заміщеним однією або більше R₆-групами, будь-яка з циклоалкільної та гетероциклоалкільної групи необов'язково є заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₈алкілу або галогену, та будь-яка з арильної та гетероарильної груп необов'язково є заміщеною однією або більше R₇-групами;

кожен R₅ незалежно є H або C₁₋₈алкілом;

кожен R₆ незалежно є C₁₋₈алкілом, галогеном, гідроксіC₀₋₆алкілом, C₃₋₁₀циклоалкілом, необов'язково заміщеним однією або більше C₁₋₈алкільними групами, або фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше R₈; та необов'язково дві R₆-групи при одному атомі карбону є зв'язаними разом, утворюючи -C₂₋₅алкіленову групу, яка є необов'язково заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільними групами;

кожен R₇ незалежно є C₁₋₈алкілом, галогенC₁₋₆алкілом, галогеном, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси, -CN, C₁₋₆алкілтіо, C₂₋₄алкінілом, гідроксіC₀₋₆алкілом, CO₂R₉-C₀₋₆алкілом, -CONR₉R₉, C₃₋₁₀циклоалкілом, гетероциклоалкіларилом або гетероарилом; де будь-яка з циклоалкільної, гетероциклоалкільної, арильної або гетероарильної групи в R₇ необов'язково є заміщеною однією або більше C₁₋₈алкільними групами;

кожен R₈ незалежно є C₁₋₈алкілом, галогенC₁₋₆алкілом, галогеном, C₁₋₆алкокси, галогенC₁₋₆алкокси або -CN;

кожен R_9 незалежно є H або C_{1-8} алкілом; та $n \in 1$ або 2.

2. Сполука за пунктом 1, де $n \in 1$.

3. Сполука за будь-яким пунктом 1 або 2, де $R_5 \in H$ або метилом.

5 4. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-3, де $R_3 \in H$ або метилом.

5. Сполука за пунктом 1, де R_4 вибирають з групи, яка складається з C_{1-8} алкілу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{0-4} алкілу, гетероциклоалкіл- C_{0-4} алкілу, арил- C_{0-4} алкілу та гетероарил- C_{0-4} алкілу, де C_{0-4} алкільна група необов'язково є заміщеною однією або більше R_6 -групами, будь-яка з циклоалкільної та гетероциклоалкільної груп необов'язково є заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену, та будь-яка з арильної та гетероарильної груп необов'язково є заміщеною однією або більше R_7 -групами.

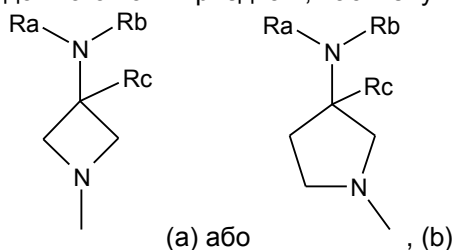
6. Сполука за пунктом 1, де R_4 вибирають з групи, яка складається з C_{3-8} алкілу та C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілу, де циклоалкільна група необов'язково є заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

15 7. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R_4 вибирають з групи, яка складається з C_{3-8} алкілу та C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-1} алкілу, де алкіл необов'язково є заміщеним однією або більше R_6 -групами, та циклоалкіл необов'язково є заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_{1-8} алкілу або галогену.

8. Сполука за пунктом 1, де $R_4 \in C_{3-6}$ циклоалкіл- C_1 алкілом.

20 9. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R_4 вибирають з групи, яка складається з циклопропілметилу, циклобутилу та циклопентилу.

10. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R_1 та R_2 утворюють, разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу, вибрану з:



25 де $R_c \in H$ або C_{1-4} алкілом.

11. Сполука за пунктом 10, де R_1 та R_2 утворюють, разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (a), та $R_c \in H$.

12. Сполука за пунктом 10, де R_1 та R_2 утворюють, разом з атомом N, до якого вони приєднані, насичену гетероциклічну групу формули (b), та $R_c \in H$.

30 13. Сполука за пунктом 10, де $R_c \in$ метилом.

14. Сполука за пунктом 10, де R_a та R_b незалежно вибирають з групи, яка складається з H, метилу та етилу.

15. Сполука за пунктом 14, де $R_a \in H$ та $R_b \in$ метилом.

16. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка складається з:

35 4-((циклопропілметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-((2-адамантиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-(((2,2-діетилциклопропіл)метиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

40 4-((циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((пентиламіно)метил)піримідин-2-аміну або його солі;

4-((циклопентил(метил)аміно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-((ізобутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

45 4-((циклопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-((трет-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-((ізопропіламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

4-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)-6-((2,2,2-трифлуоретиламіно)метил)піримідин-2-аміну або його солі;

50 4-(((1R,2R,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

(S)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі;

(R)-4-((втор-бутиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміну або його солі.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.
18. Сполука за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні або попередженні захворювання, яке опосередковане гістаміновим H₄-рецептором.
- 5 19. Сполука за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні або попередженні алергічного, імунологічного або запального захворювання, болю або раку.
20. Сполука за пунктом 19 для застосування в лікуванні або попередженні медичного стану, вибраного з групи, яка складається з:
 - (a) респіраторних захворювань, включаючи астму, алергічний риніт, хронічне обструктивне легеневе захворювання (ХОЛЗ);
 - 10 (b) захворювань очей, включаючи кон'юнктивіти, сухе око, катаракту;
 - (c) захворювань шкіри, включаючи екзему, дерматит (наприклад, atopічний дерматит), псоріаз, кропив'янку, пухирчатку, герпетиформний дерматит, шкірний васкуліт, свербіж;
 - (d) запальних захворювань кишечника, включаючи виразковий коліт, хворобу Крона; та
 - 15 (e) аутоімунних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, шкірний вовчак, системний червоний вовчак, системний васкуліт або відторгнення трансплантата.
21. Сполука за пунктом 20, де медичний стан вибирають з групи, яка складається з atopічного дерматиту, псоріазу, кропив'янки та пухирчатки.
22. Сполука за пунктом 1, яка є 4-((циклопропілметиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном або його сіллю.
- 20 23. Сполука за пунктом 1, яка є 4-((циклопентиламіно)метил)-6-(3-(метиламіно)азетидин-1-іл)піримідин-2-аміном або його сіллю.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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