

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091474 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.18(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR

(31) 62/607,472

(32) 2017.12.19

(33) US

(86) PCT/US2018/066149

(87) WO 2019/126113 2019.06.27

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

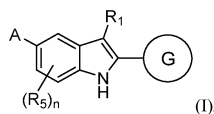
(72) Изобретатель:

Дикман Аларик Дж., Додд
Дхармпал С., Муссари Кристофер П.,
Гилмор Джон Л., Хак Тасир
Шамсул, Шервуд Тревор С., Уитли
Брайан К., Поузи Шошана Л. (US),
Кумар Сриканта Ратна, Пасуноори
Лаксман, Дурайсами Сринивасан
Кунчитхапатхам, Хегде Субраманиа,
Ануmula Рушит Кумар, Сринивас
Питани Веера Венката (IN)

(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



его N-оксиды или соли, где G, A, R₁, R₅ и n определены в настоящем описании. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения могут использоваться для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

A1

202091474

202091474

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/607472, поданной 19 декабря 2017 года, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным индольным соединениям, пригодным в качестве ингибиторов передачи сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Настоящее изобретение относится к замещенным индольным соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, которые можно применять для лечения патологических состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и к способам ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Представители семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов распознает молекулярные паттерны инфекционных организмов, в том числе бактерий, грибов, паразитов и вирусов (обзор см. Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адаптерных молекул к консервативному цитоплазматическому мотиву в рецепторе, называемом доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR), за исключением TLR3, все TLR рекрутируют адаптерную молекулу MyD88. Представители семейства рецепторов IL-1 также содержат цитоплазматический мотив TIR и рекрутируют MyD88 при связывании с лигандом (обзор см. Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденного иммунитета, которые задействованы в первой линии обороны. В качестве рецепторов распознавания образов TLR защищают от чужеродных молекул, активируемых связанными с патогеном молекулярными паттернами (PAMP), или от поврежденной ткани, активируемой связанными с опасностью молекулярными паттернами (DAMP). Всего было выявлено 13 представителей семейства TLR, 10 из которых у человека, покрывающих либо поверхность клетки, либо эндосомный компартмент. TLR7/8/9 входят в число рецепторов, которые расположены в эндосомном компартменте и ответственны за ответную реакцию на

одноцепочечную РНК (TLR7 и TLR8) или неметилованную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать ряд воспалительных реакций (выработку цитокинов, активацию В-клеток и выработку IgG, реакцию с участием интерферона I типа). В случае аутоиммунных нарушений аберрантная длительная активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению болезненных состояний. Тогда как было показано, что сверхэкспрессия TLR7 у мышей обостряет аутоиммунное заболевание, было обнаружено, что нокаут TLR7 у мышей защищает от развития заболевания склонных к заболеванию волчанкой MRL/lpr мышей. При двойном нокауте TLR7 и 9 наблюдали дополнительную усиленную защиту.

Поскольку лечение, предусматривающее модуляцию цитокинов, выработки IFN и активности В-клеток, может давать полезный эффект при многих патологических состояниях, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, и способы применения таких соединений могут давать существенные терапевтические преимущества для широкого спектра пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных индольных соединений, которые, как было обнаружено, являются эффективными ингибиторами передачи сигналов с участием TLR7/8/9. Данные соединения предусмотрены как пригодные в качестве фармацевтических препаратов с требуемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для возможности их применения в качестве лекарственных средств.

КРАТКОЕ РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, 8 или 9 и применимы для лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных,

метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений формулы (I), включая в себя их соли, сольваты и пролекарства.

Настоящее изобретение также относится по меньшей мере к одному из соединений формулы (I) или их солям, сольватам и пролекарствам для применения в терапии.

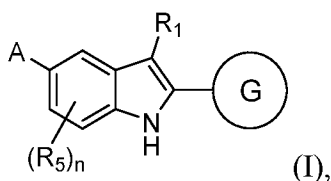
Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут быть использованы для лечения, профилактики или устранения различных связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения, профилактики или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие особенности настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме, поскольку раскрытие представлено далее.

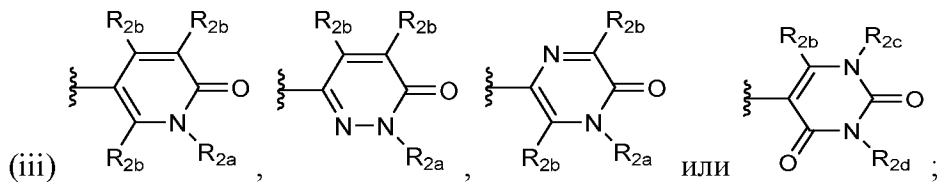
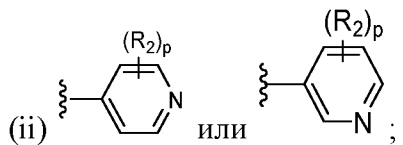
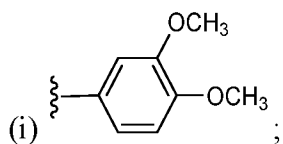
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I):

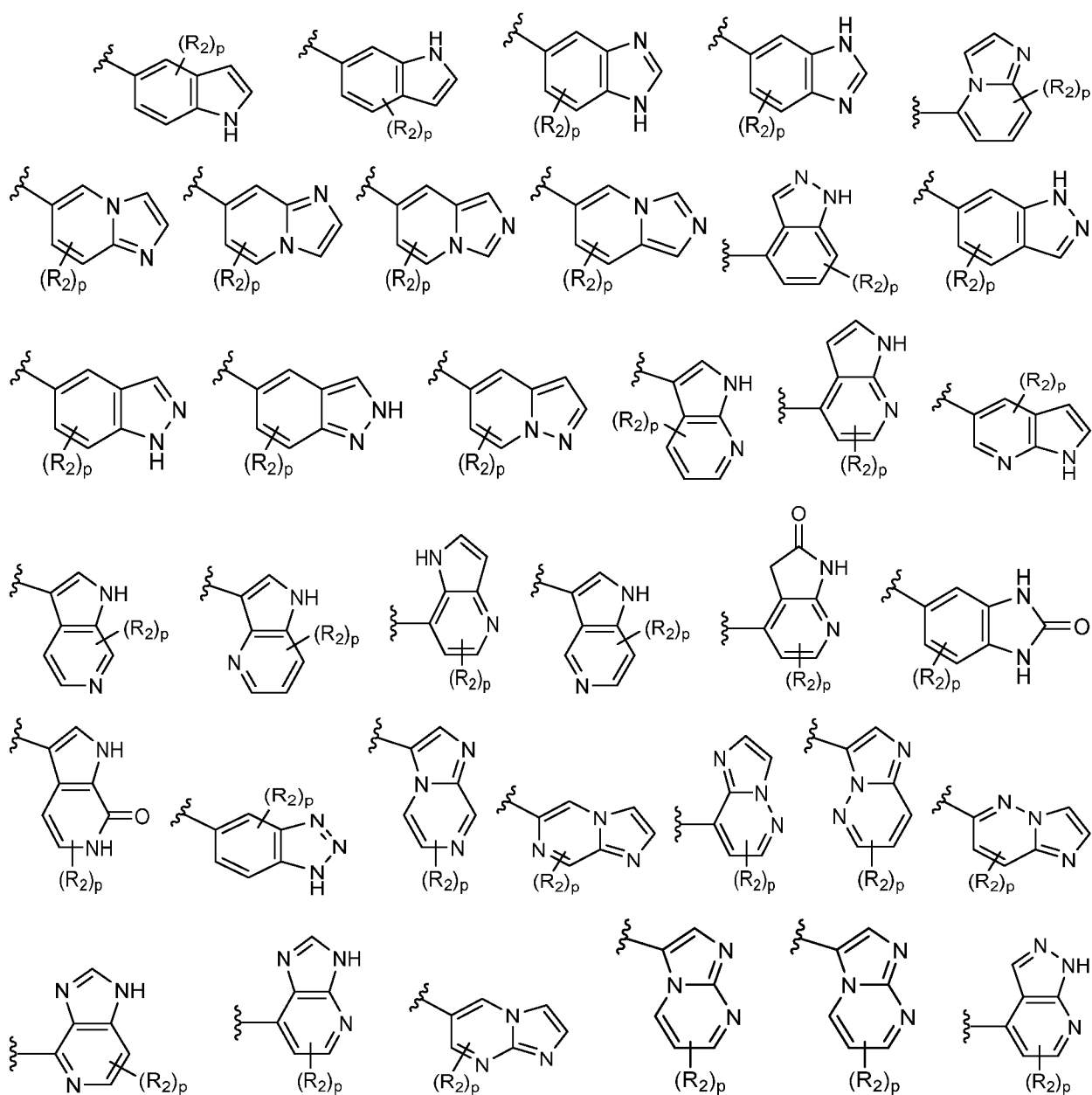


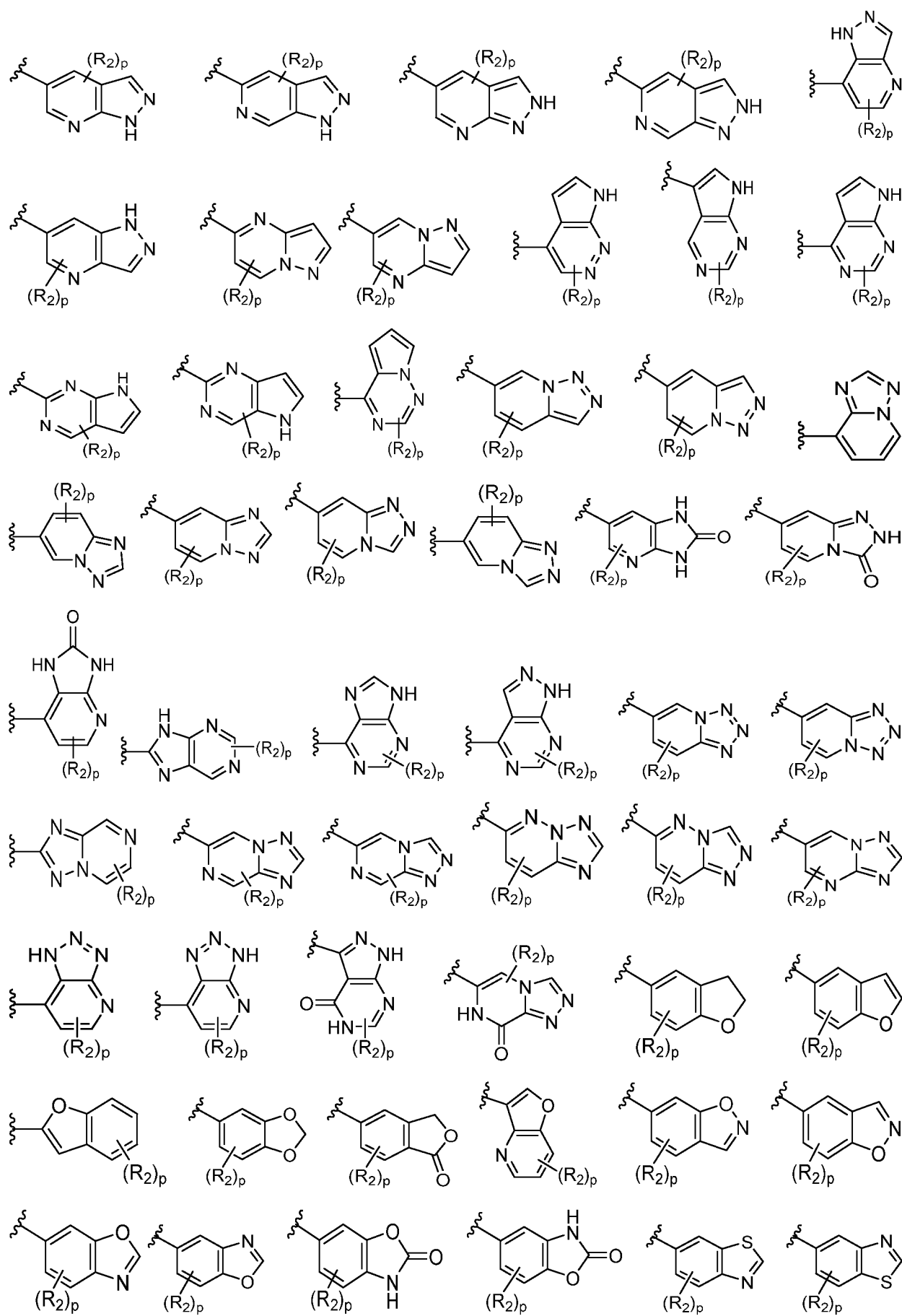
его N-оксиду или соли, где:

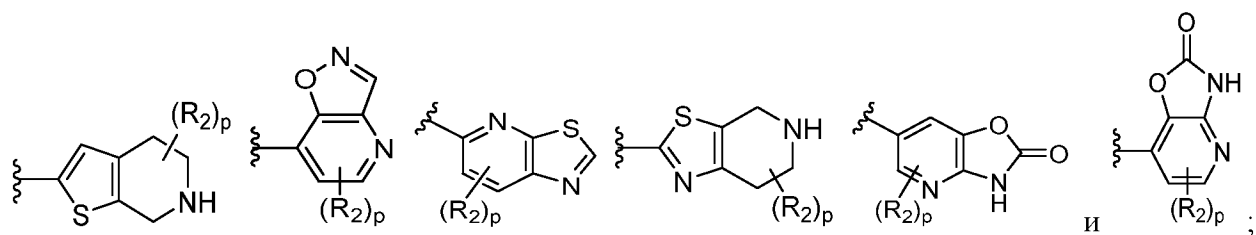
G представляет собой:



(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

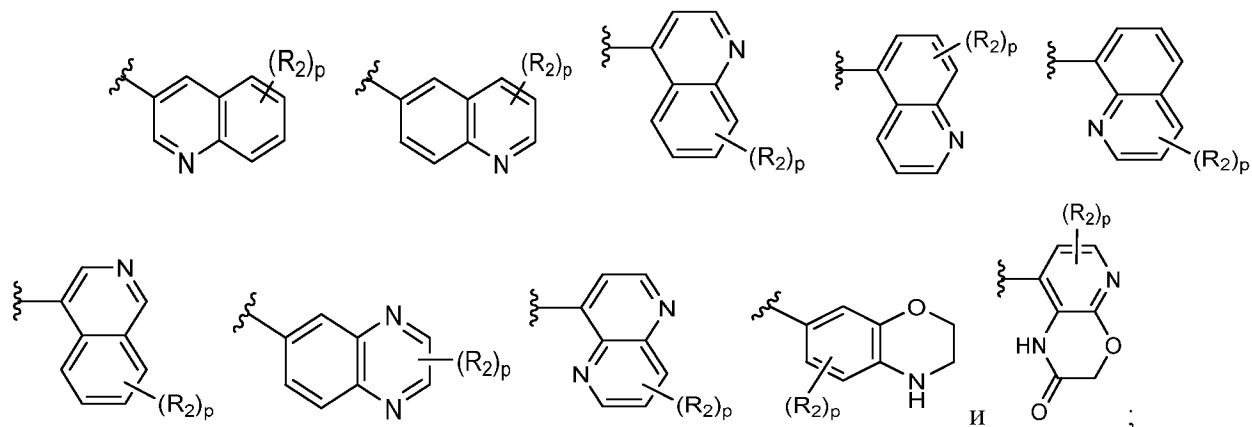






или

(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой:

(i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, C_{1-3} аминоксил, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$ или $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$;

(ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азапанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 4 R_{12a} ; или

(iii) $-\text{CR}_x=\text{CR}_x(\text{пиперидинил})$; или

R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$ или тетрагидропиранил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоксил, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6} \text{ алкоксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксadiaзолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, если один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-\text{OCH}_3$;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотiomорфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} аминоалкила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-5} гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{HS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкокси})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-4} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$;

R_v представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

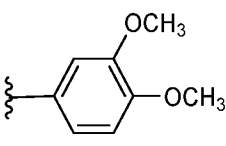
каждый R_y независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, пиперидинил или морфолинил;

n представляет собой ноль, 1 или 2; и

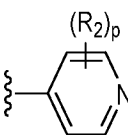
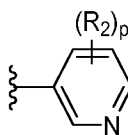
r представляет собой ноль, 1, 2, 3 или 4.

Соединения формулы (I) или их соли, в которых A представляет собой $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$; и R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, и циклическая группа содержит один или несколько гетероатомов, циклическая группа связана с индольным кольцом при помощи атома углерода в циклической группе.

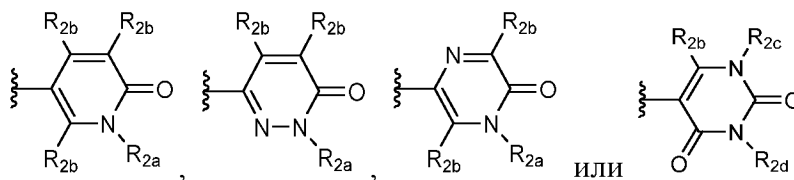
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

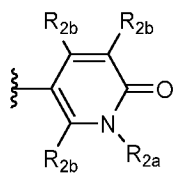
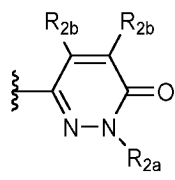
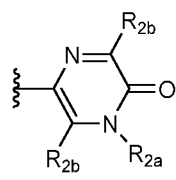
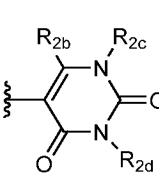
G представляет собой: ; и A, R_1 , R_5 и n определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

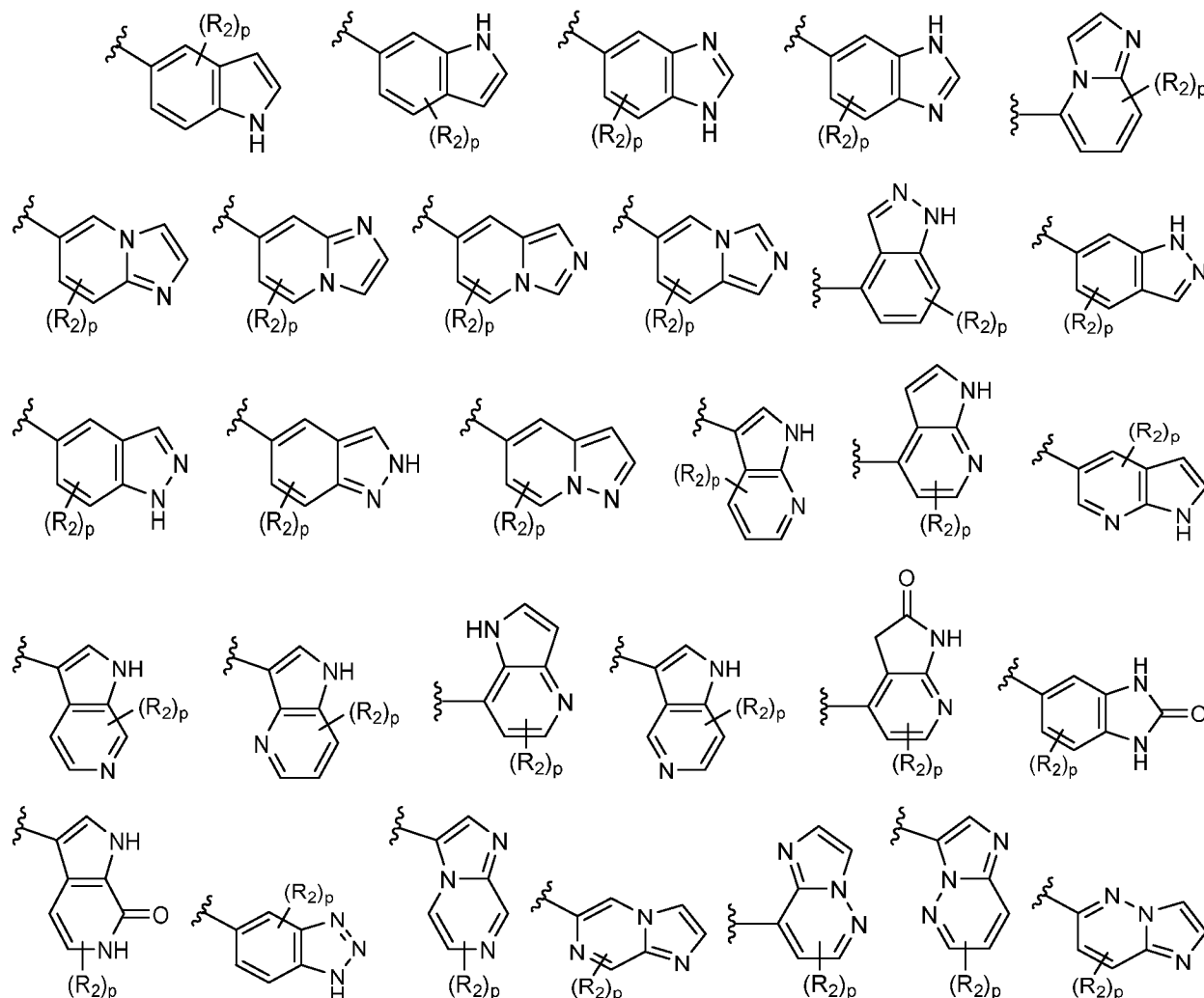
или соли, где G представляет собой:  или ; и A, R_1 , R_2 , R_5 , n и p определены в первом аспекте.

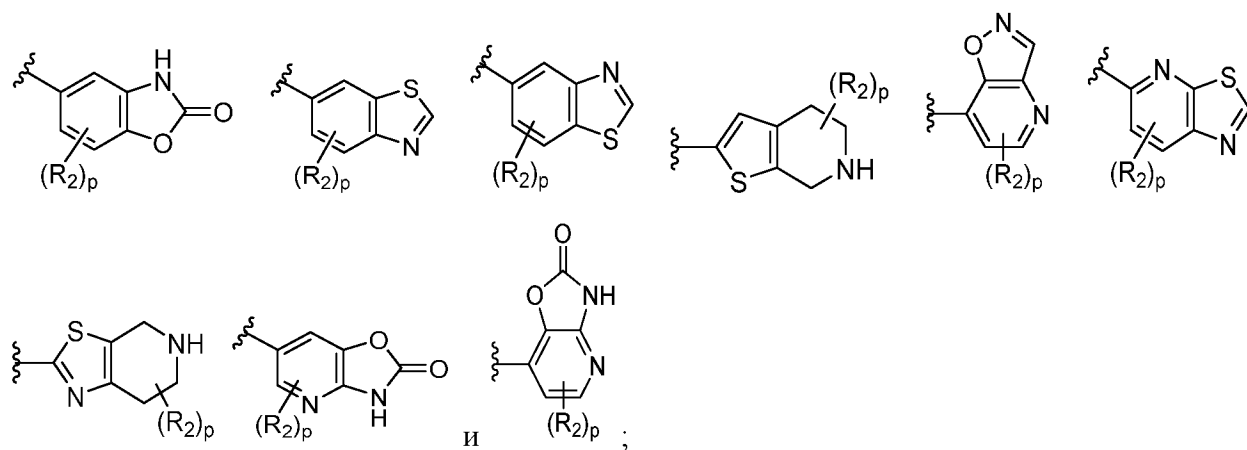
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



G представляет собой , ,  или ; и A, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, R₅, n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C₃₋₆ циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-CH_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(\text{циклопропил})$, $-C(O)O(C_{1-2} \text{ алкил})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-CR_x=CH_2$ или $-CH=CH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой $-CH_3$; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-CH_3$.

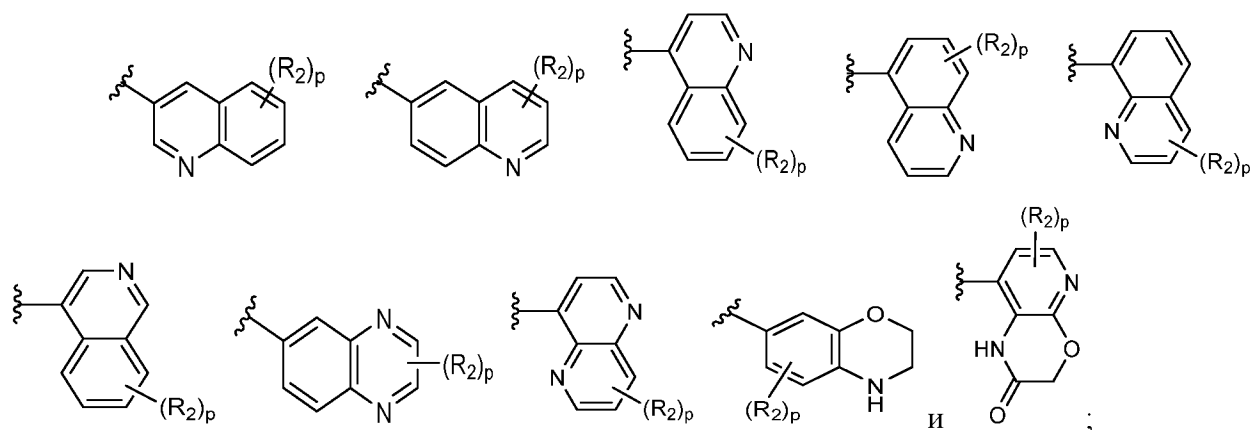
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:





и A , R_1 , R_2 , R_5 , n и p определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



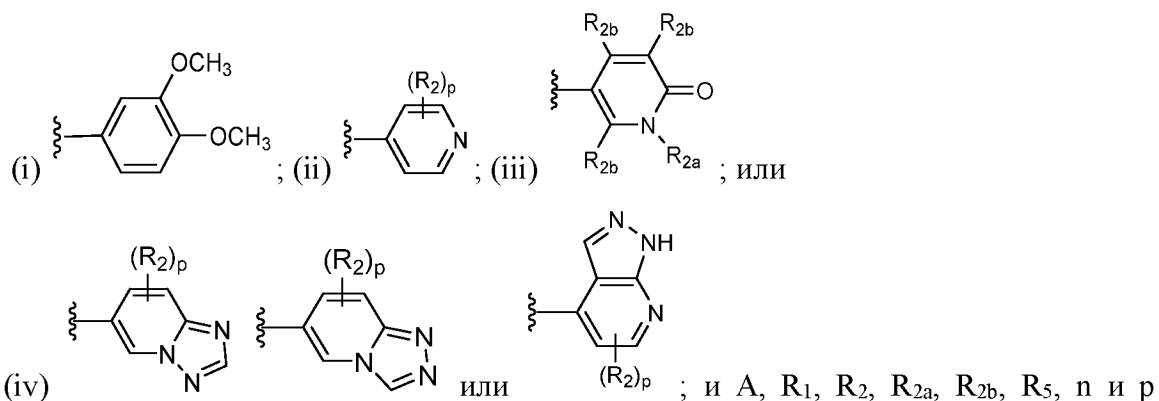
и A , R_1 , R_2 , R_5 , n и p определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксиалкил или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил); каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил; R_{2a} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил или фенил; каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$ или $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил); A представляет собой: (i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил})$ или

$-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепаанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепаанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; или (iii) $-\text{CR}_x=\text{CR}_x(\text{пиперидинил})$; R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} аминоалкила, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-2} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; R_{12b} представляет собой азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила, C_{1-2} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$; каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкил или $-\text{OCH}_3$; n представляет собой ноль или 1; p представляет собой ноль, 1, 2 или 3; и G определен в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

или соли, где G представляет собой:



определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой H, Cl, –CN, C_{1–4} алкил, C_{1–2} фторалкил, C_{1–2} гидроксialкил или –C(O)O(C_{1–2} алкил); каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, –CN, –OH, C_{1–3} алкил, C_{1–2} фторалкил, C_{1–2} цианоалкил, C_{1–3} гидроксialкил, C_{1–2} аминоалкил, –(CH₂)_{0–2}O(C_{1–3} алкил), C_{3–6} циклоалкил, –NR_xR_x, –(CH₂)_{0–2}C(O)NR_xR_x, –CH₂(C_{3–6} циклоалкил), –CH₂(фенил) или фенил; R_{2a} представляет собой C_{1–4} алкил, C_{1–2} фторалкил, C_{1–4} гидроксialкил, –(CH₂)_{1–3}OCH₃, C_{3–6} циклоалкил, –CH₂C(O)NR_xR_x, –CH₂(C_{3–6} циклоалкил), –CH₂(фенил), тетрагидрофуранил или фенил; каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, –CN, –NR_xR_x, C_{1–6} алкил, C_{1–2} фторалкил, C_{1–3} гидроксialкил, –(CH₂)_{0–2}O(C_{1–2} алкил), –(CH₂)_{0–2}C(O)NR_xR_x, –(CH₂)_{1–3}(циклопропил), –C(O)O(C_{1–2} алкил), –C(O)NR_x(C_{1–3} алкил), –CR_x=CH₂ или –CH=CH(C_{3–6} циклоалкил); A представляет собой: (i) –(CR_xR_x)_{1–2}R₁₁, C_{1–2} аминоалкил, –(CR_xR_x)_{1–2}NR_xC(O)R₁₁, –CH₂NR_xC(O)(CH₂)_{1–2}(пиперидинил), –CH₂NR_xC(O)OCH₂(пиперидинил) или –CH₂NR_xC(O)(CH₂)_{1–2}NR_xR_x; (ii) –CR_xR₁₂R₁₃, где R₁₂ и R₁₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепапила, азетидинила, C_{3–7} циклоалкила, диазепапила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a}; или (iii) –CR_x=CR_x(пиперидинил); R₁₁ представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4–с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из F, Cl, –CN, C_{1–3} алкила, C_{1–2} аминоалкила, –CH₂(фенил), –C(O)CH₂NR_xR_x, –CH₂CR_xR_xOH, –CH₂C(O)NR_xR_x, –CH₂CH₂S(O)₂(C_{1–3} алкил), –CH₂CH₂S(O)(C_{1–3} алкил), оксетанила, тетрагидрофуранила и

тетрагидропиранила; каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-2} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_xR_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})R_{12b}$, $-\text{CR}_x\text{R}_xR_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; R_{12b} представляет собой азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазацикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротииопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила, C_{1-2} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$; каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкил или $-\text{OCH}_3$; n представляет собой ноль или 1; p представляет собой ноль, 1, 2 или 3; и R_x и R_y определены в первом аспекте. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$; R_{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$; каждый R_{2b} независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$; A представляет собой: (i) $-\text{CHR}_xR_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2R_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})R_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил})$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CHR}_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; или (iii) $-\text{CH}=\text{CH}(\text{пиперидинил})$; R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил,

пиперидинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, оксетанила и тетрагидропиранила; каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; R_{12b} представляет собой азетидинил, циклопропил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; n представляет собой ноль; и p представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$; R_{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$; каждый R_{2b} независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$; A представляет собой: (i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил})$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую

группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азеанила, азетидинила, C₃₋₆ циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a}; или (iii) –CH=CH(пиперидинил); R₁₁ представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из F, –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CN, –CH₂(фенил), –C(O)CH₂N(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂CH₂S(O)CH₃, оксетанила и тетрагидропиранила; каждый R_{12a} независимо представляет собой –OH, –CH₃, –CH₂CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CF₃, –CH₂CH₂CH₂CF₃, –CH₂CN, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂C(O)NH(CH₃), –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –CH₂C(O)NH₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, –CH₂NR_xR_x, –CH₂CH₂NH(CH₃), –OCH₃, –NR_xR_x, –N(CH₃)(CH₂CH₃), –N(CH₃)(CH(CH₃)₂), –NR_x(CH₂CHF₂) –NH(CH₂CF₃), –N(CH₃)(CH₂CH₂CF₃), –N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), –NH(CH₂CN), –N(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, –NH(CH₂C(CH₃)₂OH), –NH(CH₂C(O)NH₂), –N(CH₃)(OCH₃), –NR_xCH₂CH₂S(O)₂CH₃, –NHC(O)CH₃, –NHC(O)CH₂CF₃, –NHC(O)CHR_xNH(CH₃), –NR_xC(O)CH₂N(CH₃)₂, –NHC(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), –NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, –NHC(O)CH₂NH(CH₂C(CH₃)₂OH), –NHCH₂C(O)NR_x(CH₃), –NHS(O)₂CH₃, –C(O)C(CH₃)₃, –C(O)CH(CH₂CH₃)₂, –C(O)CH₂OCH₃, –C(O)CH₂CH₂OCH₃, –C(O)CH₂NH(CH₃), –C(O)CH₂N(CH₃)₂, –C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), –C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), –C(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, R_{12b}, –CH₂R_{12b}, –C(O)R_{12b}, –C(O)CH₂R_{12b}, –C(O)CH₂NHR_{12b}, –C(O)NR_xR_{12b}, –NR_xC(O)CH₂R_{12b}, –NR_xR_{12b}, –NR_xCH₂R_{12b}, –NHC(O)CH₂NR_xR_{12b}, –NHC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}, –NHCH₂C(O)NHR_{12b} или –OR_{12b}; R_{12b} представляет собой азетидинил, циклопропил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазилил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, –OH, –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂OH, –OCH₃, –CH₂CH₂OCH₃, –NR_xR_x и –C(O)NH₂; n представляет собой ноль; p представляет собой ноль, 1, 2 или 3; и G и R_x определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

или соли, где R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$; и G, A, R_5 и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксиалкил или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-\text{OCH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, C_{1-2} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6} \text{ алкоксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C_{3-6} циклоалкил, фенил, морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксидиазолил, имидазолил или триазолил; и G, A, R_1 , R_5 , R_x , R_y , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой (i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил})$ или $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанил, азепанил, азетидинил, C_{3-7} циклоалкил, диазепанил, диазаспиро[4.5]деканонил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; или (iii) $-\text{CR}_x=\text{CR}_x(\text{пиперидинил})$; и G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{12a} , R_{13} , R_x и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых A

представляет собой: (i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пиперидинил), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (пиперидинил) или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; или (iii) $-\text{CH}=\text{CH}$ (пиперидинил).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой (i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, C_{1-3} aminoalkyl, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (пиперидинил), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}$ (пиперидинил) или $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; или (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазина, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 4 R_{12a} ; и G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{12a} , R_{13} , R_x и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых (i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} aminoalkyl, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (пиперидинил), $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (пиперидинил) или $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; или (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазина, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых A представляет собой (i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пиперидинил), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (пиперидинил) или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; или (ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

или соли, где А представляет собой $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{11}$, C_{1-3} аминоктил, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xC(O)R_{11}$, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)O(CH_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$ или $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$; и G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_x и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых $-(CR_xR_x)_{1-2}R_{11}$, C_{1-2} аминоктил, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)R_{11}$, $-CH_2NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-CH_2NR_xC(O)OCH_2(\text{пиперидинил})$ или $-CH_2NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой $-CHR_xR_{11}$, $-CH_2CH_2R_{11}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)R_{11}$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2(\text{пиперидинил})$, $-CH_2NHC(O)OCH_2(\text{пиперидинил})$ или $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из F, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)CH_3$, оксетанила и тетрагидропиранила.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где А представляет собой $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепаанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепаанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 4 R_{12a} ; и G, R_1 , R_5 , R_{12} , R_{12a} , R_{13} , R_x и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепаанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепаанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой $-CHR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепаанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила,

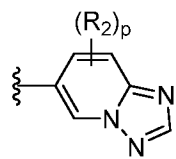
октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} . Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; и R_{12b} представляет собой азетидинил, циклопропил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCH}_3$; n представляет собой ноль, 1 или 2; и G, A, R_1 и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкил или $-\text{OCH}_3$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Настоящий вариант осуществления также включает в себя соединения, в которых n представляет собой ноль или 1.

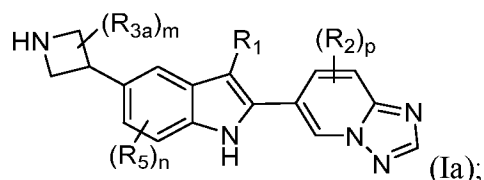
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

или соли, где А представляет собой $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$; и R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и азепанила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; и G, R_1 , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой азетидинил или пиперидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} .

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой азетидинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

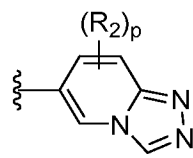


; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (Ia):

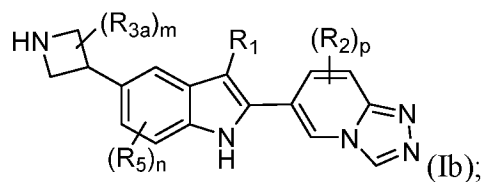


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой азетидинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

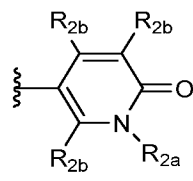


; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (Ib):

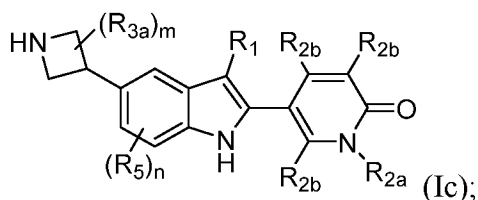


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой азетидинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

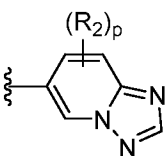


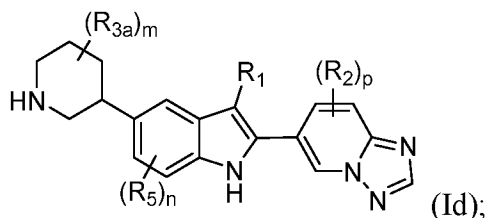
; и R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ic):



где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

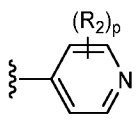
Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой пиперидинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет

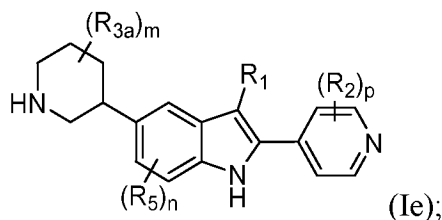
собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Id):



где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

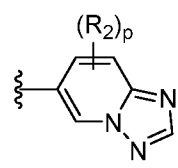
Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), его N-оксиду или солям, где А представляет собой пиперидинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G

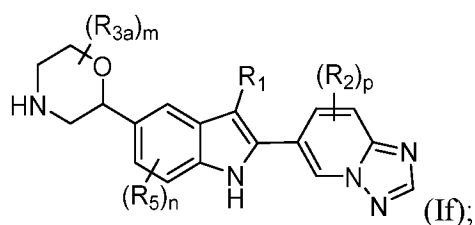
представляет собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (If) и соединения структуры формулы (Ie):



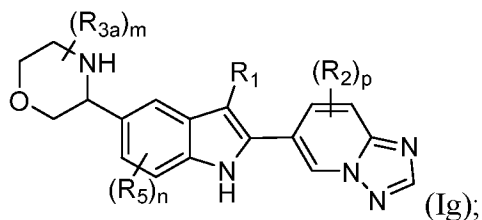
где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой морфолинил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (If):

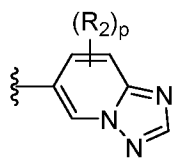


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ig):

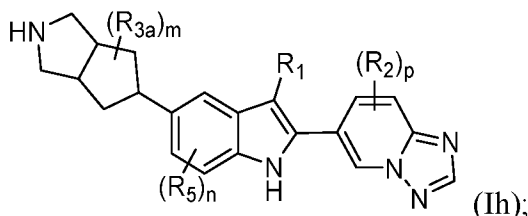


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой октагидроциклопента[с]пирролил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ;

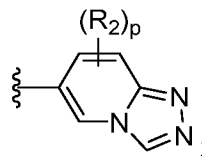


Г представляет собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ih):

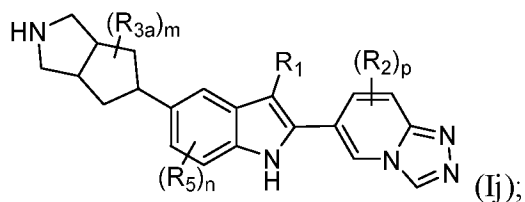


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой октагидроциклопента[с]пирролил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ;



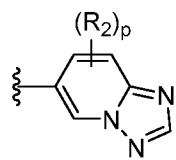
Г представляет собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ij):



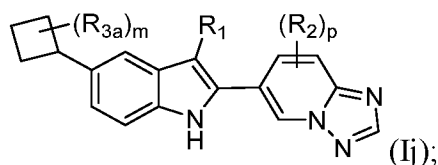
где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его солям,

где А представляет собой циклобутил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

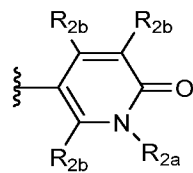


; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ij):

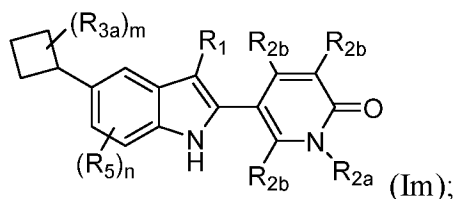


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой циклобутил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

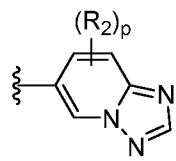


; и R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Im):

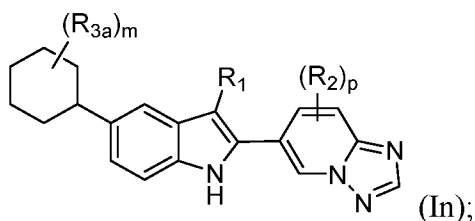


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой циклогексил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

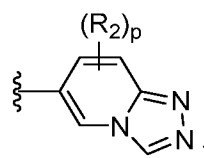


; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (In):

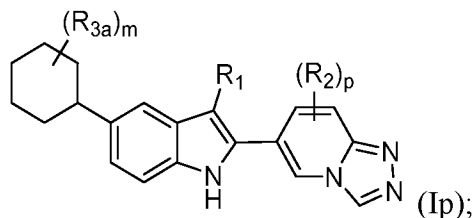


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где А представляет собой циклогексил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

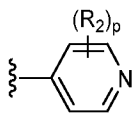


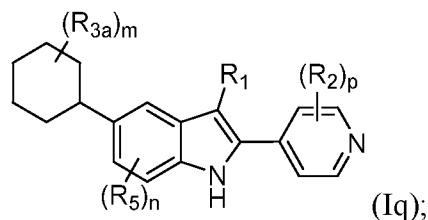
; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ip):



где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

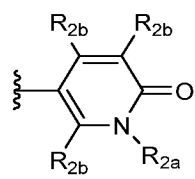
Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), его N-оксиду или солям, где A представляет собой циклогексил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G

представляет собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Iq):

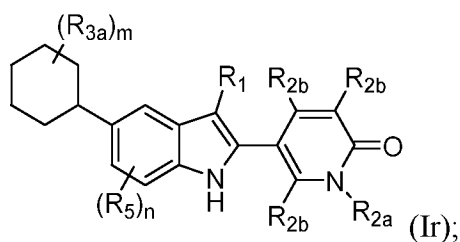


где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где A представляет собой циклогексил, замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G представляет собой

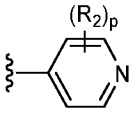


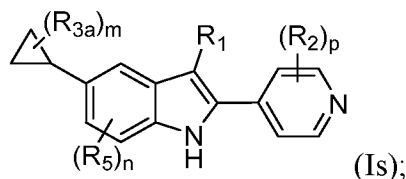
; и R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Ir):



где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), его N-оксиду или солям, где A представляет собой циклопропил замещенный от нуля до 3 R_{12a} ; G

представляет собой ; и R_2 , R_5 , R_{12a} , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения структуры формулы (Is):



где m представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, причем указанное соединение выбрано из соединений примеров 1-82, 85-93, 95-96 и 99-592.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных признаков. Настоящее изобретение охватывает все отмеченные комбинации аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению. Является понятным, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любым или всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. В свою очередь различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение «соединения» относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в настоящей области техники условному обозначению



использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемые в настоящем описании термины «галоген» и «галоген» относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе $-\text{CN}$.

Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин «оксо» относится к группе $=\text{O}$.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа «C», нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, «C₁₋₆ алкил»

означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «фторалкил» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что «C1-4 фторалкил» включает в себя C1, C2, C3 и C4 алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Термин «цианоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, «цианоалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ и C₁₋₄ цианоалкил.

Термин «аминоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминными группами. Например, «аминоалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и C₁₋₄ аминоалкил.

Термин «гидроксиалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, «гидроксиалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C₁₋₄ гидроксиалкил.

Термин «гидроксифторалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью с одной или несколькими гидроксильными группами и один или несколько атомов фтора. Например, «гидроксифторалкил» включает в себя $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ и C₁₋₄ гидроксифторалкил.

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из не ароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа «C», то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, «C₃-C₆ циклоалкил» означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, «C₁₋₃ алкокси» означает алкоксигруппы с

атомами углерода в количестве от одного до трех.

Используемый в настоящем описании термин «алкоксиалкил» относится к алкоксигруппе, присоединенной через свой атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту, например, метоксиметоксигруппа ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Например, «C₂₋₄ алкоксиалкил» означает алкоксиалкильные группы с двумя-четырьмя атомами углерода, такие как $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых тел.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. «Сольват» охватывает и жидкофазные, и отделяемые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (I) («в основном чистое»), которую затем использовали или составляли, как описано в настоящем изобретении. Такие «в основном чистые» соединения формулы (I) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к TLR7/8/9, или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как SLE, IBD, рассеянный склероз (MS), синдром Шегрена и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин «процесс лечения» или «лечение» означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и предусматривает: (a) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т. е., прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т. е., обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как

-CD₃.

Полезность

Человеческая иммунная система эволюционирует с целью защиты организма от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы обеспечивают, чтобы различные клеточные компоненты иммунной системы целенаправленным образом обезвреживали чужеродные вещества или организмы, не нанося при этом необратимого или значительного ущерба индивидууму. Хотя иницирующие факторы в настоящее время не полностью изучены, при аутоиммунных болезненных состояниях иммунная система направляет свою воспалительную реакцию на целевые органы у пораженного индивидуума. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим или первоначальным поражением целевого органа или целевых тканей, таких как сустав при ревматоидном артрите, щитовидная железа при аутоиммунном тиреоидите, центральная нервная система при рассеянном склерозе, поджелудочная железа при сахарном диабете I типа и кишечник при воспалительном заболевании кишечника.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют передачу сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, или 8, или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Соответственно, соединения формулы (I) пригодны при лечении патологических состояний, связанных с ингибированием передачи сигналов с участием одного или нескольких из TLR7, TLR8 или TLR9. К таким патологическим состояниям относятся заболевания, связанные с рецепторами TLR7, TLR8 или TLR9, при которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

В контексте настоящего документа термины «осуществление лечения» или «лечение» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают: (a) предупреждение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию такого болезненного состояния, но еще не было диагностировано как имеющее его; (b) подавление болезненного состояния, т. е. остановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или смягчения, облегчения, ослабления или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9 соединения формулы (I) пригодны при лечении заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR7, TLR8 или TLR9, в том числе без ограничения воспалительных

заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, астма, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка, псориаз; аутовоспалительных заболеваний, в том числе криопирин-связанных периодических синдромов (CAPS), связанного с рецепторами TNF периодического синдрома (TRAPS), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), болезни Стилла, развившейся у взрослых, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, подагры, подагрического артрита; нарушений обмена веществ, в том числе сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, инфаркта миокарда; нарушений, приводящих к разрушению костной ткани, таких как заболевание, приводящее к резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанное с множественной миеломой заболевание костей; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и ЦМВ-ретинит, СПИД соответственно.

Если конкретнее, к конкретным патологическим состояниям или заболеваниям, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, относятся без ограничения панкреатит (острый или хронический), астма, аллергия, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническая обструктивная болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастения гравис, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакция «трансплантат против хозяина», воспалительная реакция, индуцированная эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, дегенерация мышц, кахексия, псориазический артрит, синдром Рейтера, подагра, травматический артрит, коревая краснуха, острый синовит, заболевание, связанное с β -клетками поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральная малярия, хроническое

воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, приводящее к резорбции кости, отторжения аллотрансплантата, лихорадка и миалгии из-за инфекции, кахексия, развившаяся на фоне инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадка, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включающие острый гепатит (в том числе гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и ЦМВ-ретинит, СПИД, ARC или злокачественное новообразование и герпес; инсульт, ишемия миокарда, ишемия при инсульте, сердечные приступы, гипоксия органа, гиперплазия сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофия сердца, тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов, эндотоксемия и/или синдром токсического шока, патологические состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, и пузырьчатка обыкновенная. В данный вариант осуществления включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из волчанки, в том числе волчаночного нефрита и системной красной волчанки (SLE), болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и пузырьчатки обыкновенной. Также включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, в том числе ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, возникающего в результате инсульта, и ишемически-реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда. Другим способом лечения является способ, при котором патологическое состояние представляет собой множественную миелому.

Согласно одному варианту осуществления, соединения формулы (I) пригодны при лечении рака, в том числе макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и первичной лимфомы ЦНС.

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцируемых провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS-2), также называемая циклооксигеназой-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, к дополнительным связанным с

TLR7/8/9 патологическим состояниям относятся отек, анальгезия, лихорадка и боль, такие как нервно-мышечная боль, головная боль, боль, вызванная раком, зубная боль и боль при артрите. Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения ветеринарных вирусных инфекций, таких как лентивирусные инфекции, в том числе без ограничения инфекции, вызванные вирусом инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, в том числе инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита кошек, вирусом иммунодефицита крупного рогатого скота и вирусом иммунодефицита собак.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких патологических состояний, предусматривающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. «Терапевтически эффективное количество» подразумевают как включающее количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении отдельно или в комбинации является эффективным для ингибирования аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

Способы лечения патологических состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут предусматривать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими средствами, пригодными при лечении таких патологических состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также подразумевают как включающее количество комбинации заявляемых соединений, которое является эффективным для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

Примеры таких других терапевтических средств включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессирующие противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при их использовании в

комбинации с соединениями по настоящему изобретению можно применять, например, в тех количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference (PDR)*, или в тех количествах, которые будут иным образом определены специалистом в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такое другое одно или несколько терапевтических средств можно вводить до, одновременно с или после введения соединений по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, с помощью которых можно лечить патологические состояния, связанные с рецептором TLR7/8/9, в том числе описанные выше заболевания, опосредованные рецептором семейства IL-1.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть введены в состав, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных соединений того типа, который является подходящим для требуемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т. п.) согласно таким техникам, которые хорошо известны из области техники получения фармацевтических составов.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает в себя композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, обычно принятой в области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители были составлены согласно множеству факторов, хорошо известных специалистам настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения тип и природу сформулированного активного средства; субъекта, которому вводили содержащую средство композицию; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтический признак, который лечили. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и не водную жидкую среду, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя некоторое количество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, такие дополнительные ингредиенты были включены в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих и т. п., хорошо известных специалистам настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их выбор, представлены в различных легко доступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), которые включены в настоящее описание при помощи ссылки в своей

полноте.

Соединения формулы (I) могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое лечили, что может зависеть от необходимости в сайт-специфичном лечении или количестве доставляемого соединения формулы (I).

Также настоящее изобретение охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами «носителя») и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кроссповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной лекарственной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов, и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально при помощи любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные

препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус вещества включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время вещества включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое

масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-пара-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере с одним

суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лаурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые

среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе натрия хлорида, трагакантовой камеди и/или в различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т. е., Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т. е., пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т. е., Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем

или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионные обменники, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т. п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители,

ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозировки для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозировки может широко варьировать, и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена одной-четырьмя дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первое терапевтическое средство, включающее в себя:

соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания (как определено выше). Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания. Готовое изделие дополнительно может включать в себя: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (с) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тюбика (например, для изготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т. п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий области, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Согласно одному варианту осуществления в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых

была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Например, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т. п.), на котором была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением описанных ниже способов вместе со способами синтеза, известными из области органической химии синтеза, или их вариациями, как отмечено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все цитируемые в настоящем описании ссылки включены в настоящее описание во всей своей полноте при помощи ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в настоящем разделе. Реакции проводили в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, и они являются подходящими для осуществляемых превращений. Также, при описании представленных ниже способов синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методики исследования, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для такого взаимодействия, которые должны быть легко подтверждены специалистом настоящей области техники. Специалисту области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна совпадать с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с реакционными условиями, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Также будет отмечено, что другим важным принципом при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным

источником, в котором описаны многие альтернативы для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Примеры

Препараты соединений формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I), могут быть получены с применением процедур, показанных в следующих примерах, и родственными процедурами. Способы и условия, используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, но подразумевается, что они показывают, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, используемые в этих примерах, когда не были получены процедурой, описанной в настоящем изобретении, обычно являются или коммерчески доступными, или описаны в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе.

СОКРАЩЕНИЯ

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
безвод.	безводный
вод.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутоксикарбонил
об.кол.	объем колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол

H или H ₂	водород
ч, ч. или час.	час(ы)
HCTU	гексафторфосфат O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HOAc	уксусная кислота
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M ⁺¹	(M+H) ⁺
МС	масс-спектрометрия
н или N	нормальный
NBS	н-бромсукцинимид
нм	нанометр
nM	наномолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладий на углеороде
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунтов на квадратный дюйм
PuBOP	гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония
Вр.удерж.	время удерживания
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография

TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Условия аналитической и препаративной ВЭЖХ:

QC-ACN-AA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

QC-ACN-TFA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика А1: L3 Acquity: Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 мин) 98% В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,6 мин); Время градиента: 1,6 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

Методика В1: L2 Aquity; Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 мин), 98%-2% В (до 1,5 мин); Время градиента: 1,8 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

Методика С1 SCP: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония. Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D1 SCP: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D2 SCP: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D3 SCP: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 6-46% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика E1 iPAC: Колонка: Waters Xbridge C18 4,6 x 50 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония. Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 1 минуты; Элюция: 4 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика F1 iPAC: Колонка: Waters Acquity BEH C18 2,1x50 мм 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 2,20 минут; Элюция: 0,800 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(А): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мм-2,7мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, Элюция = 1 мл/мин.

(В): Waters Acquity BEH C18 (2,1 x 50 мм) 1,7 микрон; Буфер: 5 мМ аммония ацетата pH 5 доведено с помощью HCOOH, Растворитель А: Буфер:ACN (95:5), Растворитель В: Буфер:ACN (5:95), Методика: %В: 0 мин-5%: 1,1 мин -95%: 1,7 мин-95%, Элюция: 0,8 мл/мин.

(С): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мм-2,7мкм) Подвижная фаза А: 0,1% HCOOH в воде; Подвижная фаза В: ACN. Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Скорость элюции: 1,0 мл/мин.

(D): Kinetex XB-C18 (75 x 3 мм) 2,6 микрон; Растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02); Подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (02:98); Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Скорость элюции: 1,1 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(E): Колонка: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) мм, 2,7мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.

(F): Колонка: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) мм, 2,7мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100%В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.

(G): Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), 1,7 микрон; Растворитель А = 100% вода с 0,05% TFA; Растворитель В = 100% ацетонитрил с 0,05% TFA; градиент = 2-98% В в течение 1 минуты, затем 0,5-минутное выдерживание при 98% В; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(H): Колонка: Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мм) 1,7мкм, Ascentis C8 NH₄COOH 5 мин. М, Подвижная фаза А: 10 mM формиата аммония: ACN (98:2), Подвижная фаза В: 10 mM формиата аммония: ACN (2:98), градиент: 20%-100% В (0-4 мин); 100% В (4-4,6 мин); Элюция: 1 мл/мин.

(I) Колонка: Sunfire C18 (4,6 x 150) мм, 3,5мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA; Температура: 50°С; Градиент:10-100%В в течение 12 минут; Элюция:1 мл/мин.

(J) Колонка: Sunfire C18 (4,6 x 150) мм, 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA;

(K) Waters Acquity SDS.

Подвижная фаза: А: вода В: ACN; 5%-95%В в течение 1 мин; Интервал градиента: 50%-98% В (0-0,5 мин); 98%В (0,5 мин-1 мин); 98%-2% В (1-1,1 мин); Время элюции: 1,2 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Время анализа: 1,7 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).

(L) Acquity UPLC BEH C18 (3,0 x 50 мм) 1,7 мкм. Буфер: 5 mM ацетата аммония

Подвижная фаза А: Буфер:ACN (95:5); Подвижная фаза В:Буфер:ACN (5:95) Методика: %В: 0 мин-20%:1,1 мин-90%:1,7 мин-90%. Время элюции: 2,25 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).

(M): Kinetex SBC18 (4,6 x 50 мм) 5 микрон; Растворитель А: 10 mM формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02); Подвижная фаза В: 10 mM формиата аммония в воде: ацетонитрил (02:98); Температура: 50 °С; Градиент: 30-100% В (0-4 мин), 100% В (4-4,6 мин), 100-30% В (4,6-4,7 мин), 30% В (4,7-5,0 мин); Скорость элюции: 1,5 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(N): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мм-2,7мкм) Подв. фаза А: 10 mM NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 mM NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В (0-1,7 минут); 100% В (1,7-3,4 минут). Элюция = 1 мл/мин.

(O) Waters Acquity SDS Колонка BEH C18 (2,1 x 50 мм) 1,7 мкм. Фаза А: буфер в воде; Подв. фаза В: буфер в ACN, Градиент: 20-98% В (0-1,25 минут); 98% В (1,25-1,70 минут); 98%-

2% В (1,70-1,75 минут); Элюция = 0,8 мл/мин.

(Р): Колонка: Xbridge ВЕН ХР С18 (50 x 2,1) мм, 2,5мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM NH₄ОAc; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM NH₄ОAc; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.

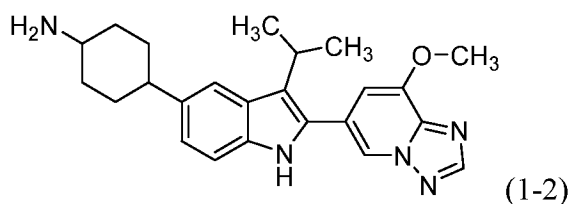
(Q): Колонка: Xbridge ВЕН ХР С18 (50 x 2,1) мм, 2,5мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100%В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.

(TS1): Колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18 (2,1 x 50 мм), 1,7 микрон; Растворитель А = 100% вода с 0,05% TFA; Растворитель В = 100% ацетонитрил с 0,05% TFA; градиент = 2-98% В в течение 1 минуты, затем 0,5-минутное выдерживание при 98% В; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Детекция: УФ при 254 нм.

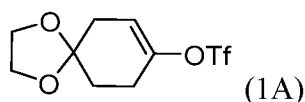
ПРИМЕРЫ 1 И 2

4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)

циклогексанамина:



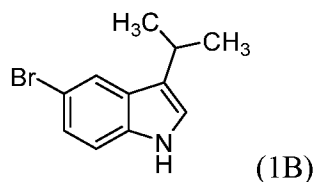
Промежуточное соединение 1А: 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфонат



К раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (10,0 г, 64,0 ммоль) и N-фенил-бис(трифторметансульфонимида) (29,7 г, 83 ммоль) в THF (1000 мл) при -78 °С, добавляли KHMDS (16,60 г, 83 ммоль), полученную реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры, перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой (300 мл), и экстрагировали добавлением этилацетата (2 x 500 мл), объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% этилацетата в петролейном эфире, фракцию собирали и концентрировали с получением 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (12,0 г, 41,6 ммоль, 65% выход) в виде бесцветной жидкости.

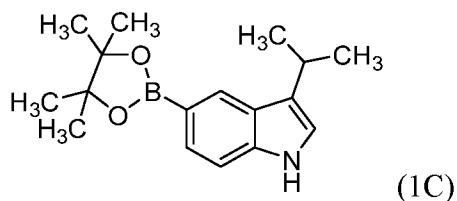
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5,67-5,65 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 4H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,51-2,40 (T, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H).

Промежуточное соединение 1B: 5-бром-3-изопропил-1H-индол



К раствору трихлоруксусной кислоты (43,8 г, 268 ммоль) и триэтилсилана (86 мл, 536 ммоль) в толуоле (500 мл) при 70°C добавляли раствор 5-бром-1H-индола (35,0 г, 179 ммоль) в толуоле (150 мл) и ацетоне (65,5 мл, 893 ммоль) в течение 35 мин, смесь далее нагревали до 90 °C, продолжали перемешивание в течение 14 ч. Реакционную смесь медленно гасили холодной водой, подщелачивали 10% водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали добавлением этилацетата (3 X 500 мл), объединенные органические слои промывали водой (500 мл) с последующим промыванием насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 240 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% этилацетата в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-3-изопропил-1H-индола (32,0 г, 134 ммоль, 75% выход) в виде светло-коричневой жидкости. Время удерживания при ЖХМС 3,10 мин [G], МС (E^+) m/z : 238,0 (M).

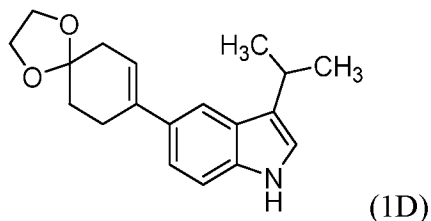
Промежуточное соединение 1C: 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол



К дегазированному раствору 5-бром-3-изопропил-1H-индола (32,0 г, 134 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (BISPIN) (44,4 г, 175 ммоль) в диоксане (800 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (8,78 г, 10,75 ммоль) и ацетат калия (39,6 г, 403 ммоль), полученную смесь перемешивали при 95 °C в течение 14 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали

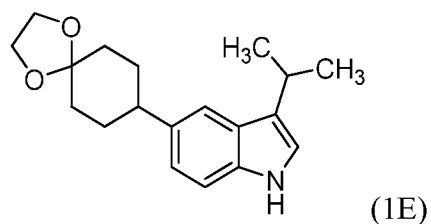
методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 240 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (26,0 г, 91 ммоль, 68% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,98 мин, (D) МС m/z : 286,1 (M+H).

Промежуточное соединение 1D: 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-индол



К дегазированному раствору 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (90,0 г, 316 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (109 г, 379 ммоль) в смеси диоксана (2000 мл), воды (300 мл), добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (15,46 г, 18,93 ммоль) и двухосновный фосфат калия (165 г, 947 ммоль), полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 240 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 40% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-индола (70,0 г, 235 ммоль, 75 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,44 мин (L) МС m/z : 298,4 (M+H).

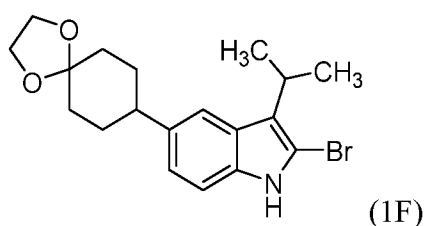
Промежуточное соединение 1E: 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол



К дегазированной смеси 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-индола

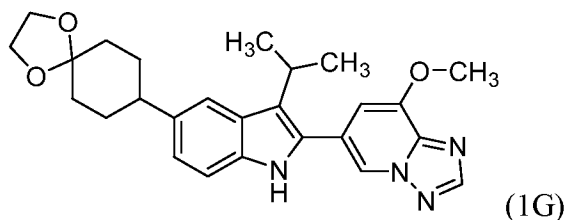
(70,0 г, 235 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли Pd/C (25,05 г, 235 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч под давлением водорода в газовой камере. Реакционную смесь фильтровали и промывали избытком метанола и THF, объединенный органический слой упаривали с получением 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5] декан-8-ил)-1H-индола (60,0 г, 200 ммоль, 85 % выход) в виде светло-коричневого твердого соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,84 мин [G] МС m/z : 300,2 (M+H).

Промежуточное соединение 1F: 2-бром-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол



К раствору 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индола (30,0 г, 100 ммоль) в DCE (2000 мл) при 0 °C медленно добавляли NBS (17,83 г, 100 ммоль) в DCE (800 мл), перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили холодной водой. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 240 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% этилацетата в петролейном эфире, содержащие продукт фракции собирали и концентрировали с получением 2-бром-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индола (17,0 г, 44,9 ммоль, 45% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,61 мин (L) МС m/z : 380,3 (M+2H).

Промежуточное соединение 1G: 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

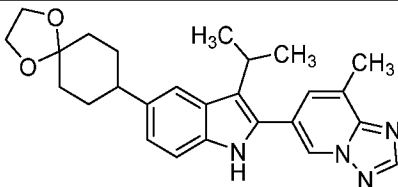
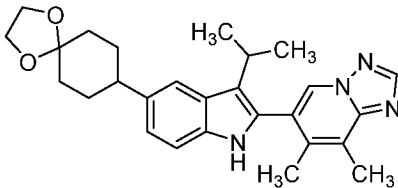


К дегазированному раствору 2-бром-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индола (5,0 г, 13,22 ммоль) и 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-

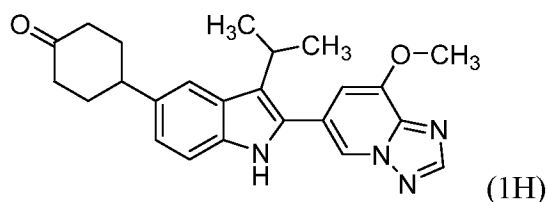
[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (5,82 г, 21,15 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (35,0 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (1,079 г, 1,322 ммоль) и двухосновный фосфат калия (6,91 г, 39,7 ммоль) при комнатной температуре, полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 4 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 80%-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (5,0 г, 11,20 ммоль, 85% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,38 мин [L]. МС m/z : 447,6 ($\text{M}+\text{H}$).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения промежуточного соединения 1G.

Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
INT-1G-2		430,5	431,6	1,48	L
INT-1G-3		444,56	445,6	1,51	L

Промежуточное соединение 1H: 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексанон:



К раствору 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (5,0 г, 11,20 ммоль) в DCM (100 мл) при 0 °С добавляли TFA

(21,57 мл, 280 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали и сушили в вакууме, затем подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали добавлением CHCl_3 (2 x 200 мл), промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанона (4,0 г, 9,94 ммоль, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,24 мин [L]. МС m/z : 403,6 (M+H).

Примеры 1 и 2:

Раствор 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанона (0,150 г, 0,373 ммоль), аммония ацетата (0,287 г, 3,73 ммоль), хлорида аммония (0,199 г, 3,73 ммоль) и уксусной кислоты (2,133 мкл, 0,037 ммоль) в смеси растворителей DMF (3,0 мл) и THF (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,035 г, 0,559 ммоль) при 0 °C, полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с использованием методики D2 для разделения как цис-, так и транс-изомеров, фракции, содержащие желаемые соединения, собирали и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac.

Пример 1 (Изомер 1): (0,044 г, 29 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,57 мин. (E) МС m/z : 404,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,56-8,39 (m, 2H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,47-3,21 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,81-1,60 (m, 4H), 1,56 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 1,39-1,24 (m, 1H).

Пример 2 (Изомер 2): (0,001 г, 0,892 ммоль, 1 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,42 мин (E) МС m/z : 404,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,52-8,37 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 3H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,73 (br. s., 3H), 2,32-2,09 (m, 5H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,54 (d, $J=7,1$ Hz, 7H), 1,33 (t, $J=7,3$ Hz, 8H).

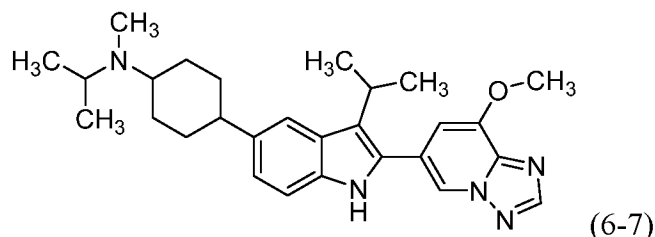
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 1 и 2.

Таблица 2

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
3		387,5	388,2	1,47	Е
4		387,5	388,3	1,22	Е
5		361,2	362,2	1,41	Е

ПРИМЕРЫ 6 И 7

N-изопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина:



Раствор 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексана (0,150 г, 0,373 ммоль), N-метилпропан-2-амин (0,136 г, 1,863 ммоль) и уксусной кислоты (2,133 мкл, 0,037 ммоль) в смеси растворителей DMF (3,0 мл) и THF (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,035 г, 0,559 ммоль) при 0 °С, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с получением обоих изомеров с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения.

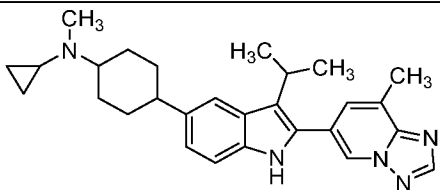
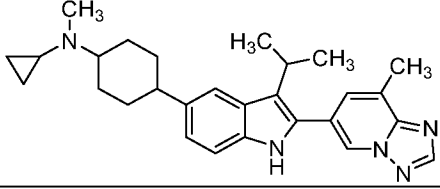
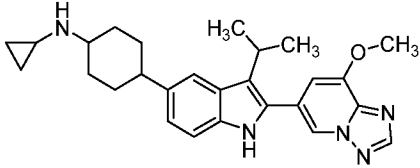
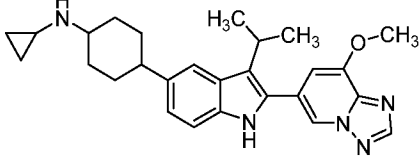
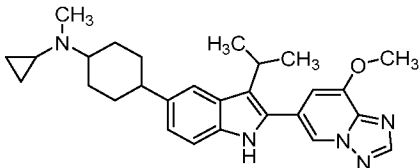
Пример 6 (Изомер 1)): (3,0 мг, 2 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,63 мин. МС m/z : 460,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ

м.д. 8,42 (d, J=18,34 Hz, 2 H) 7,60 (br. s., 1 H) 7,32 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,06 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 4,13 (s, 3 H) 3,36-3,50 (m, 2 H) 2,94 (br. s., 1 H) 2,61 (d, J=12,23 Hz, 1 H) 2,43 (br. s., 3 H) 2,01-2,24 (m, 5 H) 1,89 (br. s., 1 H) 1,58-1,76 (m, 4 H) 1,52 (d, J=6,60 Hz, 6 H) 1,29 (br. s., 1 H) 1,21 (d, J=5,87 Hz, 6 H).

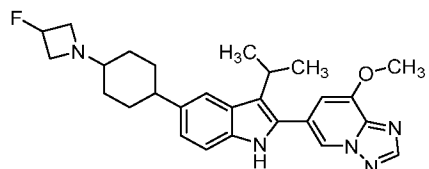
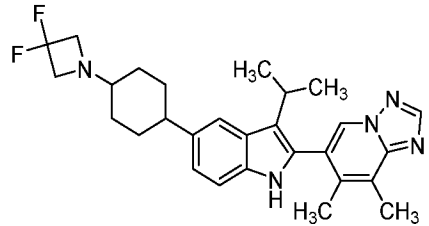
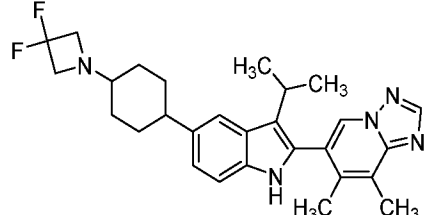
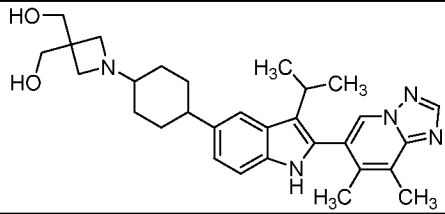
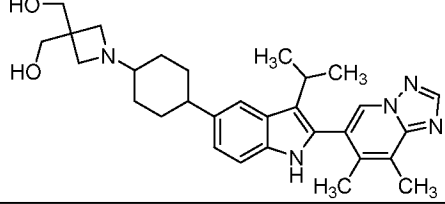
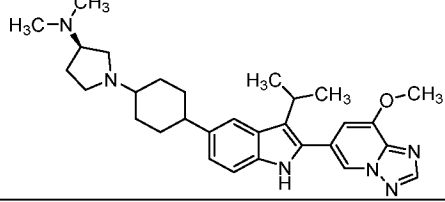
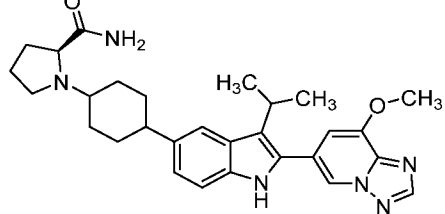
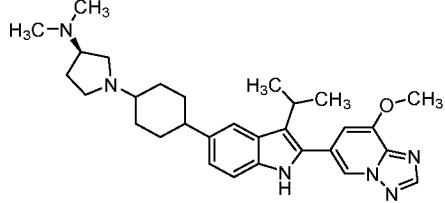
Пример 7 (Изомер 2): (2,0 мг, 1% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,73 мин. МС m/z : 460,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,37-8,49 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,29-7,38 (m, 1 H) 7,08-7,22 (m, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 3,79 (s, 1 H) 3,34-3,51 (m, 2 H) 2,80-3,00 (m, 3 H) 2,14-2,39 (m, 5 H) 2,03 (s, 1 H) 1,68-1,97 (m, 6 H) 1,53 (d, J=6,85 Hz, 6 H) 1,29 (br. s., 1 H) 1,03-1,17 (m, 6 H).

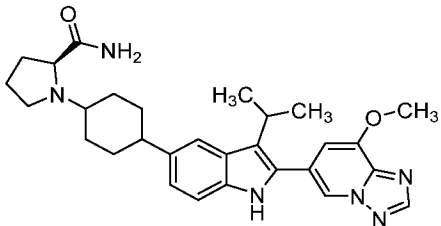
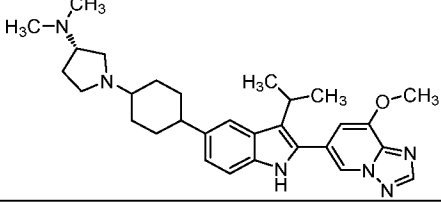
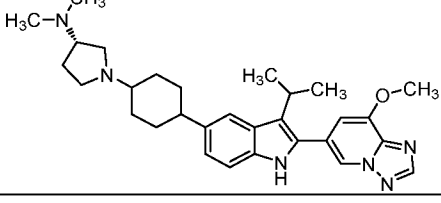
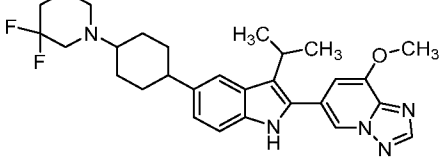
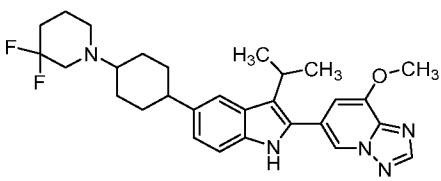
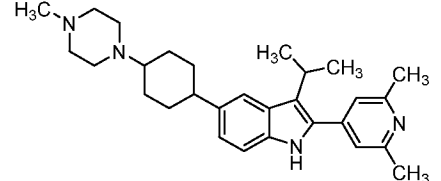
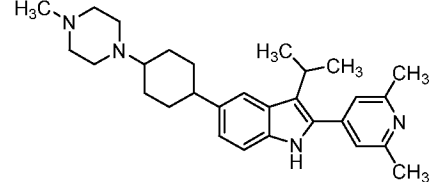
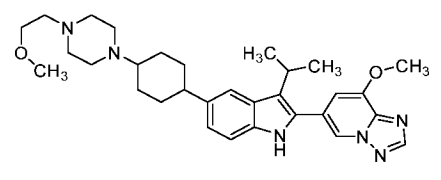
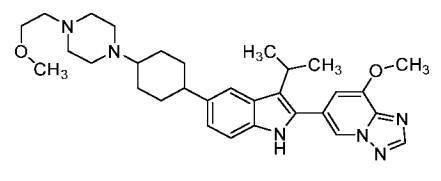
Соединения согласно примерам, указанным в таблице 3, получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 6 и 7.

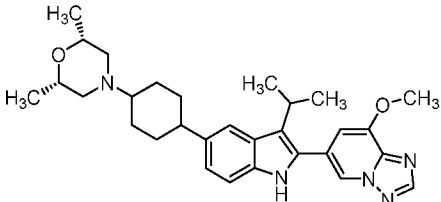
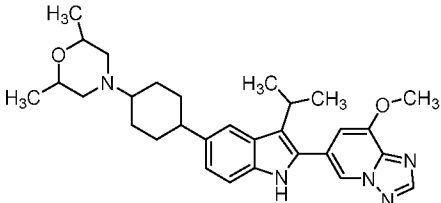
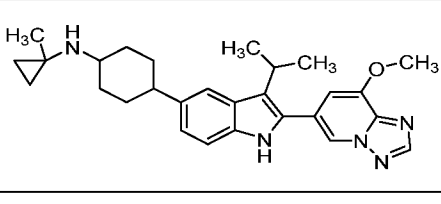
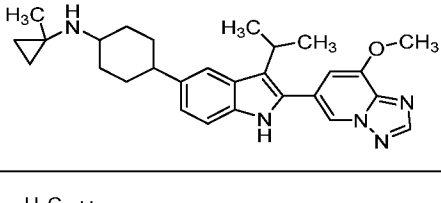
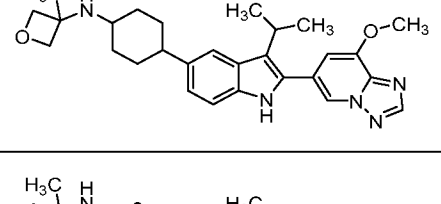
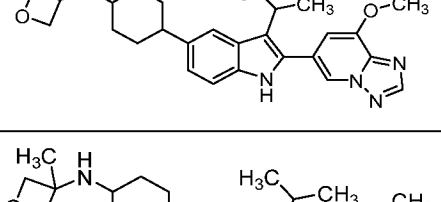
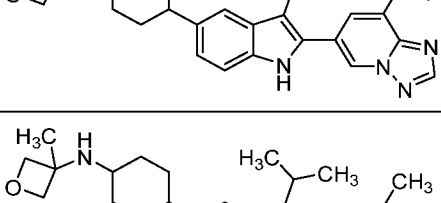
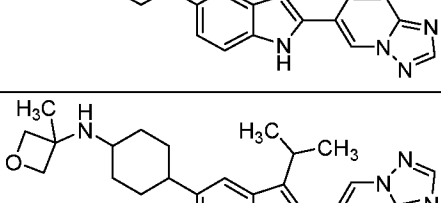
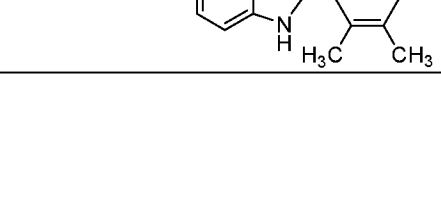
Таблица 3

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
8		441,6	442,4	1,47	E
9		441,6	442,4	1,35	E
10		443,6	444,3	1,249	F
11		443,6	444,1	1,907	E
12		457,6	458,1	2,138	P

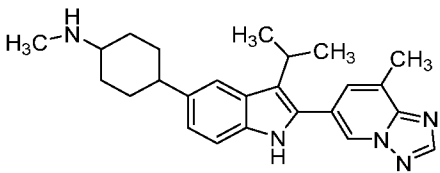
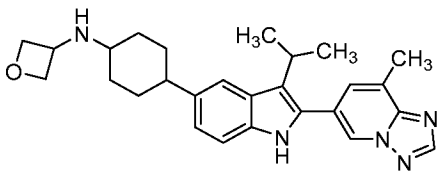
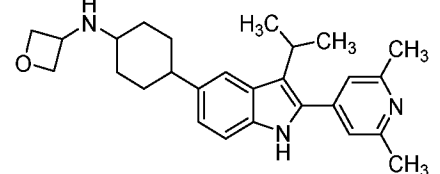
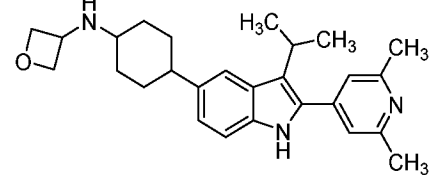
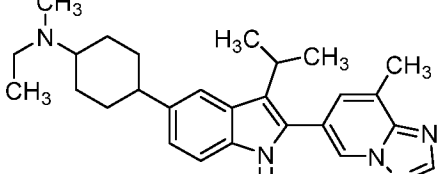
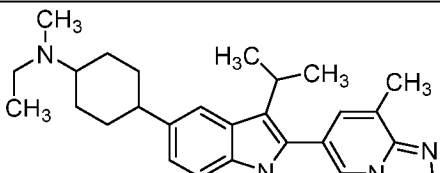
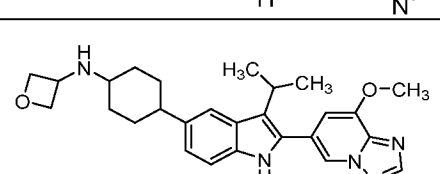
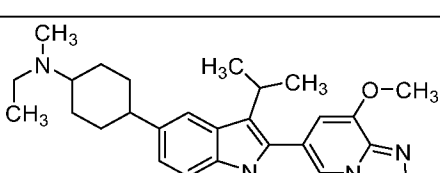
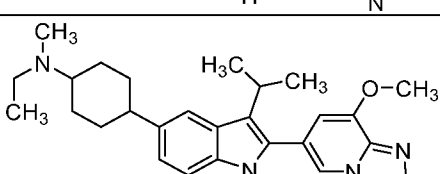
13		457,6	458,1	2,365	P
14		441,6	442,3	1,78	P
15		427,6	428,3	1,72	P
16		427,6	428,3	1,5	P
17		441,6	442,3	1,54	P
18		479,6	480,3	1,216	F
19		479,6	480,3	2,395	E
20		459,6	460,1	1,425	P
21		461,6	462,1	2,063	P
22		459,6	460,1	1,608	P

23		461,6	462,1	2,438	P
24		477,6	478,2	2,48	E
25		477,6	478,2	2,77	E
26		501,7	502,2	1,48	E
27		501,7	502,2	1,59	E
28		500,7	501,3	1,211	F
29		500,6	501,3	1,62	E
30		500,7	501,3	1,051	F

31		500,6	501,2	1,423	F
32		500,7	501,3	1,371	E
33		500,7	501,2	1,802	E
34		507,6	508,3	2,35	E
35		507,6	508,3	1,328	F
36		444,7	445,3	1,74	E
37		444,7	445,3	1,97	E
38		530,7	531,3	1,336	Q
39		530,7	531,3	1,438	Q

40		501,7	502,2	1,670	Q
41		501,7	502,2	2,566	Q
42		457,6	458,2	1,809	P
43		457,6	458,3	1,748	Q
44		473,6	474,2	1,78	E
45		473,6	474,2	2,04	E
46		457,6	458,3	1,2	Q
47		457,6	458,3	1,29	Q
48		471,6	472,2	1,94	P

49		481,7	482,3	1,93	E
50		481,7	482,3	2,22	E
51		375,6	376,0	1,49	E
52		375,6	376,3	1,46	E
53		389,6	390,3	1,57	F
54		431,6	432,3	2,16	E
55		431,6	432,3	2,49	E
56		401,6	402,3	1,39	E
57		443,6	444,3	1,98	E

58		401,6	402,3	1,48	E
59		443,59	444,3	1,78	E
60		417,6	418,3	1,9	E
61		417,6	418,3	2,08	E
62		429,6	430,1	1,64	E
63		429,6	430,2	1,58	E
64		459,6	460,2	1,69	E
65		445,6	446,3	1,44	E
66		445,6	446,3	1,525	E

67		467,6	468,1	2,14	E
68		467,6	468,1	2,38	E
69		473,6	474,2	1,382	F
70		443,6	444,2	1,396	F
71		486,6	487,3	1,068	F
72		475,6	476,3	1,346	E
73		485,6	486,3	1,34	E
74		481,6	482,3	2,253	E
75		513,6	514,3	1,391	F
76		473,6	474,2	1,433	F

77		443,6	444,3	1,309	E
78		486,6	487,3	1,686	E
79		475,6	476,1	1,736	E
80		485,6	486,3	1,213	F
81		481,6	482,3	1,284	F
82		513,6	514,3	1,417	F
85		457,6	458,2	1,79	E
86		457,6	458,3	2,02	E
87		443,6	444,2	1,57	E

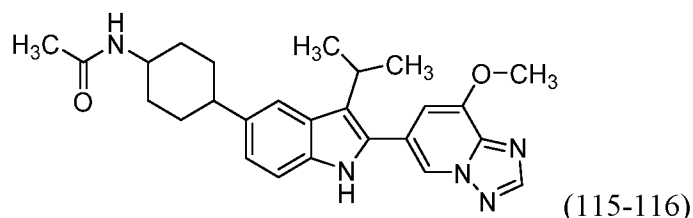
88		443,6	444,2	1,64	E
89		415,6	416,0	1,44	E
90		459,6	460,2	1,713	E
91		415,6	416,2	1,54	E
92		471,6	472,3	1,72	P
93		471,6	472,3	2,13	P
94		473,7	474,3	1,45	P
95		483,7	484,1	1,93	E
96		485,6	486,2	1,82	P

99		447,6	448,3	1,790	P
100		447,6	448,2	2,044	Q
101		459,6	460,3	1,28	P
102		457,6	458,3	1,67	P
103		457,6	458,3	2,06	P
104		459,6	460,3	1,45	P
105		429,6	430,2	1,59	P
106		473,7	474,2	1,61	P

107		460,6	461,3	1,392	Q
108		485,6	486,2	2,202	P
109		460,6	461,2	1,764	P
110		485,6	486,2	1,733	Q
111		429,6	430,2	1,67	P
112		473,7	474,2	1,8	P
113		483,7	484,1	1,72	E
114		389,5	390,3	1,67	E

ПРИМЕРЫ 115 И 116

N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид



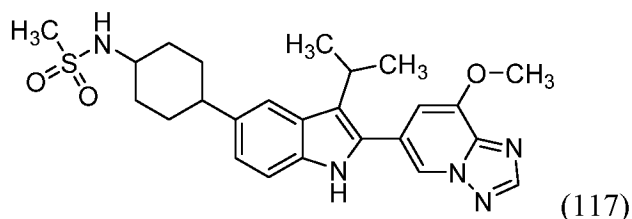
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанамина (0,100 г, 0,248 ммоль) и ТЕА (0,173 мл, 1,239 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли ацетилхлорид (0,035 мл, 0,496 ммоль) при 0 °С, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения:

Пример 115 (Изомер 1): (13,0 мг, 12% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,74 мин.(Е) МС m/z : 446,1 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,44 (d, $J=18,8$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,71-2,54 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 7H), 1,70 (d, $J=14,7$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 1,45 (d, $J=12,7$ Hz, 2H), 1,28-1,25 (m, 1H).

Пример 116 (Изомер 2): (3,0 мг, 3% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,80 мин.(Е) МС m/z : 446,1 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,44 (d, $J=18,8$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,18-4,04 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,69 (br. s., 1H), 2,05-2,02 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,54 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,34-1,23 (m, 2H).

ПРИМЕР 117

N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)метансульфонамид

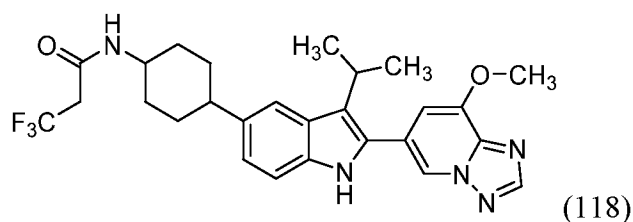


К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанамина (0,100 г, 0,248 ммоль), ТЕА (0,173 мл, 1,239 ммоль) в DCM (10,0 мл),

добавляли метансульфонилхлорид (0,039 мл, 0,496 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил) метансульфонамида (16,0 мг, 14% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,83 мин. (Е) МС m/z : 482,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,47 (d, $J=18,6$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 3H), 2,64 (t, $J=12,1$ Hz, 2H), 2,21 (d, $J=10,3$ Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 8H), 1,33 (s, 2H).

ПРИМЕР 118

3,3,3-трифтор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)пропанамид



К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанамина (0,100 г, 0,248 ммоль), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (0,048 г, 0,372 ммоль) и TEA (0,173 мл, 1,239 ммоль) в DMF (5,0 мл), добавляли HATU (0,094 г, 0,248 ммоль) при 0 °С, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 3,3,3-трифтор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)пропанамид (15,0 мг, 13% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,04 мин. (Е) МС m/z : 514,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 9,46-9,27 (m, 1H), 8,59-8,31 (m, 2H), 7,82 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12-6,99 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 4H), 3,89-3,68 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,16 (q, $J=10,7$ Hz, 2H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 5H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 6H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,05-0,77 (m, 2H), 0,56-0,30 (m, 1H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 4, получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 118.

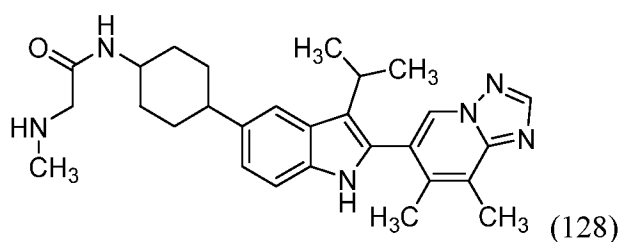
Таблица 4

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
119		446,6	447,3	2,02	Е
120		446,6	447,3	2,01	Е
121		472,6	473,3	1,93	Е
122		488,6		6,041	І
123		486,7	487,2	2,06	Р
124		486,7	487,2	2,04	Р
125		514,7	515,2	2,29	Р
126		514,7	515,2	2,37	Р

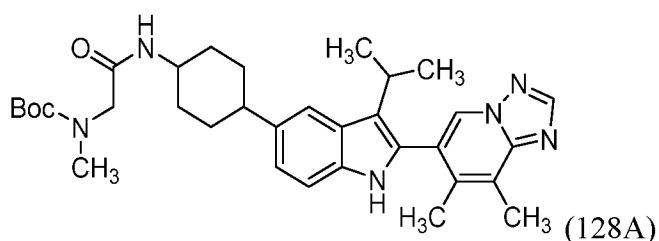
127		488,6	489,3	6,36	I
-----	--	-------	-------	------	---

ПРИМЕР 128

N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(метиламино)ацетамид



Промежуточное соединение 128А: трет-бутил-(2-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат:



трет-Бутил-(2-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (0,190 г, 0,332 ммоль, 89 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 118, с использованием 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексанамина (0,150 г, 0,374 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,35 мин (L) МС m/z : 573,9 (M+H).

Пример 128:

К раствору трет-бутил-(2-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,120 г, 0,210 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при 0 °С, добавляли 4 М НСl в диоксане (1,048 мл, 4,19 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали и сушили в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-

индол-5-ил)циклогексил)-2-(метиламино)ацетамида (6,0 мг, 6%) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,69 мин. МС m/z : 473,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,57 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 3,74-3,89 (m, 1 H) 3,61 (s, 2 H) 3,43-3,50 (m, 1 H) 3,11-3,16 (m, 1 H) 2,88-3,02 (m, 1 H) 2,57-2,72 (m, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 1,93-2,16 (m, 6 H) 1,66-1,80 (m, 2 H) 1,44-1,57 (m, 2 H) 1,35-1,42 (m, 6 H).

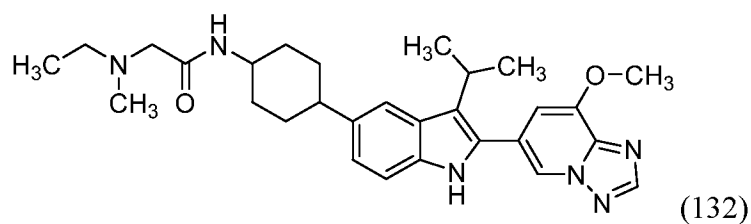
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 128.

Таблица 5

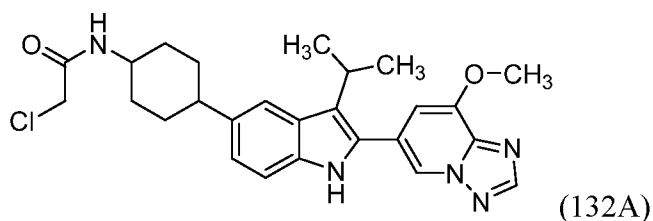
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
129		432,6	433,3	1,62	Е
130		432,6	433,3	1,7	Е
131		486,7	487,2	1,76	Р

ПРИМЕР 132

2-(этил(метил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид



Промежуточное соединение 132A: 2-хлор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид



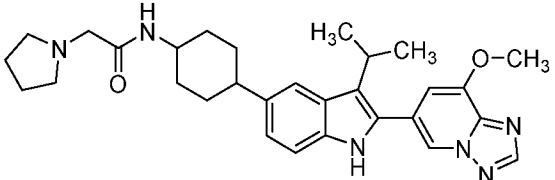
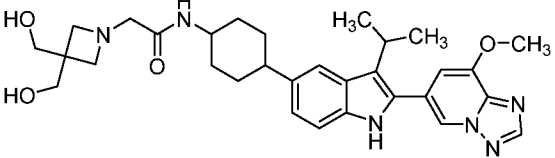
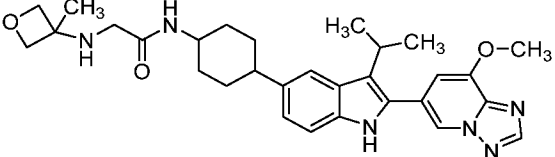
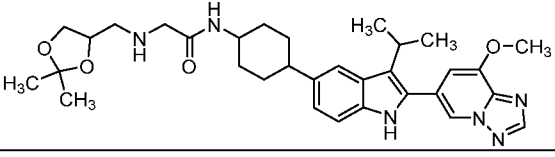
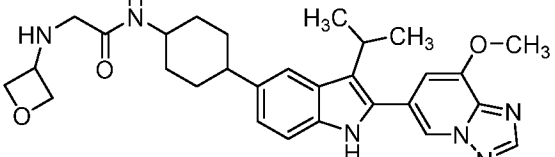
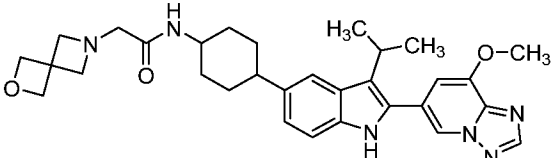
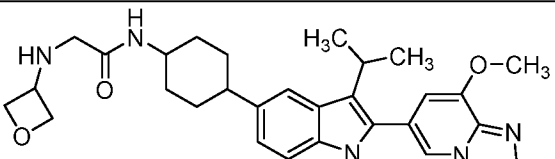
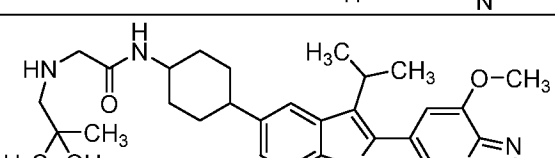
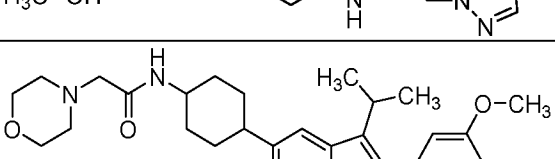
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанамина в DCM (100 мл) (1,7 г, 4,21 ммоль) добавляли TEA (2,94 мл, 21,06 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,495 мл, 5,48 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-хлор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)ацетамида (1,9 г, 3,96 ммоль, 94 % выход) в виде светло-коричневого полутвердого соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,27 мин.(L) МС m/z : 480,6 (M).

Пример 132:

К раствору 2-хлор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)ацетамида (0,120 г, 0,250 ммоль) в смеси растворителей DMF (2,0 мл) и THF (2,0 мл) добавляли TEA (0,174 мл, 1,250 ммоль) и N-метилэтанамин (0,074 г, 1,250 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. ЖХМС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(этил(метил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил) ацетамида (19 мг, 14%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,07 мин, [G] МС m/z : 503,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,42-8,52 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,53$, 1,51 Hz, 1 H) 4,90-4,99 (m, 1 H) 4,12-4,22 (m, 3 H) 3,99 (br. s., 1 H) 3,90 (dd, $J=11,80$, 3,76 Hz, 2 H) 3,82 (s, 1 H) 3,39-3,48 (m, 1 H) 3,16-3,20 (m, 1 H) 2,90-3,01 (m, 3 H) 2,60-2,74 (m, 3 H) 2,14 (d, $J=10,04$ Hz, 2 H) 2,06 (d, $J=11,55$ Hz, 2 H) 1,69-1,81 (m, 2 H) 1,49-1,59 (m, 8 H) 1,33-1,43 (m, 3 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 132.

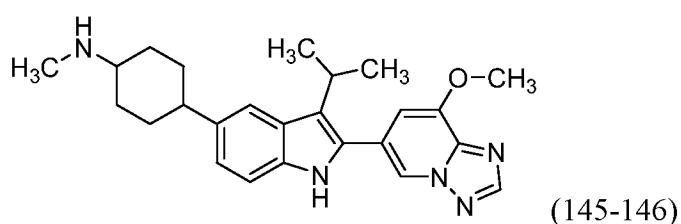
Таблица 6

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
133		514,7	515,2	1,92	P
134		560,7	561,2	1,52	P
135		530,7	531,2	1,83	P
136		574,7	575,2	2,01	P
137		516,6	517,1	1,71	P
138		542,7	543,1	1,78	P
139		516,6	517,2	1,79	P
140		532,7	533,3	1,8	P
141		530,7	531,1	1,38	P

142		530,7	531,1	1,68	P
143		514,7	515,2	2,31	P
144		578,7	579,1	1,77	P

ПРИМЕРЫ 145 И 146

4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метилциклогексанами́н



Раствор 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) циклогексанона (0,150 г, 0,373 ммоль), метиламина (1,491 мл, 3,73 ммоль) 2,5М в THF и уксусную кислоту (2,133 мкл, 0,037 ммоль) в смеси растворителей DMF (2,0 мл) THF (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,035 г, 0,559 ммоль) при 0 °С, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, для разделения обоих изомеров, содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения.

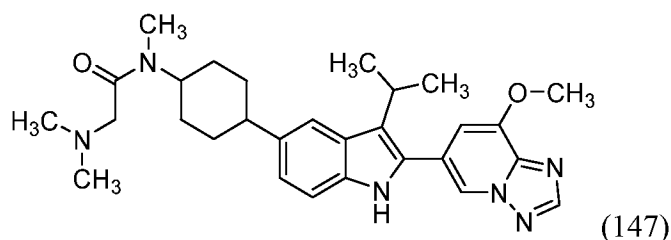
Пример 145 (Изомер 1): (31,0 мг, 19% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,63 мин (Е) МС m/z : 418,1 (М+Н); ^1H ЯМР (400МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,47 (d, $J=16,9$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,20 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,87-2,62 (m, 4H), 2,32 (br. s., 2H), 2,16 (d, $J=11,7$ Hz, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,65 (br. s., 1H), 1,56 (d, $J=7,1$ Hz, 6H).

Пример 146 (Изомер 2): (15,0 мг, 9% выход), Время удерживания при ЖХМС 1,73 мин.(Е)

МС m/z : 418,1 (M+H); ^1H ЯМР (400МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,53-8,38 (m, 2H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,26-7,11 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,22-1,87 (m, 8H), 1,61-1,50 (m, 6H).

ПРИМЕР 147

2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)-N-метилацетамид

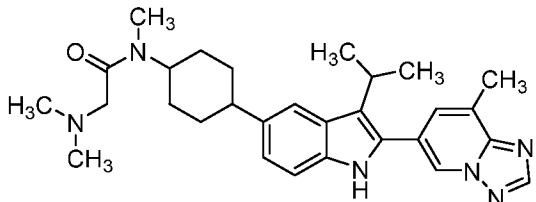
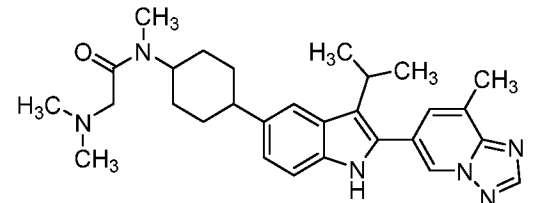


К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (0,150 г, 0,359 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли TEA (0,250 мл, 1,796 ммоль), 2-(диметиламино)уксусную кислоту (0,056 г, 0,539 ммоль) и HATU (0,137 г, 0,359 ммоль при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1,2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)-N-метилацетамида (21 мг, 11 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,76 мин. МС m/z : 503,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,38-8,53 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,63 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 7,30-7,43 (m, 1 H) 7,22 (s, 2 H) 7,08 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 4,52 (d, J=10,76 Hz, 1 H) 4,32-4,39 (m, 1 H) 4,24 (s, 1 H) 4,09-4,19 (m, 4 H) 3,58 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 3,34-3,47 (m, 2 H) 3,11-3,26 (m, 1 H) 2,91-3,03 (m, 9 H) 2,72-2,80 (m, 1 H) 2,65 (d, J=14,18 Hz, 1 H) 2,41-2,54 (m, 1 H) 2,05 (d, J=12,96 Hz, 3 H) 1,91 (br. s., 2 H) 1,74-1,84 (m, 3 H) 1,47-1,59 (m, 7 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 147.

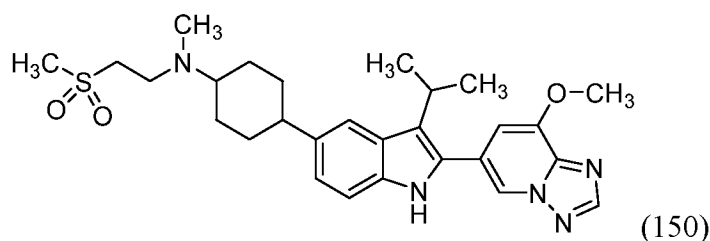
Таблица 7

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
-------	-----------	------------	----------------------	--------------------	---------------

148		486,7	487,4	1,48	P
149		486,7	487,4	1,49	P

ПРИМЕР 150

4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклогексанамина

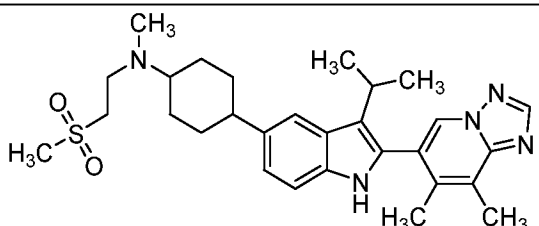


К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (0,180 г, 0,431 ммоль) в DMF (2,0 мл) и THF (2,0 мл) добавляли DIPEA (0,376 мл, 2,155 ммоль) и 1-хлор-2-(метилсульфонил)этан (0,123 г, 0,862 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил) циклогексанамина (0,012 г, 5% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,98 мин [G] МС m/z : 524,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,36-8,47 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,04 (dd, $J=8,53$, 1,51 Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 3,33-3,45 (m, 2 H) 3,03-3,09 (m, 5 H) 2,85-2,89 (m, 1 H) 2,54-2,69 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,93-2,09 (m, 4 H) 1,56-1,73 (m, 3 H) 1,51 (d, $J=7,53$ Hz, 7 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 150

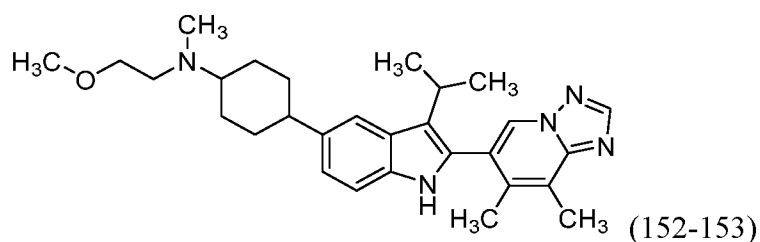
Таблица 8

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж.	ВЭЖХ Методика
-------	-----------	------------	-------------	--------------	---------------

				(мин)	
151		521,7	522,0	2,1	P

ПРИМЕРЫ 152 И 153

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилциклогексанамина

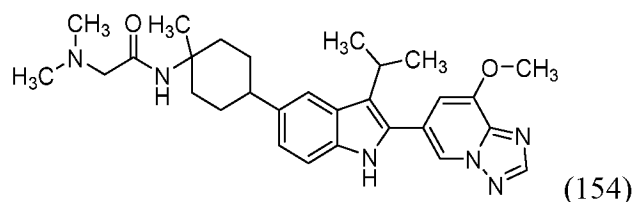


К раствору 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (0,150 г, 0,361 ммоль) в DMF (2,0 мл) и THF (2,0 мл) добавляли DIPEA (0,315 мл, 1,805 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,100 г, 0,722 ммоль) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС методика D2 для разделения обоих изомеров. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения. Пример 152 (Изомер 1): (9 мг, 6% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,45 мин [Е] МС m/z : 474,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,52-3,38 (m, 5H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,73 (br. s., 1H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (br. s., 3H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 6H).

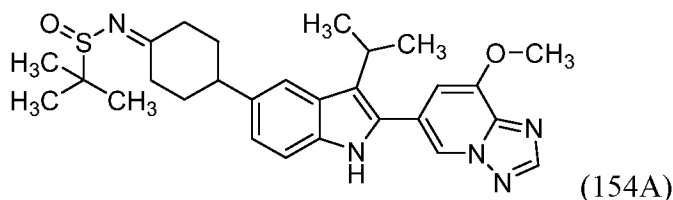
Пример 153 (Изомер 2): (5 мг, 3% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,56 мин [Е] МС m/z : 474,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,41-3,38 (m, 3H), 3,22 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 3H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 3H), 2,34 (br. s., 2H), 2,26 (s, 3H), 2,01-1,82 (m, 6H), 1,42-1,38 (m, 6H).

ПРИМЕР 154

2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)ацетамид

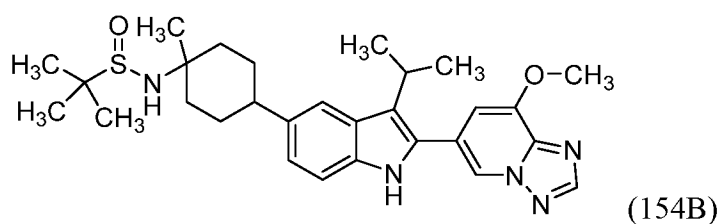


Промежуточное соединение 154A: N-(4-(2-(8-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексанона (0,598 г, 1,485 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,180 г, 1,485 ммоль) в THF (15,0 мл) добавляли этоксид титана (2,97 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную массу гасили водой, перемешивали в течение 10 мин, твердые вещества отфильтровывали, промывали избытком DCM, органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,650 г, 1,285 ммоль, 87% выход) в виде светло-желтого полутвердого соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,37 мин. (L) МС (E^+) m/z : 506,6 ($M+H$).

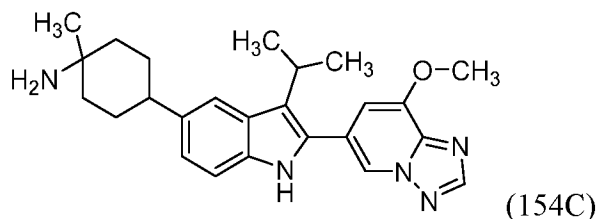
Промежуточное соединение 154B: N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,550 г, 1,088 ммоль) в THF (15 мл) добавляли бромид метилмагния (1,813 мл, 5,44 ммоль) при -78°C , затем медленно доводили до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором органический слой сушили над

сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,500 г, 0,958 ммоль, 88% выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,37 мин, МС m/z : 522,6 (M+H).

Промежуточное соединение 154C: 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексанамина



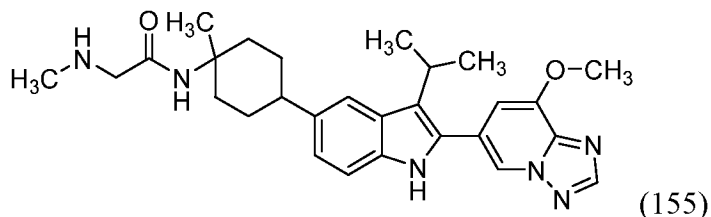
К раствору N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,550 г, 1,054 ммоль) в диоксане (5,0 мл), добавляли 4М HCl в диоксане (5,27 мл, 21,08 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растирали с диэтиловым эфиром, сушили в вакууме с получением 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексанамина (0,320 г, 0,766 ммоль, 73 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,02 мин. (L) МС m/z : 418,6 (M+H).

Пример 154:

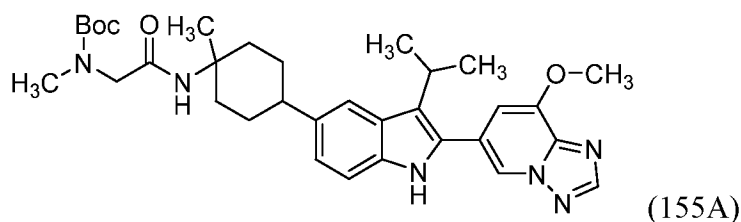
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексанамина (0,150 г, 0,359 ммоль) в DMF (3,0 мл) и THF (1,0 мл) добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (0,074 г, 0,718 ммоль), TEA (0,250 мл, 1,796 ммоль) и HATU (0,137 г, 0,359 ммоль) при комнатной температуре, смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)ацетамида (4,0 мг, 2% выход). Время удерживания при ЖХМС 2,17 мин [E] МС m/z : 503,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,45 (d, $J=19,32$ Hz, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,34 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,06 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 4,59 (s, 1 H) 4,11-4,20 (m, 3 H) 3,82 (s, 1 H) 3,37-3,47 (m, 2 H) 3,07 (s, 2 H) 2,67 (t, $J=12,10$ Hz, 1 H) 2,39-2,53 (m, 8 H) 1,64-1,93 (m, 5 H) 1,50-1,60 (m, 8 H) 1,45 (s, 3 H).

ПРИМЕР 155

N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-(метиламино)ацетамид



Промежуточное соединение 155А: трет-бутил-(2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



трет-Бутил-(2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (0,150 г, 0,255 ммоль, 71% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 154, с использованием 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексанамина (0,150 г, 0,359 ммоль) в DMF (3,0 мл) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,49 мин. (L) МС m/z : 589,6 (M+H).

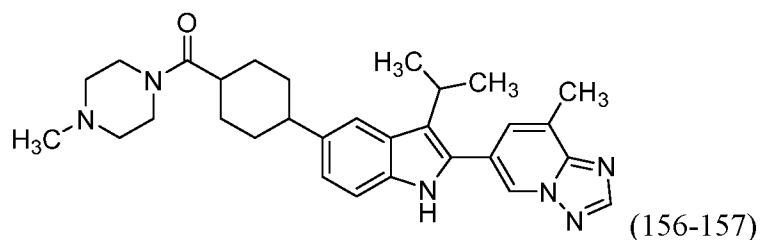
Пример 155:

К раствору трет-бутил-(2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,150 г, 0,255 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при 0 °С, добавляли 4 М HCl в диоксане (1,274 мл, 5,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Sunfire OBD-C18, 30 x 250 мм, 5 мкм, частицы; Подвижная фаза А: 10 mM аммония ацетата pH 4,5 с CH₃COOH; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 20-70% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 0% В; Элюция: 25 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-(метиламино)ацетамида (12,0 мг, 10%). Время

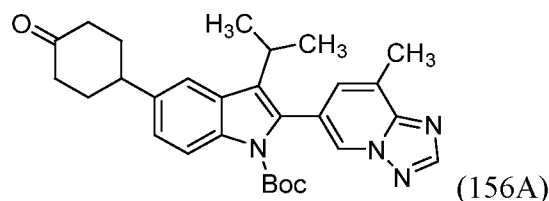
удерживания при ЖХМС 1,85 мин [E], МС m/z : 489,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,37-8,49 (m, 2 H) 7,57-7,64 (m, 1 H) 7,27-7,36 (m, 1 H) 7,19-7,22 (m, 1 H) 6,99-7,11 (m, 1 H) 4,53-4,58 (m, 1 H) 4,13 (s, 3 H) 3,60-3,70 (m, 2 H) 3,35-3,49 (m, 2 H) 2,68 (s, 4 H) 2,34-2,47 (m, 2 H) 1,91-1,98 (m, 2 H) 1,67-1,86 (m, 5 H) 1,51 (d, $J=6,85$ Hz, 8 H) 1,42 (s, 3 H).

ПРИМЕРЫ 156 И 157

(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

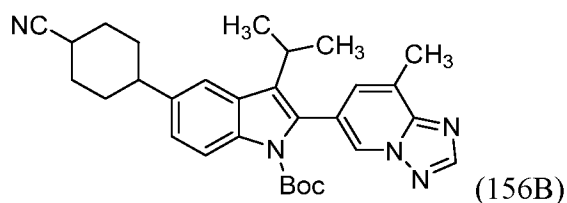


Промежуточное соединение 156А: трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилат:



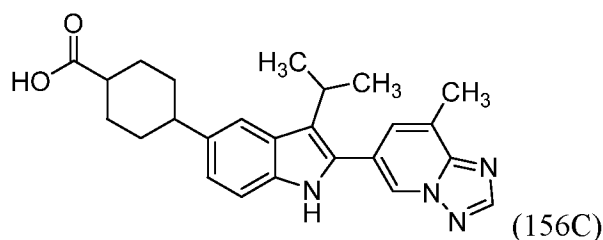
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанона (0,200 г, 0,517 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли TEA (0,289 мл, 2,070 ммоль), Vos_2O (0,180 мл, 0,776 ммоль) и DMAP (0,063 г, 0,517 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили холодной водой. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (100 мл), разделяли оба слоя, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 55% этилацетата в петролейном эфире, содержащие продукт фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,140 г, 0,288 ммоль, 56 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [L]. МС m/z : 487,5 (M+H).

Промежуточное соединение 156B: трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,200 г, 0,411 ммоль) в смеси растворителей DME (15,0 мл) и этанола (0,5 мл) добавляли KOtBu (0,092 г, 0,822 ммоль) и TosMIC (0,120 г, 0,617 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, разбавляли избытком этилацетата, оба слоя разделяли, и водный слой экстрагировали добавлением этилацетата, объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 85% этилацетата в петролейном эфире, фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,120 г, 0,241 ммоль, 59 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,68 мин [L]. МС m/z : 498,5 (M+H).

Промежуточное соединение 156C: 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанкарбоновая кислота



Раствор трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,100 г, 0,201 ммоль) в соляной кислоте, 37% (10,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (0,070 г, 0,168 ммоль, 84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время

удерживания при ЖХМС 0,91 & 1,13 мин. (L) МС m/z : 417,4 (M+H).

Примеры 156 и 157:

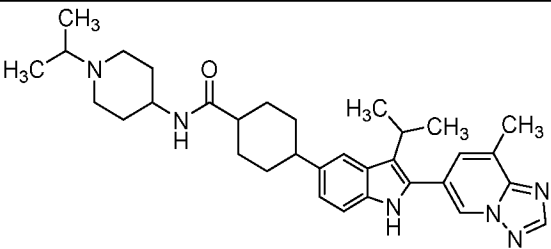
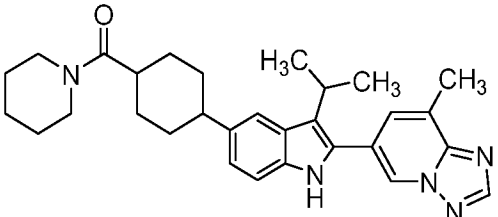
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (0,070 г, 0,168 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,034 г, 0,336 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли TEA (0,070 мл, 0,504 ммоль) и HATU (0,064 г, 0,168 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную массу растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, для разделения обоих изомеров. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением:

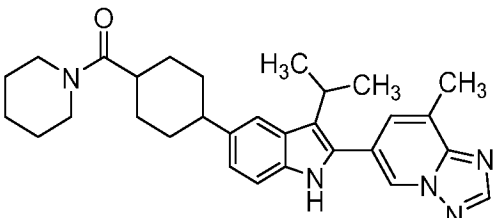
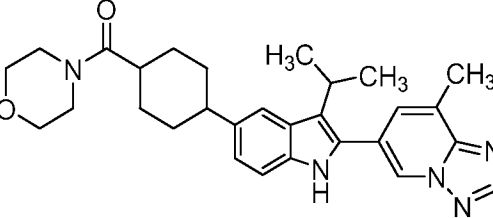
Пример 156 (изомер 1): (0,006 г, 6 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,87 мин (E). МС m/z : 499,3 [M+H]⁺.

Пример 157 (изомер 2): (0,004 г, 4,5 % выход). Время удерживания при ЖХМС 2,02 мин (E). МС m/z : 499,3 [M+H]⁺.

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 156-157.

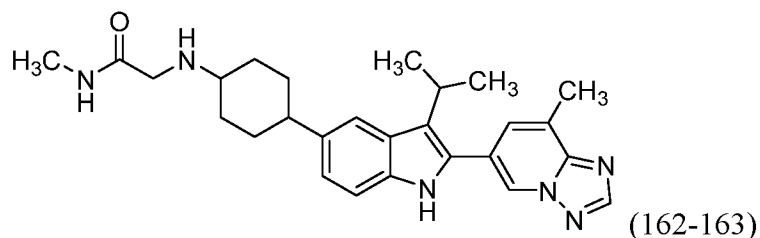
Таблица 9

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
158		540,8	541,2	1,58	E
159		483,7	484,2	2,58	E

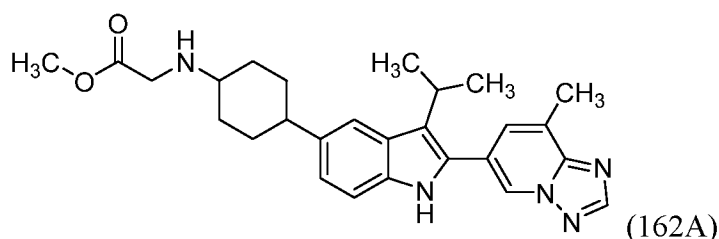
160		483,7	484,2	2,53	E
161		485,6	486,1	1,96	E

ПРИМЕРЫ 162 И 163

2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N-метилацетамид



Промежуточное соединение 162А: Метил-2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)ацетат



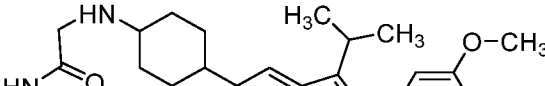
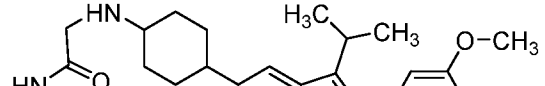
К смеси 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексанона (0,200 г, 0,517 ммоль) и метил-2-аминоацетатгидрохлорида (0,325 г, 2,59 ммоль) в смеси растворителей DMF (4,0 мл) и THF (4,0 мл) добавляли TEA (0,361 мл, 2,59 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли уксусную кислоту (0,296 мл, 5,17 ммоль) при 0 °С, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, экстрагировали добавлением DCM, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества метил-2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино) ацетата (0,220 г, 0,479 ммоль, 93 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,22 & 1,42 мин. (L) МС m/z : 460,6

Смесь метил-2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)ацетата (0,150 г, 0,326 ммоль) и метиламина (6,53 мл, 16,32 ммоль, 2,5М в THF) в THF (2,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением:

Пример 163 (Изомер 2): (0,002 г, 3 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,36 мин (Е).
МС m/z : 459,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (br. s., 3H), 2,97 (br. s., 2H), 2,86 (s, 2H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,20 (d, J=11,5 Hz, 2H), 2,09 (d, J=11,7 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 6H), 1,33 (br. s., 2H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 162-163.

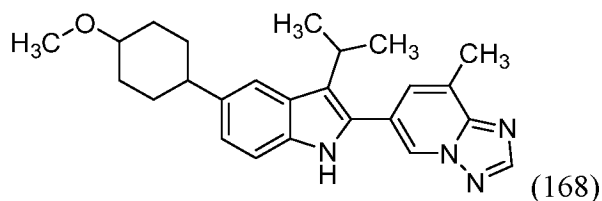
Таблица 10

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
164		516,6	517,2	1,51	Е
165		516,6	517,2	1,75	Е

166		474,6	475,2	1,41	F
167		474,6	475,1	1,53	E

ПРИМЕР 168

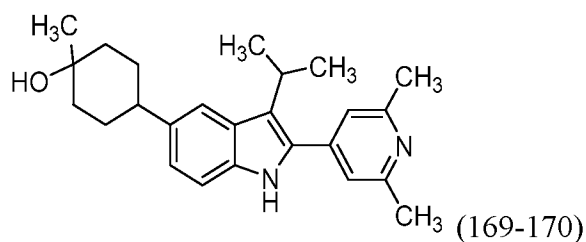
6-(3-изопропил-5-(4-метоксициклогексил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
пиридин



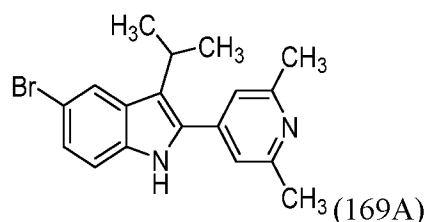
К раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексанона (0,050 г, 0,129 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли метиламин (0,517 мл, 1,294 ммоль, 2,5М в THF) и уксусную кислоту (0,741 мкл, 0,013 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали в течение 8 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,012 г, 0,194 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, экстрагировали добавлением DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2. Ожидаемый метиламино-продукт не выделяли, однако содержащие метокси-продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(4-метокси циклогексил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,005 г, 10,5 % выход). Время удерживания при ЖХМС 2,115 мин. (Е) МС m/z : 403,3 (M+H).

ПРИМЕР 169 И 170

4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) циклогексанон



Промежуточное соединение 169А: 5-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол



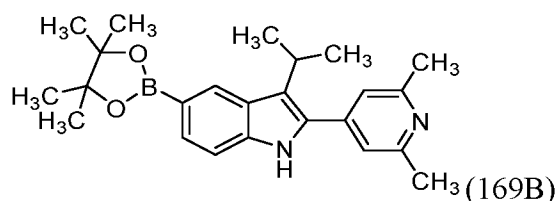
К дегазированному раствору 5-бром-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (4,0 г, 10,99 ммоль) и 4-бром-2,6-диметилпиридина (3,07 г, 16,48 ммоль) в смеси растворителей диоксана (80,00 мл) и воды (10,0 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (0,897 г, 1,099 ммоль) и фосфат трикалия (7,00 г, 33,0 ммоль). Смесь перемешивали при 95 °С в течение 1 ч в герметично укупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80г колонки с силикагелем, соединение элюировали 85% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (2,6 г, 7,57 ммоль, 69% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,67 мин. (L) МС (E^+) m/z : 345,4 ($\text{M}+2\text{H}$).

Следующее промежуточное соединение получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения промежуточного соединения 169А.

Таблица 11

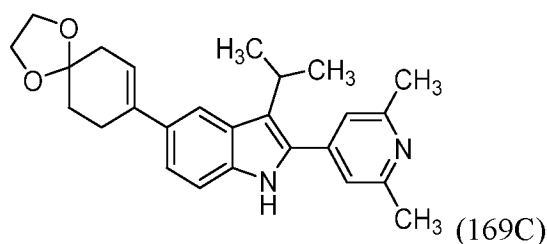
Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
Int-169A2		329,2	331,1	1,38	D

Промежуточное соединение 169В: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол



К дегазированной смеси 5-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (2,6 г, 7,57 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (2,89 г, 11,36 ммоль) в диоксане (40,00 мл) добавляли ацетат калия (2,230 г, 22,72 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (1,237 г, 1,515 ммоль), смесь перемешивали при 95 °С в течение 14 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 30% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (1,8 г, 4,61 ммоль, 61 % выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,41 мин., (D) МС m/z : 391,4 (M+H).

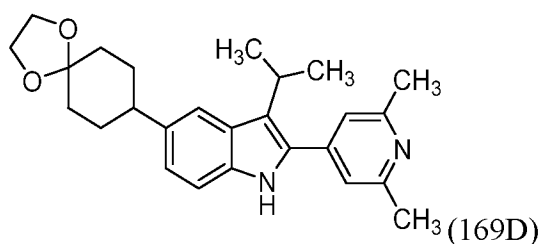
Промежуточное соединение 169С: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-индол



К дегазированной смеси 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (2,5 г, 6,40 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (2,77 г, 9,61 ммоль) в смеси растворителей диоксана (40 мл) и воды (5,0 мл) добавляли фосфат трикалия (4,08 г, 19,21 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (1,046 г, 1,281 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного

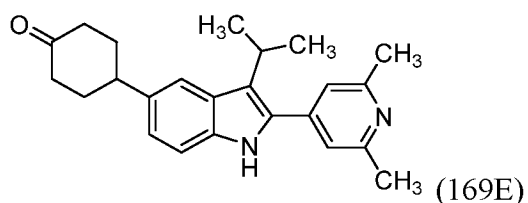
соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 45% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-индола (1,9 г, 4,72 ммоль, 74% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,84 мин. (G) МС m/z : 403,6 (M+H).

Промежуточное соединение 169D: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5] декан-8-ил)-1H-индол:



К раствору 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5] дец-7-ен-8-ил)-1H-индола (1,6 г, 3,97 ммоль) в смеси растворителей этилацетата (50,0 мл) и MeOH (50,0 мл) добавляли Pd/C (0,846 г, 7,95 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением водорода в газовой камере. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом, фильтрат собирали и концентрировали с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индола (1,4 г, 3,46 ммоль, 87% выход) в виде светло-коричневого твердого соединения. Время удерживания при ЖХМС 3,31 мин (D) МС m/z : 405,2 (M+H).

Промежуточное соединение 169E: 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) циклогексанон



К раствору 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5] декан-8-ил)-1H-индола (1,5 г, 3,71 ммоль) в DCM (15,0 мл) добавляли TFA (2,86 мл, 37,1 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток разбавляли водой, подщелачивали 10% водным раствором NaHCO₃, экстрагировали добавлением этилацетата (2 x 150 мл), объединенный

этилацетатный слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанона (1,1 г, 3,05 ммоль, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,30 мин, (L) МС m/z : 361,5 (M+H).

Примеры 169 и 170:

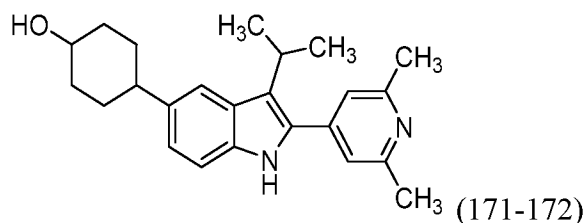
К раствору 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) циклогексанона (0,100 г, 0,277 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли бромид метилмагния (0,208 мл, 0,416 ммоль, в THF) при -78 °C, затем медленно доводили до 0 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали добавлением DCM, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением:

Пример 169 (Изомер 1): (5,0 мг, 5,5 % выход). Время удерживания при ЖХМС 2,108 мин, (E) МС m/z : 377,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,51 (br. s., 3H), 3,24-3,07 (m, 5H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,39-2,26 (m, 4H), 2,07 (s, 4H), 1,75 (br. s., 2H), 1,70-1,62 (m, 6H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,42 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,30-1,16 (m, 4H), 0,94 (d, $J=6,6$ Hz, 2H).

Пример 170 (Изомер 2): (11 мг, 11,12 % выход). Время удерживания при ЖХМС 2,26 мин [L]. МС m/z : 377,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,67-7,60 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,50 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,26 (s, 3H).

ПРИМЕРЫ 171 И 172

4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанол



NaBH_4 (0,013 г, 0,333 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанона (0,060 г, 0,166 ммоль) в MeOH (5,0 мл) при 10

°С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасили холодной водой, летучие вещества выпаривали, экстрагировали добавлением этилацетата, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением:

Пример 171 (Изомер 1): (40,0 мг, 65% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,92 мин. (Е) МС m/z : 363,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,77-7,63 (m, 3H), 7,38 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,6, 1,5$ Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,60-3,43 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,11 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J=13,0$ Hz, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 6H), 1,51-1,39 (m, 2H).

Пример 172 (Изомер 2): (5,0 мг, 8% выход), Время удерживания при ЖХМС 2,00 мин. (Е) МС m/z : 363,2 (M+H), ^1H ЯМР (400МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,10 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,72-4,55 (m, 2H), 3,71 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 3,55 (br. s., 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,69-2,53 (m, 6H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 6H), 1,36 (s, 3H).

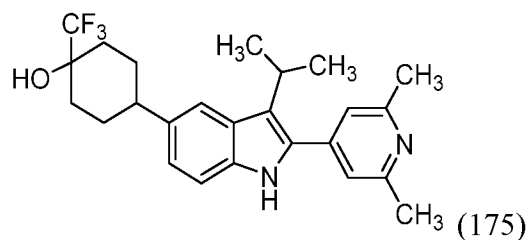
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 171 и 172.

Таблица 12

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
173		348,5	349,2	1,7	Е
174		348,5	349,2	1,89	Е

ПРИМЕР 175

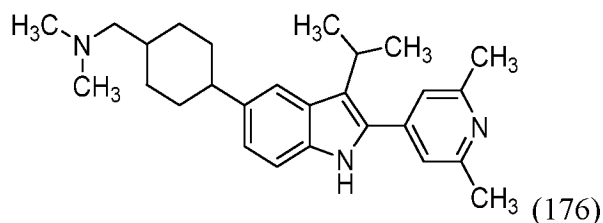
4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-1-(трифторметил)циклогексанол



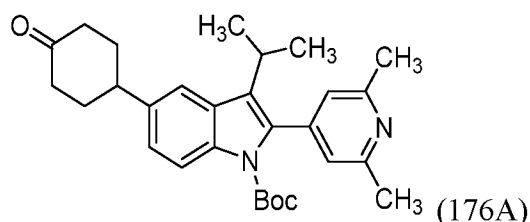
К раствору 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанона (0,080 г, 0,222 ммоль) и трифторметилтриметилсилана (0,164 мл, 1,110 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли TBAF (0,444 мл, 0,444 ммоль в THF) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь экстрагировали добавлением этилацетата, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-(трифторметил)циклогексанола (17 мг, 17% выход). Время удерживания при ЖХМС 2,23 мин [E]. МС m/z : 431,2 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,08 (dd, $J=8,5$, 1,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,21 (br. s., 1H), 2,88 (dd, $J=8,5$, 3,5 Hz, 2H), 2,64-2,49 (m, 6H), 2,22-2,09 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 5H), 1,76-1,61 (m, 3H), 1,49 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,41-1,24 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,3$ Hz, 1H).

ПРИМЕР 176

1-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)-N,N-диметилметанамин



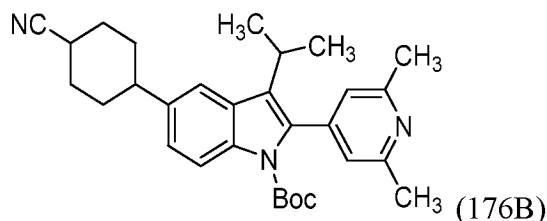
Промежуточное соединение 176А: трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилат



трет-Бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-

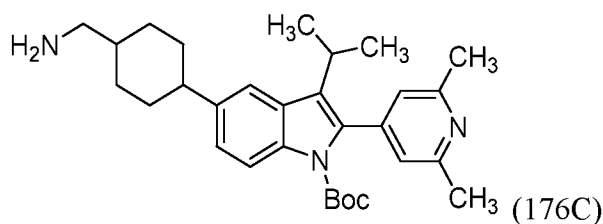
карбоксилат (0,150 г, 0,326 ммоль, 78 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примерах 156 и 157, с использованием 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанола (0,150 г, 0,416 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,71 мин [L]. МС m/z : 461,6 (M+H).

Промежуточное соединение 176B: трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,500 г, 1,086 ммоль) в смеси растворителей DME (15,0 мл) и этанола (0,5 мл) добавляли KOtBu (0,244 г, 2,171 ммоль) и TosMIC (0,318 г, 1,628 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакцию гасили холодной водой. Реакционную смесь разбавляли избытком этилацетата, разделяли оба слоя, водный слой экстрагировали добавлением этилацетата, объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 85% этилацетата в петролейном эфире, фракцию собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,350 г, 0,742 ммоль, 68% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,85 мин [L] МС m/z : 472,6 (M+H).

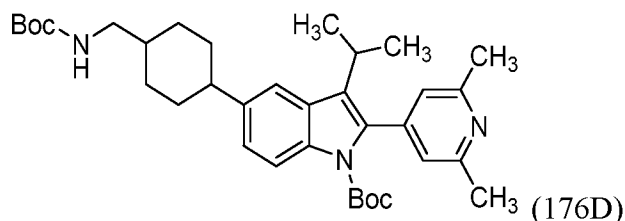
Промежуточное соединение 176C: трет-бутил-5-(4-(аминометил)циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-(4-цианоциклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-

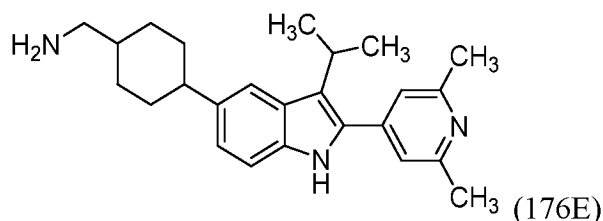
1Н-индол-1-карбоксилата (0,35 г, 0,742 ммоль) в этаноле (100,0 мл) добавляли никель Рэнея (0,158 г, 1,484 ммоль) и NH_4OH (0,973 мл, 14,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением водорода в 60 фунтов на кв. дюйм. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали с получением трет-бутил-5-(4-(аминометил)циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0,350 г, 0,736 ммоль, 99 % выход) в виде светло-коричневого твердого соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,47 мин. (L) МС m/z : 476,6 (M+H).

Промежуточное соединение 176D: трет-бутил-5-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат:



К раствору трет-бутил-5-(4-(аминометил)циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0,080 г, 0,168 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли Boc_2O (0,059 мл, 0,252 ммоль) и TEA (0,094 мл, 0,673 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, разбавляли CHCl_3 (100 мл), органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 55% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил-5-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0,060 г, 0,104 ммоль, 62% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,26 мин (L) МС m/z : 576,6 (M+H).

Промежуточное соединение 176E: (4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) циклогексил)метанамина:



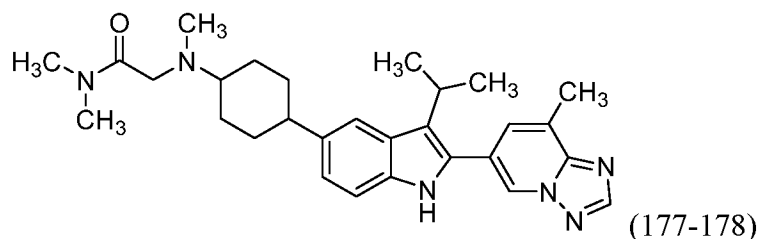
К раствору трет-бутил-5-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил) циклогексил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,060 г, 0,104 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (0,261 мл, 1,042 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали с получением (4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил) метанамина (0,060 г) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,45 мин [G]. МС m/z : 376,2 (M+H).

Пример 176:

1-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)-N,N-диметилметанамина (1,0 мг, 1% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примерах 6 и 7, с использованием 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил) метанамина (0,080 г, 0,213 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,814 мин [E]. МС m/z : 404,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,67 (d, J=8,8 Hz, 3H), 7,38 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,08 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,75 (s, 6H), 2,65 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,09-1,92 (m, 5H), 1,76-1,61 (m, 3H), 1,55 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,41-1,24 (m, 4H).

ПРИМЕРЫ 177 И 178

2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид



2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,091 г, 0,747 ммоль) и ТЕА (0,260 мл, 1,868 ммоль) добавляли к раствору 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-

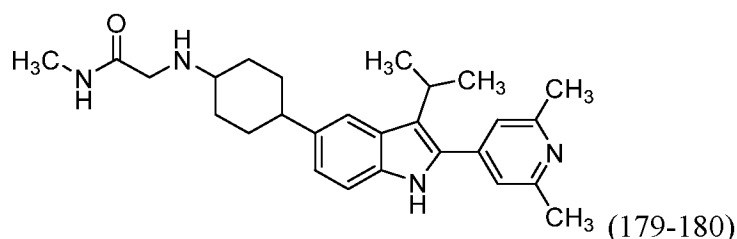
индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (0,150 г, 0,374 ммоль) в DMF (1,0 мл) и THF (1,0 мл) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2 для разделения обоих изомеров, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного испарителя Genevac с получением двух изомеров.

Пример 177 (Изомер 1): (61,0 мг, 32% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,38 мин. МС m/z : 487,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,68 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,55-7,68 (m, 2 H) 7,30 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,04 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 3,79 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 3,55 (br. s., 2 H) 3,34-3,38 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 2,94-3,02 (m, 4 H) 2,86 (s, 1 H) 2,80 (br. s., 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,60 (t, $J=11,80$ Hz, 1 H) 2,46 (br. s., 3 H) 2,05 (d, $J=12,05$ Hz, 4 H) 1,55-1,71 (m, 4 H) 1,50 (d, $J=7,03$ Hz, 6 H).

Пример 178 (Изомер 2): (26,0 мг, 14% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,57 мин. МС m/z : 487,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,69 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,38 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 4,22-4,34 (m, 1 H) 4,03-4,14 (m, 1 H) 3,49 (d, $J=10,27$ Hz, 1 H) 3,35-3,39 (m, 1 H) 3,18 (br. s., 1 H) 2,99 (d, $J=10,52$ Hz, 6 H) 2,81-2,89 (m, 3 H) 2,69 (s, 5 H) 2,44 (br. s., 2 H) 1,95-2,11 (m, 4 H) 1,80-1,92 (m, 2 H) 1,52 (d, $J=7,09$ Hz, 6 H).

ПРИМЕРЫ 179 И 180

2-((4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N-метилацетамид



Изомер 1 (4,0 мг, 8,75 % выход) и Изомер 2 (1,0 мг, 2,08 % выход) получали, как описано в примерах 177-178, с использованием 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанамина (0,040 г, 0,111 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения.

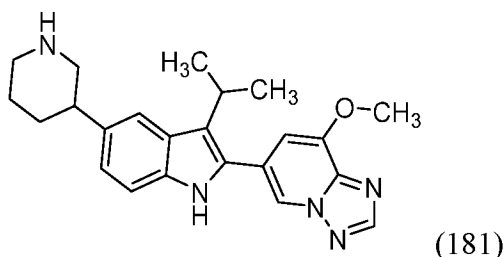
Пример 179 (Изомер 1): Время удерживания при ЖХМС 1,68 мин. (E) МС m/z : 433,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,36 (br. s., 1H), 8,75 (br. s., 1H), 8,42-8,30 (m, 1H), 7,68-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 3,75 (br. s., 2H), 2,79-2,68 (m, 4H), 2,65 (s, 7H), 2,13-1,91 (m, 6H), 1,82 (d, $J=13,0$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J=12,2$ Hz, 6H).

Пример 180 (Изомер 2): Время удерживания при ЖХМС 1,98 мин. (E) МС m/z : 433,3 (M+H);

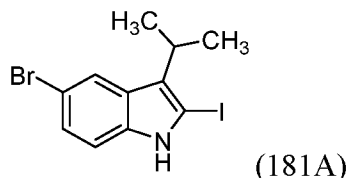
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,59-3,43 (m, 2H), 2,88 (br. s., 1H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,12-1,87 (m, 8H), 1,57 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

ПРИМЕР 181

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

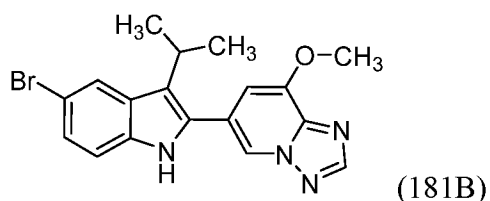


Промежуточное соединение 181А: 5-Бром-2-йод-3-изопропил-1H-индол



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1H-индола (30 г, 126 ммоль) в THF (300 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (38,8 г, 151 ммоль), добавляли I_2 (32,0 г, 126 ммоль) в THF (300 мл) при комнатной температуре, перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3 X 500 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 120 г колонки с силикагелем, содержащие желаемое вещество фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индола (25 г, 68,7 ммоль, 54,5 % выход) в виде коричневой жидкости. Время удерживания при ЖХМС 1,72 мин [D]. МС m/z : 362,1(M-H).

Промежуточное соединение 181В: 6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин



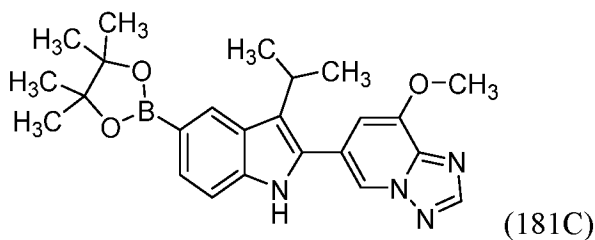
6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (12,3 г, 31,9 ммоль, 72,6 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1 г, с использованием 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индола (16 г, 44,0 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,46 мин [D]. МС m/z : 387,3 (M+H).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения промежуточного соединения 181В.

Таблица 13

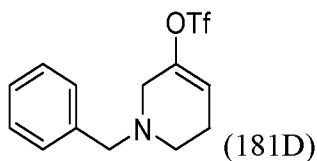
Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС [M+H]	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
181В-2		368	370,2	3,24	D
181В-3		383,3	385,4	1,54	L
181В-4		343,2	345,2	1,42	W
181В-5		329,2	331,2	1,47	L
181В-6		373	375,2	3,73	E
181В-7		369,1	371,1	1,49	D

Промежуточное соединение 181C: 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



К перемешиваемому раствору 6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (9,5 г, 24,66 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (9,39 г, 37,0 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (7,26 г, 74,0 ммоль), смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем $PdCl_2(dppf)$ (1,804 г, 2,466 ммоль) и вновь дегазировали в течение 10 мин, затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную массу доводили до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, твердые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80 г колонки с силикагелем, содержащую соединение фракцию собирали и концентрировали с получением 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (5,2 г, 12,03 ммоль, 49 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,55 мин [D]. МС m/z : 433,6 (M+H).

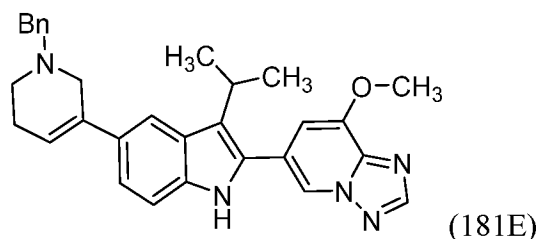
Промежуточное соединение 181D: 1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илтрифторметансульфонат



К перемешиваемому раствору 1-бензилпиперидин-3-она (4,2 г, 22,19 ммоль) в THF (30 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (24,66 мл, 44,4 ммоль) при -78 °C, реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем добавляли N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (8,72 г, 24,41 ммоль) в THF (35 мл) при той же температуре, медленно доводили до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl , экстрагировали добавлением EtOAc, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с

использованием колонки с нейтральным глиноземом, содержащую желаемое соединение фракцию собирали и концентрировали с получением 1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илтрифторметансульфоната (3,3 г, 10,27 ммоль, 46% выход) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,43-7,21 (m, 5H), 5,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,6 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,1 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H).

Промежуточное соединение 181E: 6-(5-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



К перемешиваемому раствору 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (4 г, 9,25 ммоль), и 1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илтрифторметансульфоната (4,46 г, 13,88 ммоль) в смеси растворителей диоксана (50 мл) и воды (0,5 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (5,89 г, 27,8 ммоль), дегазировали газообразным N_2 в течение 10 мин, затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,677 г, 0,925 ммоль) и вновь дегазировали в течение 10 мин, затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc , объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения, неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, содержащие желаемое соединение фракции собирали и концентрировали с получением 6-(5-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридина (3,5 г, 7,33 ммоль, 79 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,65 мин [D]. МС m/z : 478,6 (M+H).

Пример 181:

К перемешиваемому раствору 6-(5-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (1 г, 2,094 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (0,223 г, 2,094 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре с присоединенным баллоном H_2 в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали MeOH , фильтрат собирали и концентрировали

с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (9,5 мг, 0,159 ммоль, 26 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,27 мин [E]. МС m/z : 390,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,23 (s, 2 H) 1,45 (d, J=6,85 Hz, 6 H) 2,07 (s, 2 H) 2,25-2,39 (m, 3 H) 2,62-2,73 (m, 3 H) 4,02-4,13 (m, 4 H) 7,03 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,56 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,47-8,59 (m, 2 H) 11,16 (s, 1 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 181.

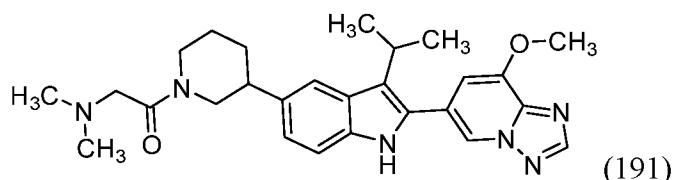
Таблица 14

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
182		389,5	390,1	1,27	E
183		389,5	390,1	1,27	E
184		333,5	334,2	1,94	E
185		333,5	334,2	1,94	E
186		347,5	348,3	1,42	D

187		347,5	348,3	1,42	D
188		373,5	374,2	1,33	F
189		387,5	388,2	1,15	E
190		387,5	388,3	1,14	E

ПРИМЕР 191

2-(Диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон

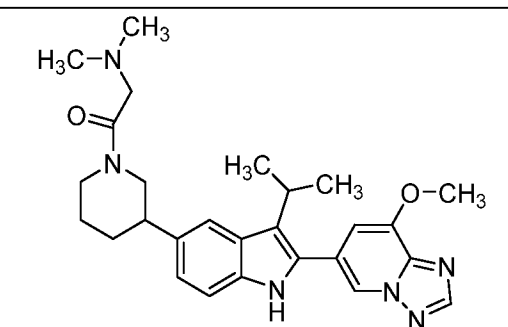
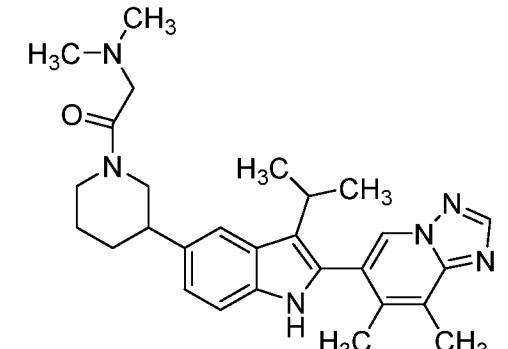
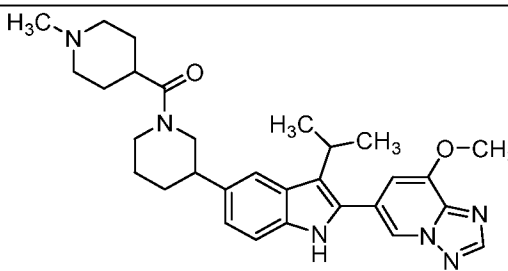
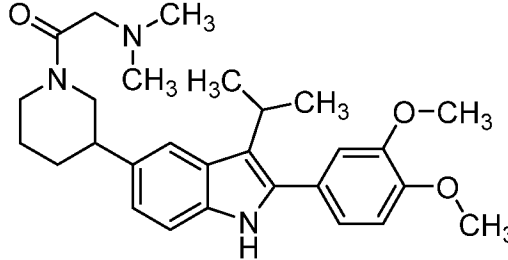
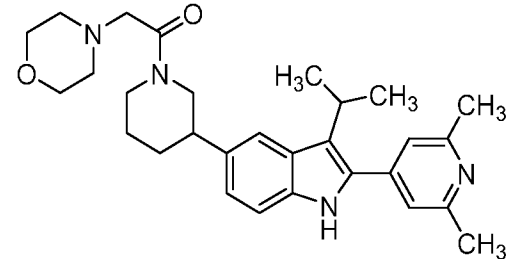


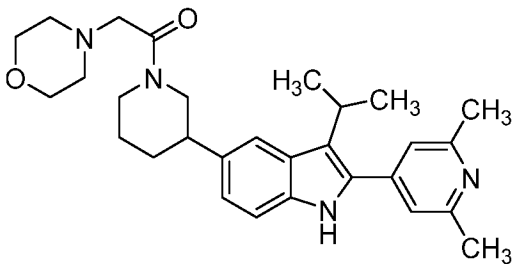
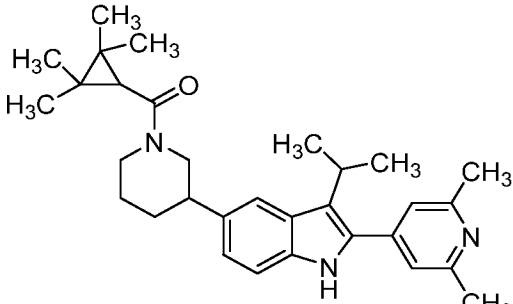
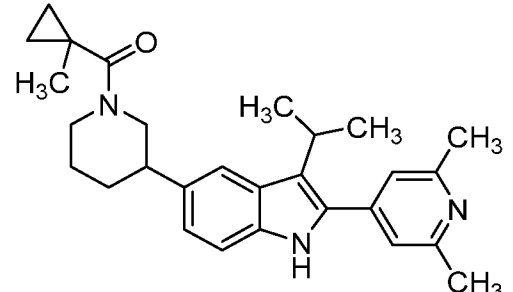
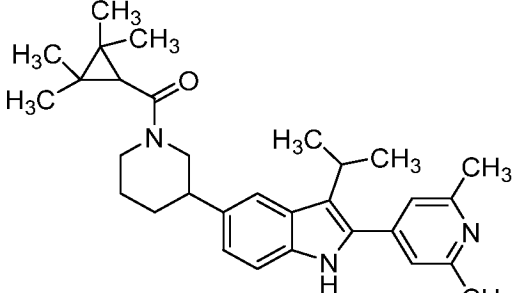
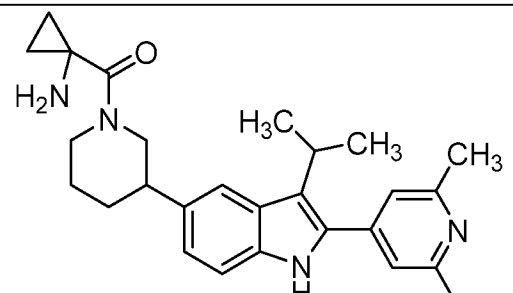
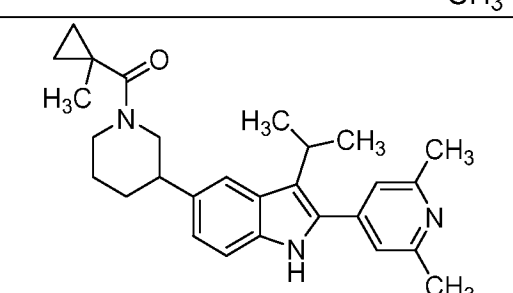
2-(Диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон (8,4 мг, 0,018 ммоль, 23% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 28, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина (30 мг, 0,077 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,55 мин [Е]. МС m/z : 475,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,18-1,30 (m, 1 H) 1,39-1,53 (m, 6 H) 1,73-1,86 (m, 2 H) 2,02-2,08 (m, 4 H) 2,20-2,35 (m, 6 H) 3,05-3,21 (m, 4 H) 3,99-4,13 (m, 4 H) 7,01-7,18 (m, 2 H) 7,31-7,37 (m, 1 H) 7,55-7,69 (m, 1 H) 8,43-8,62 (m, 2 H) 11,02-11,20 (m, 1 H) .

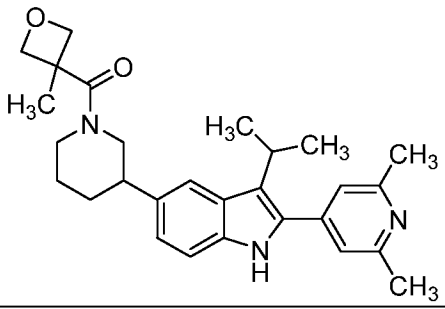
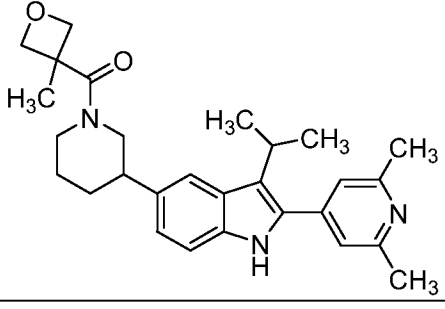
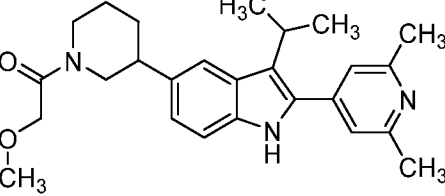
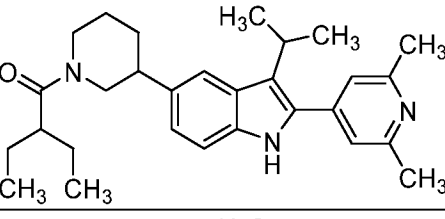
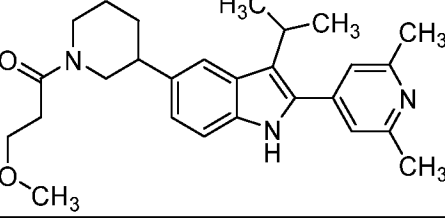
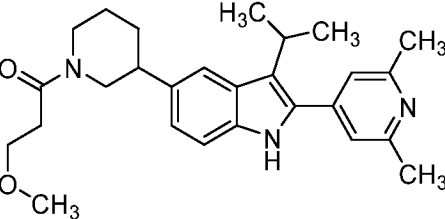
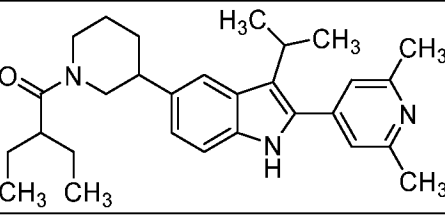
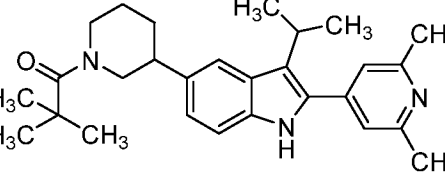
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой,

применяемой для получения соединений согласно примеру 191.

Таблица 15

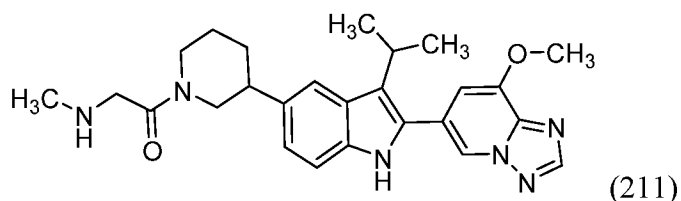
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
192		474,6	475,1	1,55	Е
193		472,6	473,4	1,44	Е
194		514,7	515,2	1,63	Е
195		463,6	464,0	1,73	Е
196		474,6	475,3	1,848	Е

197		474,6	475,4	1,10	E
198		471,7	472,3	1,74	F
199		429,6	430,3	2,031	E
200		471,7	472,3	1,77	E
201		430,6	431,3	1,67	E
202		429,6	430,3	2,04	E

203		445,6	446,3	1,358	F
204		445,6	446,3	1,87	E
205		419,6	420,2	1,327	F
206		445,7	446,3	2,25	E
207		433,6	434,3	1,371	F
208		433,6	434,3	1,89	E
209		445,7	446,3	2,26	E
210		431,6	432,3	1,594	F

ПРИМЕР 211

1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он

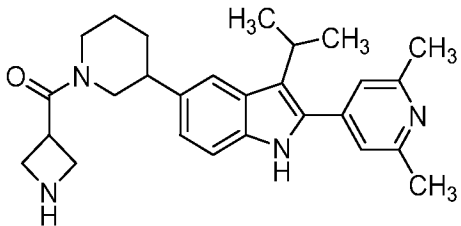
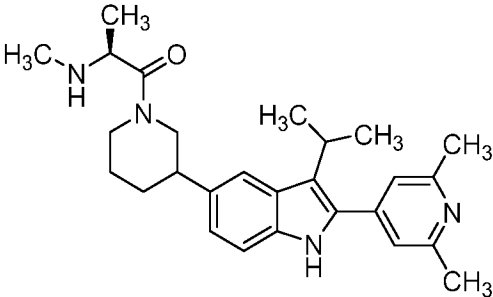
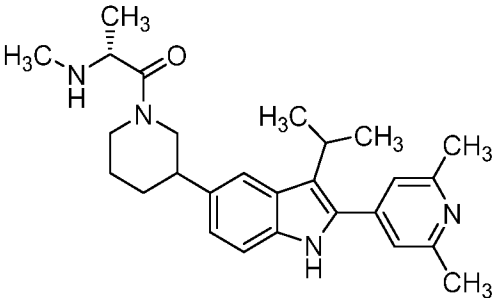
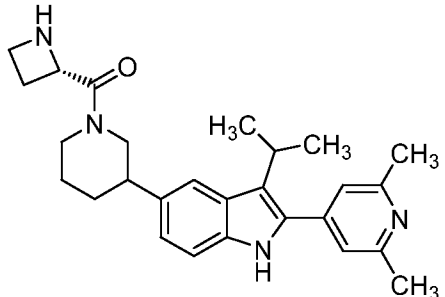
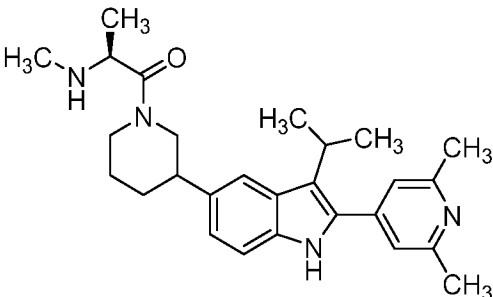
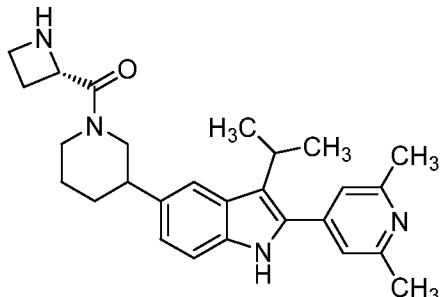


1-(3-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 337, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина (30 мг, 0,077 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,23 мин [Е]. МС m/z : 461,3 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,18-1,30 (m, 1 H) 1,39-1,53 (m, 6 H) 1,73-1,86 (m, 2 H) 2,02-2,08 (m, 4 H) 2,20-2,35 (m, 6 H) 3,05-3,21 (m, 4 H) 3,99-4,13 (m, 4 H) 7,01-7,18 (m, 2 H) 7,31-7,37 (m, 1 H) 7,55-7,69 (m, 1 H) 8,43-8,62 (m, 2 H) 11,02-11,20 (m, 1 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 211.

Таблица 16

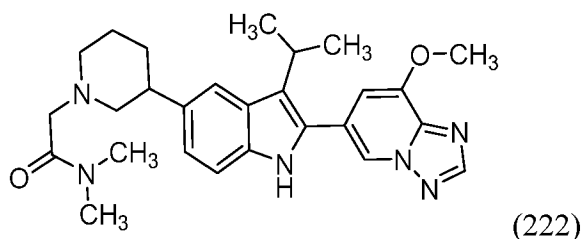
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
212		460,6	461,3	1,22	Е
213		458,6	459,3	1,28	Е
214		458,6	459,3	1,28	Е

215		430,6	431,3	1,546	E
216		432,6	433,3	1,124	F
217		432,6	433,3	1,12	F
218		430,6	431,3	1,589	E
219		432,6	433,3	1,64	E
220		430,6	431,3	1,61	E

221		432,6	433,3	1,63	E
-----	--	-------	-------	------	---

ПРИМЕР 222

2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

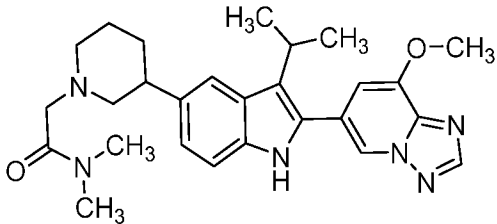
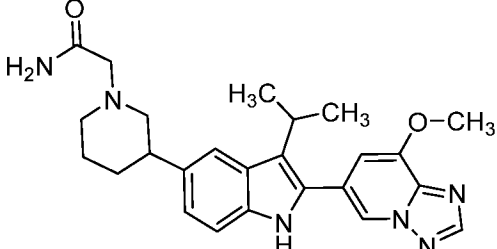
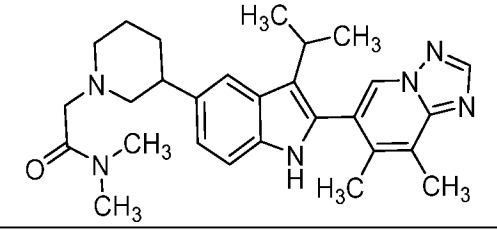
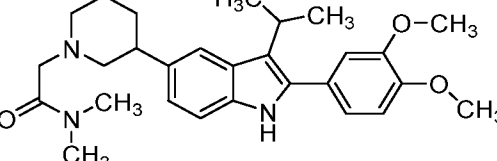
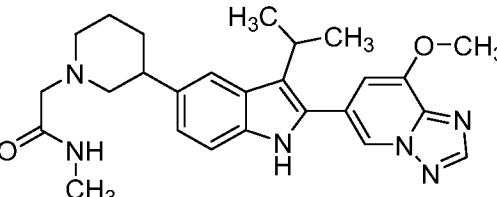
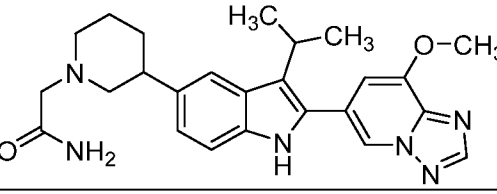
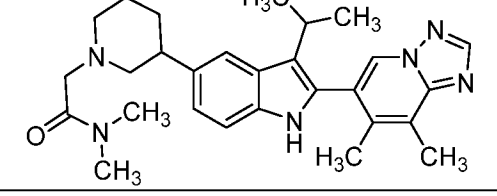
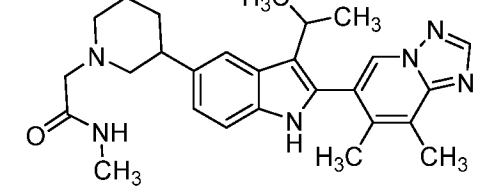


2-(3-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (8,8 мг, 0,019 ммоль, 24,07 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примерах 177 и 178, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 0,077 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,63 мин [E]. МС m/z : 475,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,16-1,31 (m, 2 H) 1,35-1,53 (m, 6 H) 1,90-2,06 (m, 2 H) 2,29-2,38 (m, 4 H) 2,79-2,89 (m, 3 H) 2,93-3,08 (m, 4 H) 3,10-3,22 (m, 2 H) 3,98-4,17 (m, 4 H) 6,97-7,06 (m, 1 H) 7,11-7,20 (m, 1 H) 7,27-7,42 (m, 1 H) 7,52-7,68 (m, 1 H) 8,40-8,61 (m, 2 H) 11,06-11,22 (m, 1 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 222.

Таблица 17

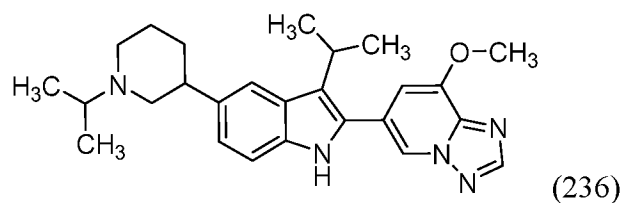
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
223		460,6	461,2	1,81	E

224		474,6	475,1	1,61	E
225		446,6	447,3	1,45	E
226		472,6	473,3	1,45	E
227		463,6	464,0	1,77	E
228		460,6	461,1	1,78	E
229		446,6	447,1	1,77	E
230		472,6	473,4	1,5	E
231		458,6	459,3	1,65	E

232		458,6	459,3	1,66	E
233		432,6	433,3	1,83	E
234		446,6	447,1	1,77	E
235		432,6	433,3	1,84	E

ПРИМЕР 236

6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

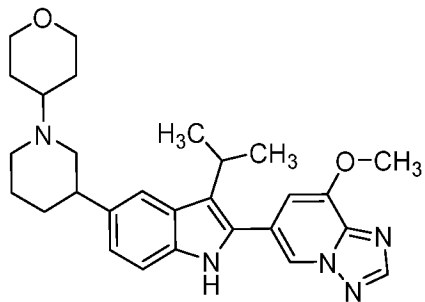
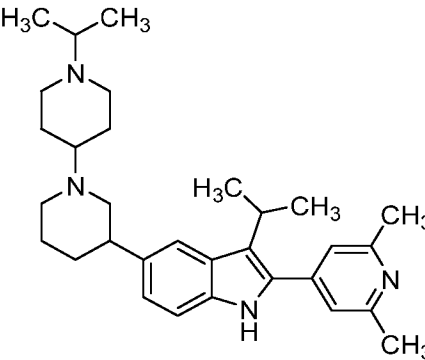
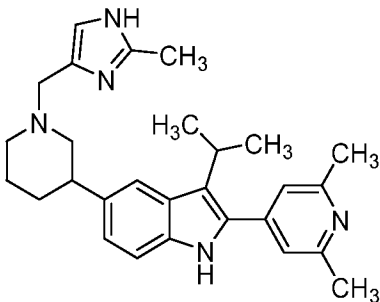
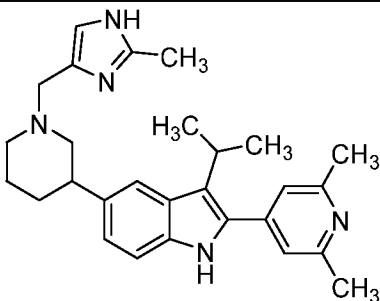


6-(3-Изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10,2 мг, 0,024 ммоль, 31% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примерах 152 и 153, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 0,077 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,44 мин [E]. МС m/z : 432,1 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,45 (d, $J=7,09$ Hz, 6 H) 1,84-1,98 (m, 3 H) 2,23-2,37 (m, 3 H) 2,64-2,75 (m, 6 H) 3,17 (d, $J=4,65$ Hz, 3 H) 4,07 (s, 4 H) 7,05 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,44-8,60 (m, 2 H) 11,13 (s, 1 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 236.

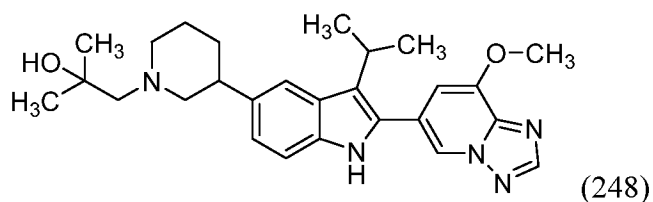
Таблица 18

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
237		445,6	446,2	1,92	Е
238		403,5	404,2	1,16	Е
239		431,6	432,2	1,43	Е
240		445,6	446,1	1,84	Е
241		403,5	404,3	1,17	Е
242		445,6	446,2	1,6	Е
243		445,6	446,3	1,16	Е

244		473,6	474,2	1,63	E
245		472,7	473,0	1,61	E
246		441,6	442,3	1,52	E
247		441,6	442,3	1,52	E

ПРИМЕР 248

1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



1-(3-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил) -2-метилпропан-2-ол (9,2 мг, 0,019 ммоль, 24% выход) получали в соответствии с методикой, описанной в примерах 152 и 153, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина

(70 мг, 0,180 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,79 мин [Е]. МС m/z : 462,2 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,23 (s, 1 H) 1,45 (d, $J=7,09$ Hz, 6 H) 1,57-1,75 (m, 2 H) 1,84 (d, $J=10,52$ Hz, 3 H) 2,07-2,29 (m, 4 H) 2,67 (d, $J=1,96$ Hz, 3 H) 2,84 (br. s., 1 H) 3,03 (d, $J=9,54$ Hz, 3 H) 3,95-4,14 (m, 4 H) 7,02 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,51-7,67 (m, 1 H) 8,45-8,61 (m, 2 H) 11,11 (s, 1 H).

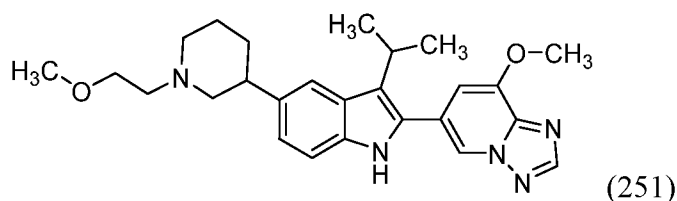
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 248.

Таблица 19

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
249		461,6	462,3	1,47	Е
250		459,6	460,4	1,56	Е

ПРИМЕР 251

6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин



6-(3-Изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин получали в соответствии с методикой, описанной в примерах 152 и 153, с использованием 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,67 мин [Е]. МС m/z : 448,3 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,23 (s, 1 H) 1,45 (d, $J=7,09$ Hz, 6 H) 1,57-1,75 (m, 2 H) 1,84 (d, $J=10,52$ Hz, 3 H) 2,07-2,29 (m, 4 H) 2,67 (d, $J=1,96$ Hz, 3 H) 2,84 (br. s., 1 H) 3,03 (d, $J=9,54$ Hz, 3 H) 3,95-4,14 (m, 4 H) 7,02 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,51-7,67 (m, 1 H) 8,45-8,61 (m, 2 H) 11,11 (s, 1 H).

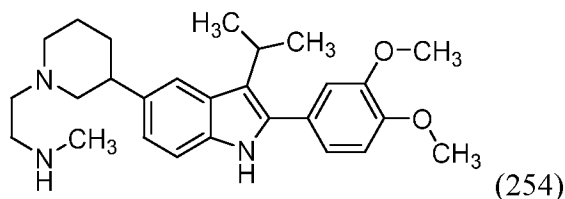
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 251.

Таблица 20

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
252		447,6	448,3	1,35	Е
253		495,6	496,3	1,58	Е

ПРИМЕР 254

2-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин



2-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (23 мг, 0,159 ммоль, 26% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примерах 152 и 153, с использованием трет-бутил-(2-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамата (150 мг, 0,280 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [Е]. МС m/z : 436,0 (M+H); ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,87-10,73 (m, 1H), 7,58-7,46 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 3,82 (d, $J=7,5$ Hz, 6H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,41 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

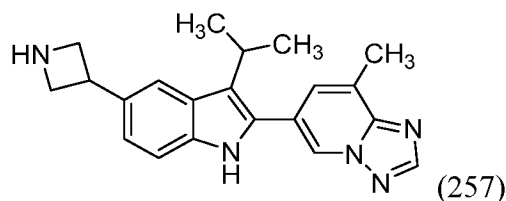
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 254.

Таблица 21

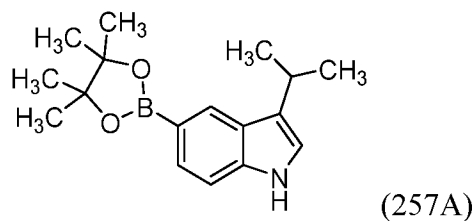
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
255		390,4	391,3	1,51	Е
256		390,6	391,3	1,58	Е

ПРИМЕР 257

6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин



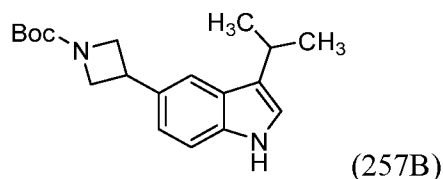
Промежуточное соединение 257А: 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол



К раствору 5-бром-3-изопропил-1Н-индола (5 г, 21,00 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (7,46 г, 29,4 ммоль) и ацетат калия (6,18 г, 63,0 ммоль), смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (1,715 г, 2,100 ммоль) и перемешивали в герметично укупоренной пробирке при 90 °С в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу концентрировали, затем остаток растворяли в EtOAc (50 мл), твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc (2 X 50 мл), объединенные фильтраты собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (3,2 г, 11,22 ммоль, 53,4 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,525 мин.

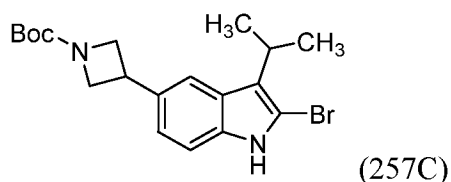
МС m/z : 286,2 (M+H).

Промежуточное соединение 257В: трет-бутил-3-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (1,5 г, 5,26 ммоль) в смеси растворителей диоксана (30 мл) и воды (10,00 мл) добавляли трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат (2,68 г, 9,47 ммоль) и трехосновный фосфат калия (3,35 г, 15,78 ммоль), смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (0,430 г, 0,526 ммоль) и перемешивали в герметично укупоренной пробирке при 90 °С в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу концентрировали, затем остаток растворяли в EtOAc (50 мл), твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc (2 X 30 мл), объединенные фильтраты собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,759 ммоль, 33% выход) в виде коричневатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,439 мин. МС m/z : 313,2 (M-H).

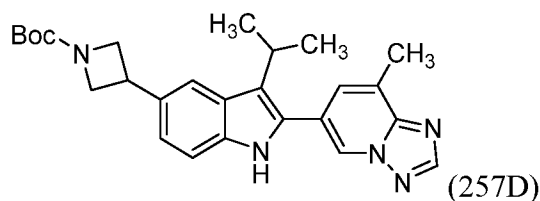
Промежуточное соединение 257С: трет-бутил-3-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (275 мг, 0,875 ммоль в CCl_4 (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли NBS (140 мг, 0,787 ммоль), перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта, фильтровали реакционную массу и концентрировали с получением неочищенного соединения, неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с

помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 10% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,292 ммоль, 33% выход) в виде коричневатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,105 мин. МС m/z : 339,2 (M+H).

Промежуточное соединение 257D: трет-бутил-3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) азетидин-1-карбоксилат (75 мг, 0,106 ммоль, 27,8 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, с использованием трет-бутил-3-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,381 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 3,114 мин. МС m/z : 446,4 (M+H).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения промежуточного соединения 257D.

Таблица 22

Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
INT-257D-2		461,55	462,6	1,42	L
INT-257D-3		519,7	520,4	1,13	E

Пример 257:

К раствору трет-бутил-3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-

1H-индол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,426 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М диоксан в HCl (2 мл, 8,00 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную массу концентрировали, затем остаток промывали диэтиловым эфиром (20 мл) с получением 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (128 мг, 0,363 ммоль, 85 %). Время удерживания при ЖХМС 1,171 мин. МС (E^+) m/z : 346,2 ($M+H$).

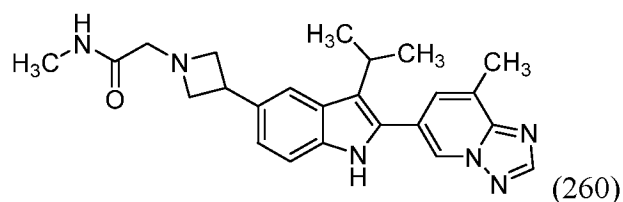
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 257.

Таблица 23

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
258		361,4	398,1	1,402	Е
259		319,4	320,2	0,90	Е

ПРИМЕР 260

2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N-метилацетамид

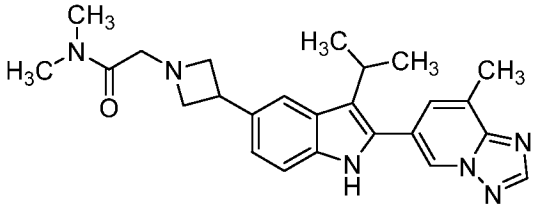
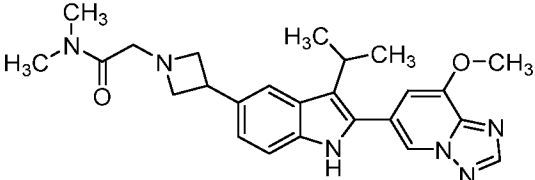
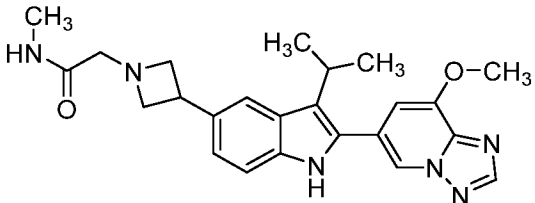
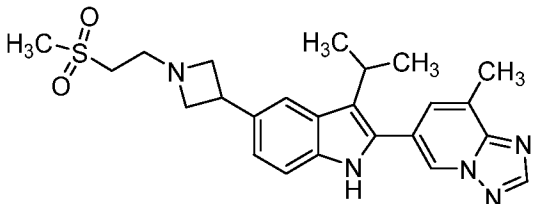
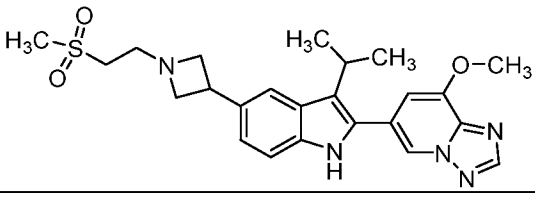


К раствору 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (50 мг, 0,145 ммоль) в THF (2,00 мл) и DMF (1,00 мл) добавляли DIPEA (0,126 мл, 0,724 ммоль) и 2-хлор-N-метилацетамид (31,1 мг, 0,289 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Навеску неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D2. Содержащие соединение фракции объединяли и

упаривали досуха с использованием Genevac с получением 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N-метилацетамида (5,1 мг, 0,012 ммоль, 8,29 %). Время удерживания при ЖХМС 1,536 мин [Н], МС m/z : 417,2 (M+H).

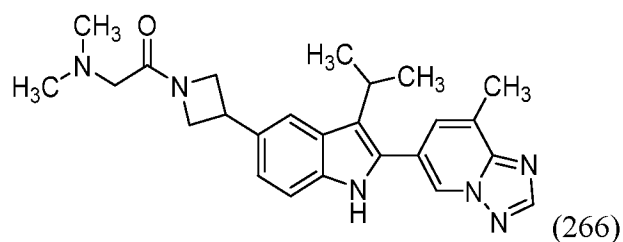
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 260.

Таблица 24

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
261		430,6	431,1	1,359	D2
262		446,6	447,3	1,873	D2
263		432,5	433,2	1,455	D2
264		451,6	452,2	1,398	D2
265		467,6	468,1	1,587	D2

ПРИМЕР 266

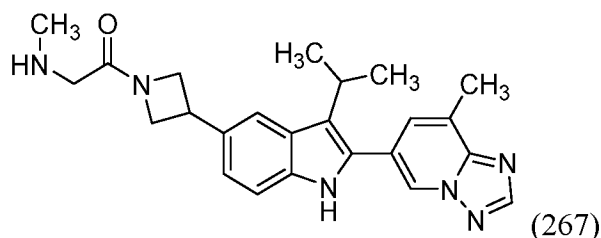
2-(диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он



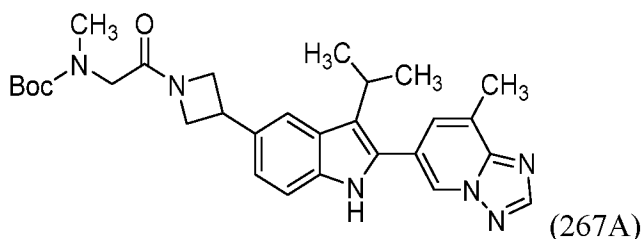
К раствору 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (50 мг, 0,145 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,061 мл, 0,434 ммоль), 2-(диметиламино)уксусную кислоту (29,9 мг, 0,289 ммоль) и HATU (165 мг, 0,434 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС в соответствии с методикой D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)этанона (3,1 мг, 6,84 мкмоль, 5 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,508 мин. MS m/z : 431,2 (M+H).

ПРИМЕР 267

1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он



Промежуточное соединение 267A: трет-бутил-(2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



трет-бутил-(2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) азетидин-1-ил)оксоэтил)(метил)карбамат (40,6 мг, 0,079 ммоль, 100%) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 266, с использованием 6-(5-

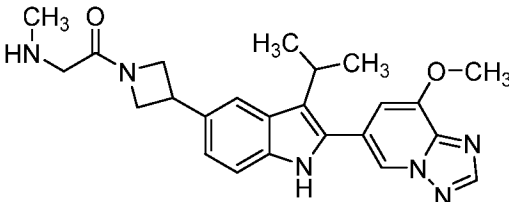
(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридингидрохлорида (30 мг, 0,079 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,563 мин. МС m/z : 517,0 (M+H).

Пример 267:

1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-(метиламино)этанон (7,6 мг, 0,018 ммоль, 30%) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 128, с использованием трет-бутил-(2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (30 мг, 0,058 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,118 мин. МС (E^+) m/z : 417,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,65-8,36 (m, 1H), 7,85-7,51 (m, 2H), 7,39 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,23-6,97 (m, 1H), 4,71-4,04 (m, 5H), 2,75-2,57 (m, 4H), 2,41-2,23 (m, 4H), 1,41 (br. s., 6H).

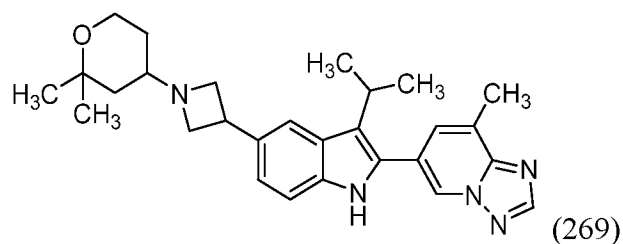
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 25, получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 267.

Таблица 25

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
268		432,5	433,1	1,307	Е

ПРИМЕР 269

6-(5-(1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

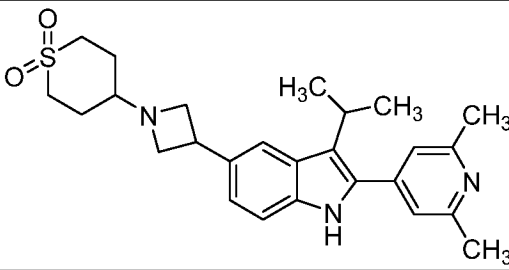
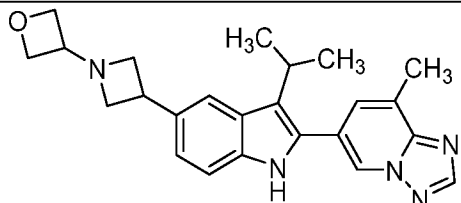
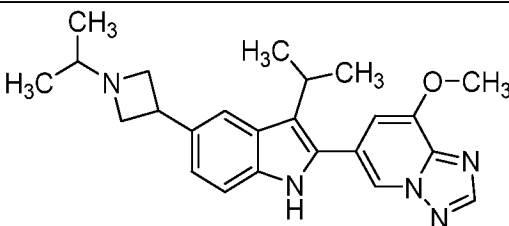
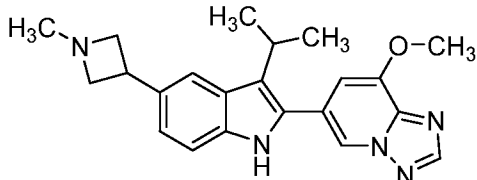
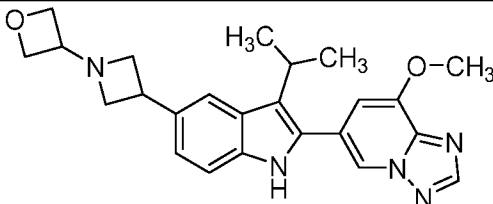


4-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (7,1 мг, 0,017 ммоль, 11%) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 289, с использованием 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-

изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридингидрохлорида (30 мг, 0,079 ммоль) в качестве исходного вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,985 мин. МС (E^+) m/z : 458,2 ($M+H$). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (dd, $J=8,4, 1,3$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,70-3,61 (m, 7H), 3,10 (br. s., 5H), 2,67 (s, 4H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,43 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 1,23-1,09 (m, 7H), 1,06-0,91 (m, 2H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 26, получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 269.

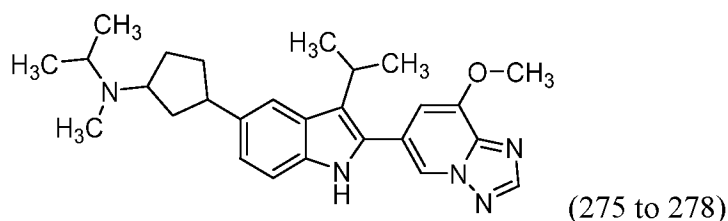
Таблица 26

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
270		451,6	452,3	1,17	Е
271		401,5	402,2	1,632	Е
272		403,5	404,1	1,388	Е
273		375,5	376,1	1,238	Е
274		417,5	418,1	1,587	Е

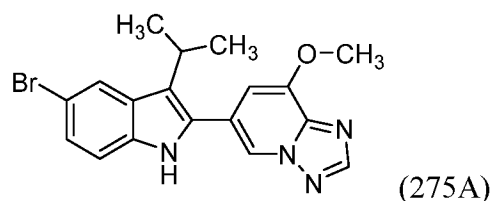
ПРИМЕРЫ 275 - 278

N-изопропил-3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-

5-ил)-N-метилциклопентан-1-амин

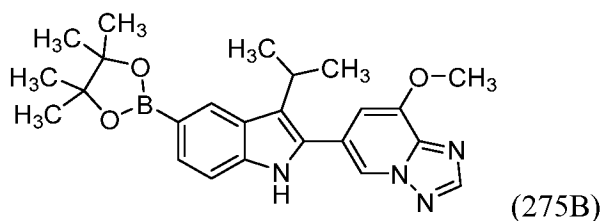


Промежуточное соединение 275A: 6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин



К раствору 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индола (1,5 г, 4,12 ммоль) и 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,700 г, 6,18 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3,33 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (2,153 г, 12,36 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, и добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,168 г, 0,206 ммоль) и далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2 x 100 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 45% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали, концентрировали с получением 6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,0 г, 2,206 ммоль, 53% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,18 мин [D]. МС *m/z*: 385,4 (M+H).

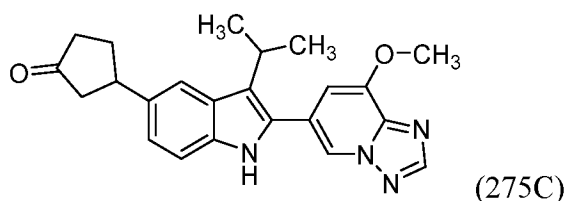
Промежуточное соединение 275B: 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



К раствору 6-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (0,95 г, 2,466 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (0,751 г, 2,96 ммоль) в диоксане

(40мл) добавляли ацетат калия (0,726 г, 7,40 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (0,201 г, 0,247 ммоль) и далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита для удаления неорганических веществ, промывали DCM (100 мл) и фильтрат концентрировали с получением 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,2 г, 2,276 ммоль, 92 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,08 мин [D]. МС m/z : 433,4 (M+H).

Промежуточное соединение 275C: 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклопентанон



К раствору 6-(3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,0 г, 2,313 ммоль) и циклопент-2-енона (0,752 мл, 9,25 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3,33 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (1,473 г, 6,94 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, и добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,114 г, 0,231 ммоль) и далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл), промывали водой (2 x 100 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 78% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклопентанона (0,7 г, 1,784 ммоль, 77 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,29 мин [D]. МС (ES): m/z 389,1 [M+H].

Примеры 275 - 278:

К раствору 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклопентан-1-она (0,125 г, 0,322 ммоль) и N-метилпропан-2-амин (0,024 г, 0,322

ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,018 мл, 0,322 ммоль) при 0 °С, полученный светло-желтый раствор перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли цианоборгидрид натрия (0,061 г, 0,965 ммоль) и продолжали перемешивание при той же температуре в течение 6 ч. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (10 мл), гасили водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали в соответствии с методикой хиральной СФХ. Колонка/размерности: Chiralpak AD-H(250 X 21) мм, 5 мкм, % CO₂: 75%,% Соразтворитель: 25% 0,2% DEA в этаноле, Общая элюция: 70,0 г/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура: 30 °С. Фракции, содержащие отдельные диастереомеры, собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением соединений согласно примерам 275 - 278.

Пример 275: Диастереомер 1: (9 мг, 0,018 ммоль, 6 % выход). Вр. удерж. при хиральной СФХ: 3,79; Время удерживания при ЖХМС 1,81 мин, [D]. МС (ES): $m/z = 446,4$ [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,10 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,17 (d, $J=5,4$ Hz, 3H), 2,15 (br. s., 4H), 1,91 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Пример 276: Диастереомер 2: (11 мг, 0,021 ммоль, 6 % выход). Вр. удерж. при хиральной СФХ: 5,13; Время удерживания при ЖХМС 1,28 мин, [E]. МС (ES): $m/z = 446,4$ [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,10 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,17 (d, $J=5,4$ Hz, 3H), 2,15 (br. s., 4H), 1,91 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

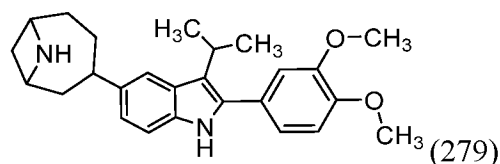
Пример 277: Диастереомер 3: (12 мг, 0,023 ммоль, 7,00 % выход). Вр. удерж. при хиральной СФХ: 6,87; Время удерживания при ЖХМС 1,28 мин, [E]. МС (ES): $m/z = 446,4$ [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,10 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,07 (s, 4H), 3,11 (dd, $J=13,3, 7,0$ Hz, 4H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,75 -1,63 (m, 2H), 1,45 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

Пример 278: Диастереомер 4: (21 мг, 0,044 ммоль, 14% выход). Вр. удерж. при хиральной СФХ: 8,23; Время удерживания при ЖХМС 1,87 мин, [D]. МС (ES): $m/z = 446,4$ [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,10 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,17 (d, $J=5,4$ Hz, 3H), 2,15 (br. s., 4H), 1,91 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

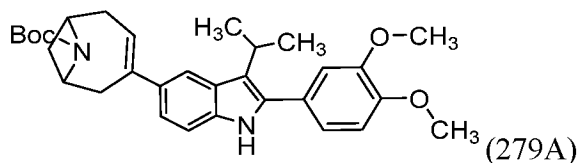
ПРИМЕР 279

1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-

ил)-2-(диметиламино)этанон

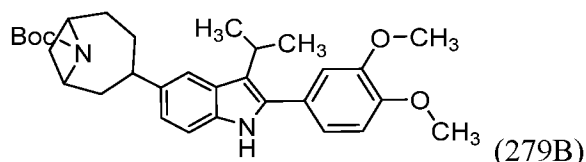


Промежуточное соединение 279А: трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]окт-3-ен-7-карбоксилат



К раствору 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (0,3 г, 0,910 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло [3.2.1]окт-3-ен-8-карбоксилата (0,366 г, 1,092 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат калия (0,314 г, 2,274 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазировали в течение 10 минут азотом, и добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (0,030 г, 0,045 ммоль) и далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2 x 100 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 20% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали, концентрировали с получением трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]окт-3-ен-7-карбоксилата (0,15 г, 0,23 ммоль, 25%) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,29 мин [А]. МС m/z : 503,2 (M+H).

Промежуточное соединение 279В: трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-карбоксилат



Раствор трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]окт-3-ен-7-карбоксилата (0,15 г, 0,298 ммоль) в этилацетате (5 мл) барботировали азотом (N₂), затем добавляли Pd/C (7,94 мг, 7,46 мкмоль) и вновь барботировали N₂, затем смесь перемешивали при комнатной температуре с

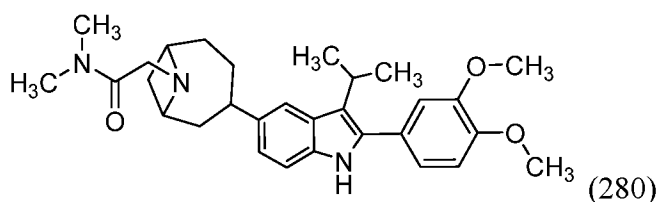
присоединенным баллоном водорода в течение 12 ч. Суспензию фильтровали через слой целита, фильтрат собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-карбоксилата (0,15 г, 0,256 ммоль, 86%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,61 мин [B]. МС m/z : 505,2 (M+H).

Пример 279:

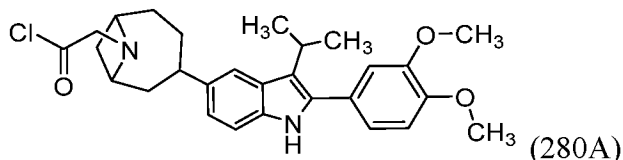
К раствору трет-бутил-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-карбоксилата (0,15 г, 0,297 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0,092 мл, 1,189 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром для удаления неполярных примесей с получением 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло [4.1.1]октана (0,16 г, 0,182 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,45 мин [E]. МС m/z : 405,2 (M+H). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 3,82 (d, $J=7,0$ Hz, 4H), 3,31 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,46 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

ПРИМЕР 280

1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)-2-(диметиламино)этанон



Промежуточное соединение 280А: 2-хлор-1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)этанон



К раствору 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло [4.1.1]октана (0,16 г, 0,396 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (0,104 мл, 0,593 ммоль) с последующим капельным добавлением хлорацетилхлорида (0,032 мл, 0,396 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2

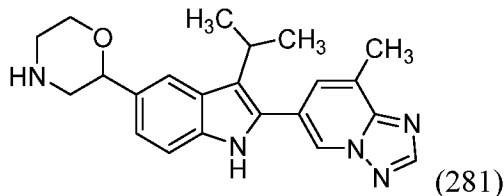
ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (2X 50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением 2-хлор-1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)этанона (0,15 г, 0,184 ммоль, 46,5%) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,11 мин [B]. МС m/z : 480,4 (M+H).

Пример 280:

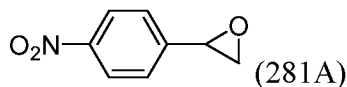
К раствору 2-хлор-1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)этанона (0,11 г, 0,229 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (0,080 мл, 0,457 ммоль) и диметиламин (0,172 мл, 0,343 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали водой (2X 20 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции собирали и концентрировали с получением 1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)-2-(диметиламино)этанона (1,5 мг, 1,34 %). Время удерживания при ЖХМС 1,45 мин [F]. МС m/z : 490,4 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 3,82 (d, $J=7,0$ Hz, 4H), 3,31 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,26-2,16 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,46 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

ПРИМЕР 281

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолин



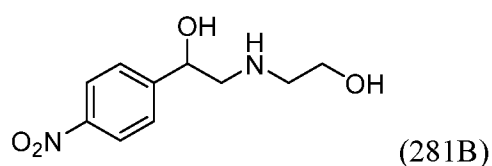
Промежуточное соединение 281A: 2-(4-нитрофенил)оксиран



К раствору 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанона (10,503 г, 43,0 ммоль) в MeOH (100 мл) (соединение растворялось не полностью) добавляли NaBH₄ (2,035 г, 53,8 ммоль) порциями при 0 °C (наблюдали газообразование и затем получение прозрачного раствора),

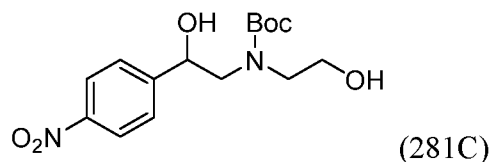
перемешивали при той же температуре в течение 5 мин, после перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, K_2CO_3 (6,54 г, 47,3 ммоль) добавляли порциями, суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток разбавляли водой (100 мл), экстрагировали добавлением DCM (2 X 150 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2-(4-нитрофенил)оксирана (6,63 г, 40,1 ммоль, 93 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,23 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 3,99-3,97 (m, 1 H), 3,25-3,21 (m, 1 H), 2,79-2,76 (m, 1 H).

Промежуточное соединение 281B: 2-((2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-нитрофенил)этанол



2-(4-нитрофенил)оксиран (6,256 г, 37,9 ммоль) в этанолаmine (100,00 мл) перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. ТСХ свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании нового полярного пятна, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл), разделяли оба слоя, водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 100 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество растирали с ацетонитрилом (3 X 20 мл) с получением 2-((2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-нитрофенил)этанола (4,65 г, 20,55 ммоль, 54,3 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,48 мин [G]. МС m/z : 227,3 $[M + H]^+$.

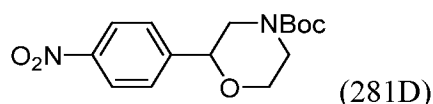
Промежуточное соединение 281C: трет-бутил-(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)(2-гидроксиэтил) карбамат



К раствору 2-((2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-нитрофенил)этанола (4,62 г, 20,42 ммоль) в DCM (60,00 мл) добавляли TEA (3,42 мл, 24,51 ммоль), перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли Boc_2O (5,22 мл, 22,46 ммоль), растворяли в DCM (5 мл) по каплям при комнатной температуре, затем продолжали перемешивание при той же температуре, первоначально соединение растворялось не полностью, после добавления Boc_2O

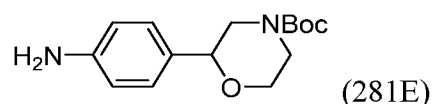
соединение растворялось полностью, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, экстрагировали добавлением DCM, органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 4% MeOH в CHCl_3 , фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)(2-гидроксиэтил) карбамата (6,6 г, 20,22 ммоль, 99 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,00 мин [G]. МС m/z : 327,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 281D: трет-бутил-2-(4-нитрофенил)морфолин-4-карбоксилат



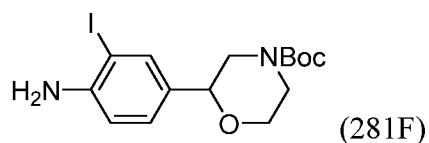
К раствору трет-бутил-(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)(2-гидроксиэтил) карбамата (6,6 г, 20,22 ммоль) и трифенилфосфина (6,37 г, 24,27 ммоль) в толуоле (120,00 мл) добавляли ТЕА (7,33 мл, 52,6 ммоль) при 0 °С, перемешивали в течение 5 мин, и затем по каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (5,59 г, 24,27 ммоль), растворяли в толуоле (20 мл) при той же температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (50 мл), разделяли оба слоя, водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 50 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80 г колонки с силикагелем, соединение 25% ЭА в гексане, фракцию собирали и концентрировали с получением соединения в виде смолистого твердого вещества. Смолистое твердое соединение растирали с гексаном (2 X 20 мл) и затем твердое вещество сушили в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-нитрофенил)морфолин-4-карбоксилата (4,2 г, 13,62 ммоль, 67 % выход) в виде белого твердого вещества. (Продукт и реагент совместно элюировали при очистке на колонке без возможности разделения при растирании с гексаном). Время удерживания при ЖХМС 2,804 мин [G]. МС m/z : 253,2 $[\text{M} + \text{H} - \text{tBu}]^+$.

Промежуточное соединение 281E: трет-бутил-2-(4-аминофенил)морфолин-4-карбоксилат



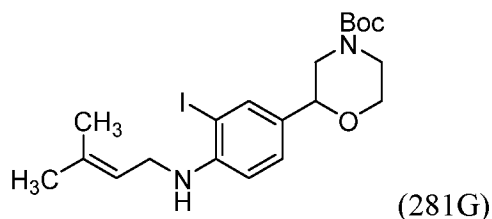
К раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)морфолин-4-карбоксилата (4,2 г, 13,62 ммоль) в MeOH (75 мл) добавляли Pd/C (1,450 г, 13,62 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре с присоединенным баллоном H₂ в течение 3 ч. Фильтровали реакцию массу через целит и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 80 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 35% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(4-аминофенил) морфолин-4-карбоксилата (2,25 г, 8,08 ммоль, 59 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,588 мин [G]. МС m/z : 223,0 [M+H-tBu]⁺.

Промежуточное соединение 281F: трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)морфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(4-аминофенил)морфолин-4-карбоксилата (1,638 г, 5,88 ммоль) в смеси растворителей DCM (50,00 мл) и MeOH (25,00 мл) добавляли дихлорйодат бензилтриметиламмония (2,048 г, 5,88 ммоль) и карбонат кальция (1,885 г, 18,83 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 21% ЭА в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)морфолин-4-карбоксилата (2,17 г, 5,37 ммоль, 91 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,34 мин [G]. МС m/z : 349,2 [M+H-tBu]⁺.

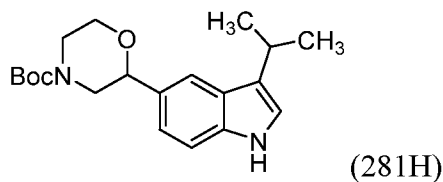
Промежуточное соединение 281G: 2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)фенил)морфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)морфолин-4-карбоксилата (2,170 г, 5,37

ммоль) в THF (50 мл) добавляли LDA в THF (4,03 мл, 8,05 ммоль) при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем доводили до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, вновь охлаждали до $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$, и добавляли 1-бром-3-метил-2-бутен (0,933 мл, 6,44 ммоль), затем доводили до комнатной температуры, перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 30 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% ЭА в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино) фенил) морфолин-4-карбоксилата (2,16 г, 4,57 ммоль, 85 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,92 мин [G]. МС m/z : 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

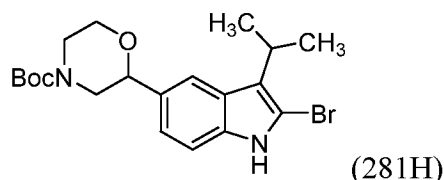
Промежуточное соединение 281H: трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)фенил) морфолин-4-карбоксилата (2,00 г, 4,23 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,095 г, 0,423 ммоль) и TEA (1,770 мл, 12,70 ммоль) в ацетонитриле (60,00 мл) дегазировали в течение 10 мин, смесь перемешивали при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала отношение 4:3 исходного вещества и образовавшегося продукта. К реакционной смеси вновь добавляли TEA (1,770 мл, 12,70 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,095 г, 0,423 ммоль), затем дегазировали в течение 10 мин и продолжали реакцию при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала отношение 5:1 исходного вещества и образовавшегося продукта. К реакционной смеси вновь добавляли TEA (1,770 мл, 12,70 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,095 г, 0,423 ммоль), затем дегазировали в течение 10 мин и продолжали реакцию при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и остаточные следы исходного вещества. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения, неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 20% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,810 г, 2,352 ммоль, 55,5 % выход)

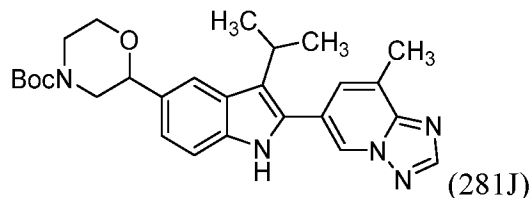
в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,52 мин [G]. МС m/z : 343,5 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 281I: трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,740 г, 2,148 ммоль) в DCE (25,00 мл) по каплям добавляли NBS (0,382 г, 2,148 ммоль), растворяли в DCE (10 мл) при 0 °С, затем смесь доводили до комнатной температуры в 15 мин, перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакцию гасили водой (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 25 мл), объединенные органические экстракты концентрировали и сушили с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 22% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,690 г, 1,630 ммоль, 76 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,63 мин [G]. МС m/z : 425,3 $[M+2H]^+$.

Промежуточное соединение 281J: трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



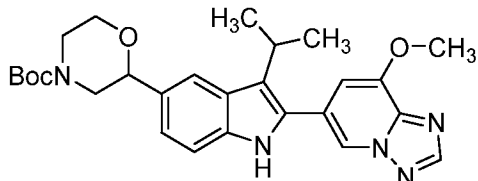
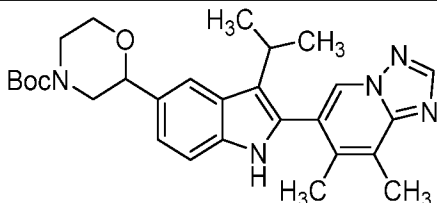
Смесь трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,666 г, 1,573 ммоль), 8-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,815 г, 3,15 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,002 г, 4,72 ммоль) в диоксане (18,0 мл) и воде (6,00 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем добавляли $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (0,128 г, 0,157 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала

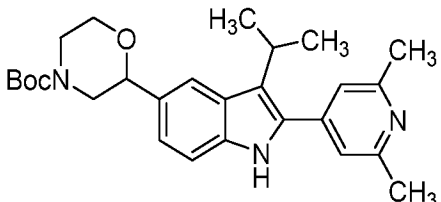
об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и DCM (30 мл), разделяли оба слоя, водный слой экстрагировали добавлением DCM (2 X 30 мл), объединенные органические экстракты концентрировали и сушили с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 20 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 60% ЭА в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением рацемического трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (660 мг) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,45 мин [G]. МС m/z : 476,5 $[M+H]^+$.

Рацемическое соединение разделяли на два энантиомера с помощью хирального разделения в соответствии с методикой хиральной СФХ с использованием колонки: CHIRALCEL OJH (250 X 4,6) мМ, 5мкм, Время элюции: 25 мин, Скорость элюции: 1,2 мл/мин, подвижная фаза: 0,2% DEA в IPA, длина волны: 220 нм рацемат. После преп. очистки каждый из чистых энантиомеров собирали отдельно, концентрировали и лиофилизировали с получением энантиомера 1 (0,25 г, 0,524 ммоль, 33% выход) в виде белого твердого вещества; и энантиомера 2 (0,24 г, 0,505 ммоль, 32% выход) в виде белого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 281J.

Таблица XX

Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
281J-2		491,6	492,6	1,41	D
281J-3		489,6	490,5	1,53	D

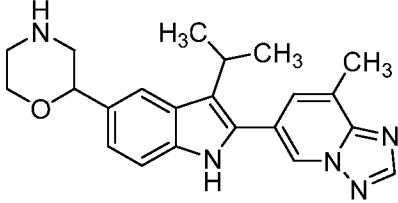
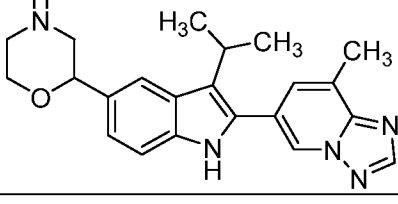
281J-4		449,5	450,6	1,52	L
--------	---	-------	-------	------	---

Пример 281:

К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,030 г, 0,063 ммоль) в диоксане (1,00 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (0,5 мл, 2,000 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта, реакцию массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,011 г, 0,025 ммоль, 40 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,039 мин [Е]. МС m/z : 376,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,81-4,75 (m, 2 H), 4,23-4,20 (m, 1 H), 4,02-3,85 (m, 1 H), 3,80 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 3,38-3,36 (m, 1 H), 3,24-3,18 (m, 1 H), 3,14-3,08 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 281.

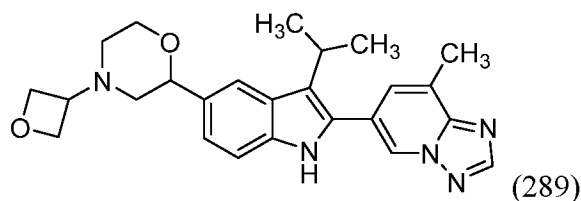
Таблица 27

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
282		375,5	376,1	1,248	E
283		375,5	376,1	1,248	F

284		391,5	392	10,255	I
285		391,5	392,2	10,177	I
286		389,5	390,1	1,309	E
287		389,5	390,2	10,601	I
288		389,5	390,2	10,599	I

ПРИМЕР 289

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(оксетан-3-ил)морфолин



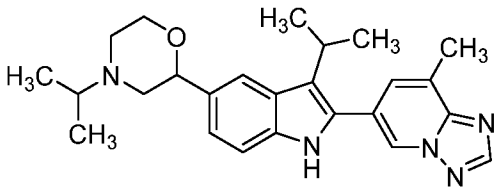
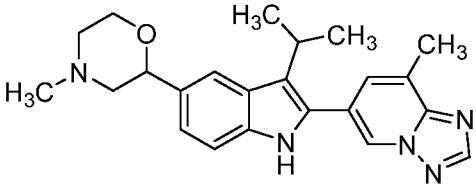
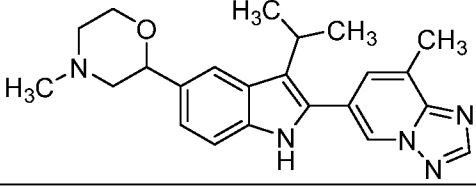
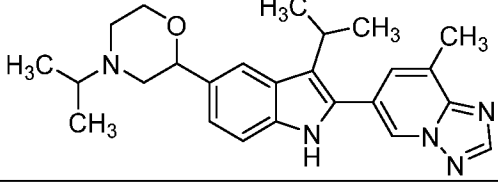
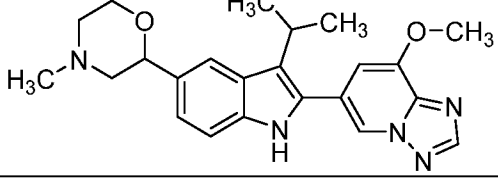
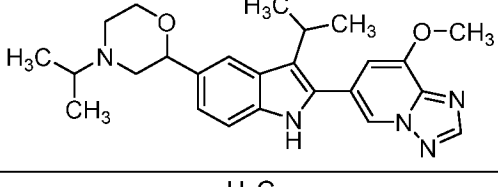
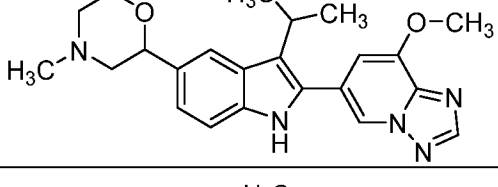
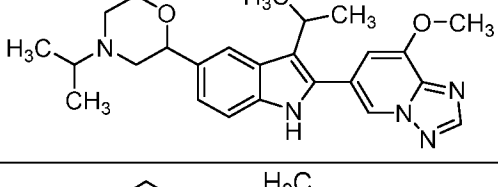
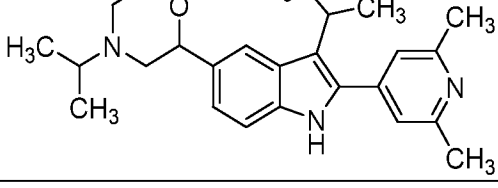
К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,033 г, 0,080 ммоль) в MeOH (3,00 мл) добавляли оксетан-3-он (0,017 г, 0,240 ммоль) и уксусную кислоту (0,3 мл, 5,24 ммоль) при 0 °С, перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Вновь охлаждали реакционную массу и добавляли цианоборгидрид натрия (0,015 г, 0,240 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и

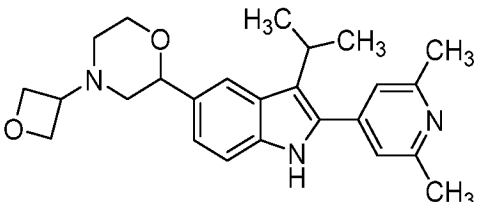
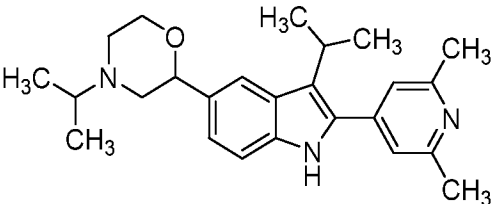
образовании продукта, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения, неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(оксетан-3-ил) морфолина (0,0134 г, 0,031 ммоль, 39 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,653 мин [E]. МС m/z : 432,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,80 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,58-4,49 (m, 6 H), 4,18-4,14 (m, 2 H), 3,99-3,95 (m, 1 H), 3,72-3,68 (m, 1 H), 2,80-2,76 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,10-2,04 (m, 1 H), 1,96-1,88 (m, 1 H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 289.

Таблица 28

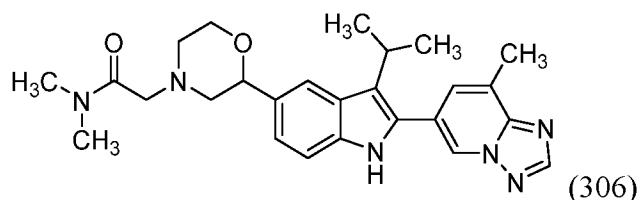
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
290		431,5	432,2	1,647	E
291		459,6	460,3	1,7	P
292		459,6	460,3	1,06	Q
293		389,5	390,2	1,42	P
294		417,6	418,3	1,62	P

295		417,6	418,3	1,63	P
296		389,5	390,3	1,44	P
297		389,5	390,2	1,44	P
298		417,6	418,2	1,6	P
299		405,5	406,0	1,601	E
300		433,6	434,0	1,797	E
301		405,5	406,1	1,594	E
302		433,6	434,1	1,784	E
303		391,6	392,3	1,72	P

304		405,5	406,3	1,51	P
305		391,6	392,3	1,73	P

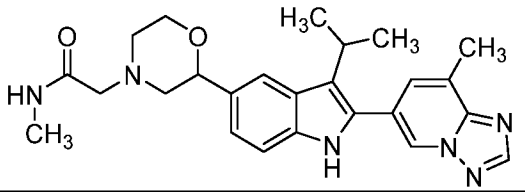
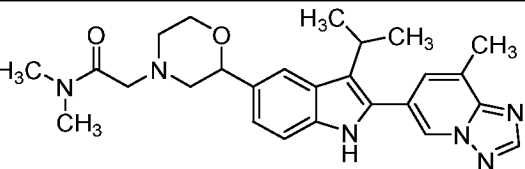
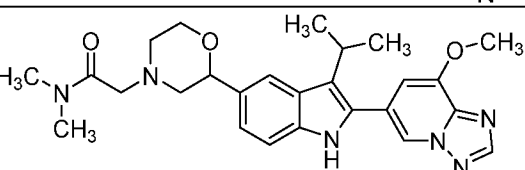
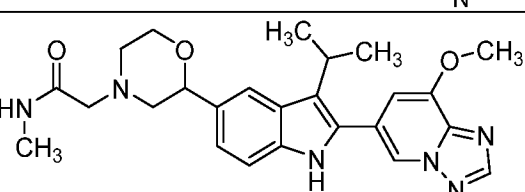
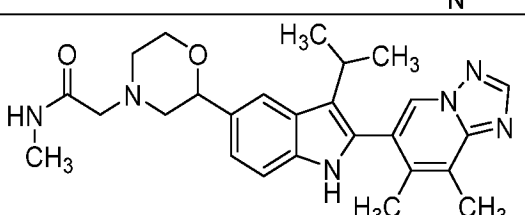
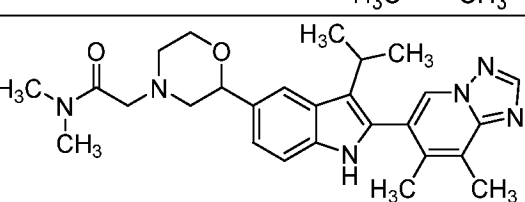
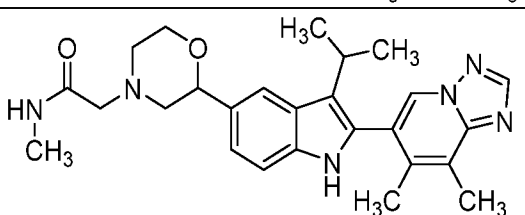
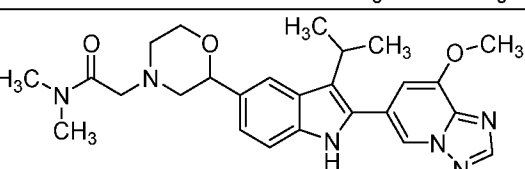
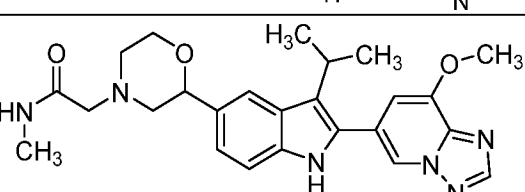
ПРИМЕР 306

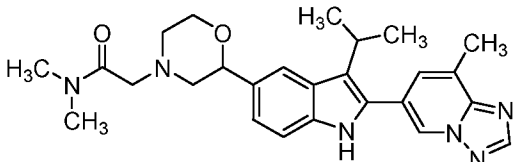
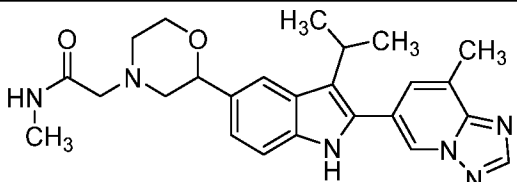
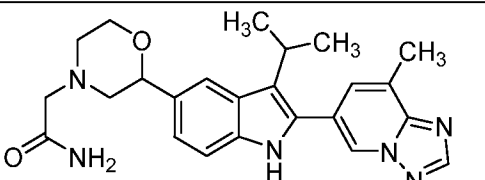
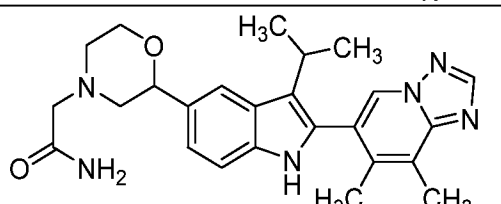
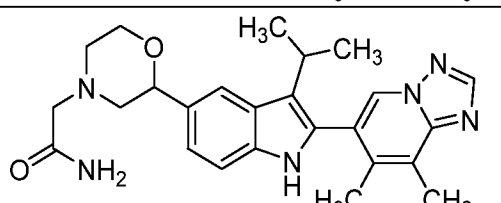
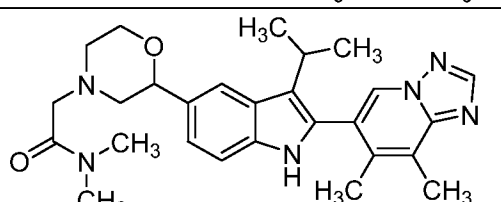
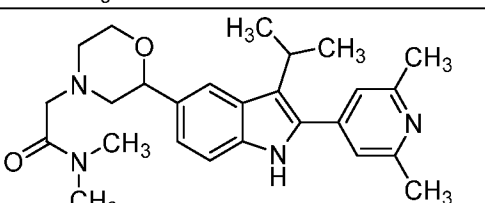
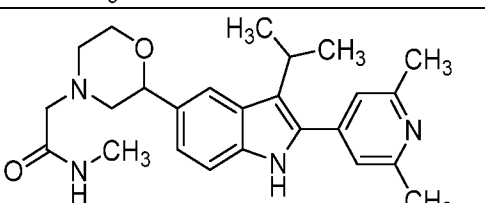
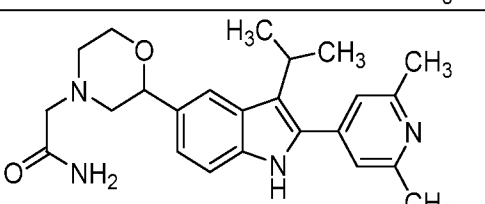
2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид

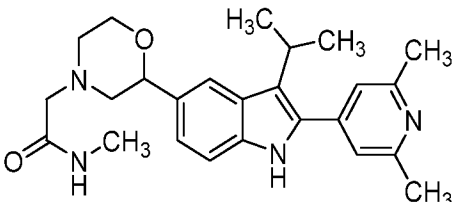
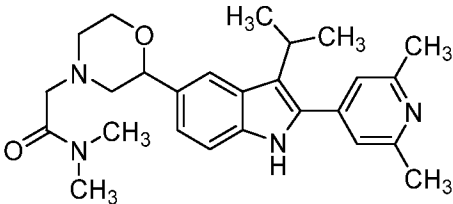
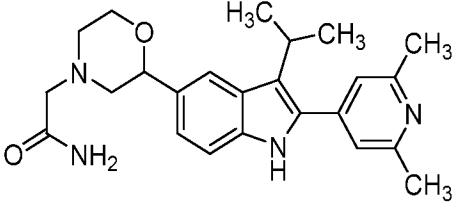


К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолина (8,5 мг, 0,023 ммоль) в смеси растворителей THF (0,5 мл) и DMF (0,5 мл) добавляли TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (3,30 мг, 0,027 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала отсутствие исходного вещества и образование продукта. Реакционную массу очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамида (0,002 мг, 0,0042 мкмоль, 0,018 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,634 мин [Е]. МС m/z : 461,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,74-4,71 (m, 1 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,98-3,93 (m, 1 H), 3,40-3,34 (m, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,06-1,88 (m, 2 H), 1,52 (dd, $J = 7,2$, 1,2 Hz, 6 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 306.

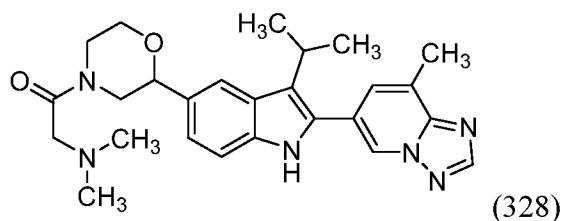
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
307		446,6	447,2	1,579	Е
308		460,6	461,2	1,641	Е
309		476,6	477,0	1,582	Е
310		462,6	463,0	1,522	Е
311		460,6	461,1	1,622	Е
312		474,6	475,2	1,687	Е
313		460,6	461,1	1,623	Е
314		476,6	477,1	1,577	Е
315		462,6	463,0	1,514	Е

316		460,6	461,0	1,64	E
317		446,6	447,0	1,577	E
318		432,5	433,1	1,169	F
319		446,6	447,1	1,529	E
320		446,6	445,1	1,53	E
321		474,6	475,2	1,761	E
322		434,6	435,3	1,5	P
323		420,6	421,1	1,44	P
324		406,5	407,3	1,34	P

325		420,6	421,3	1,44	P
326		434,6	435,3	1,5	P
327		406,5	407,3	1,34	P

ПРИМЕР 328

2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)этанон

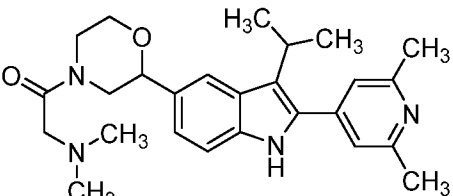


К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,022 г, 0,053 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (8,26 мг, 0,080 ммоль) в DMF (1,00 мл) добавляли TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль) и HATU (0,041 г, 0,107 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)этанона (0,011 г, 0,023 ммоль, 43 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,441 мин [E]. МС m/z : 461,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,73 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,56-4,50 (m, 1 H), 4,18-4,08 (m, 2 H), 3,98-3,91 (m, 1 H), 3,80-3,71 (m, 1 H), 3,63-3,52 (m, 2 H), 3,44-3,38 (m, 1 H), 3,07-3,00 (m, 1 H), 2,92-2,86 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,46 (s, 6 H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 328.

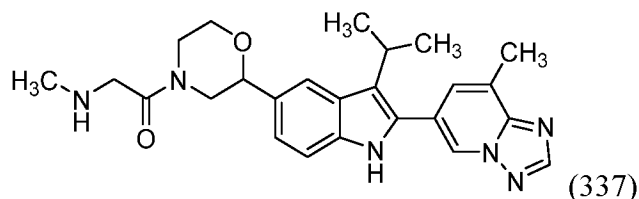
Таблица 30

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
329		474,6	475,2	1,485	E
330		474,6	475,2	1,484	E
331		460,6	461,2	1,444	E
332		476,6	477,2	1,386	E
333		504,6	505,2	1,305	E
334		476,6	477,3	1,216	E
335		434,6	435,2	1,44	P

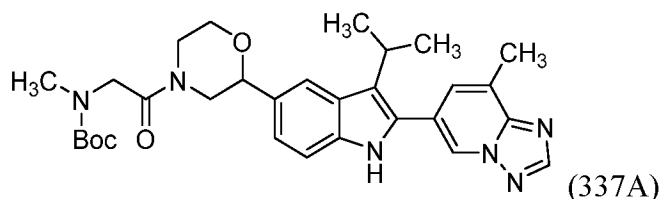
336		434,6	435,3	1,33	P
-----	---	-------	-------	------	---

ПРИМЕР 337

1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этанон



Промежуточное соединение 337А: трет-бутил-(2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



К раствору неочищенного 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,021 г, 0,051 ммоль) и 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусной кислоты (0,014 г, 0,076 ммоль) в DMF (1,00 мл) добавляли TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль) и HATU (0,039 г, 0,102 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,24 мин [E]. МС m/z : 547,6 $[M+H]^+$.

Пример 337:

К раствору трет-бутил-(2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,028 г, 0,051 ммоль) в диоксане (1,00 мл) добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (1,00 мл, 4,00 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного

соединения, неочищенное вещество очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этанона, HCl (0,0152 г, 0,030 ммоль, 58 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,096 мин [E]. МС m/z : 447,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,88 (bs, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,27-7,22 (m, 1 H), 4,62-4,51 (m, 4 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 4,05-3,95 (m, 1 H), 3,86-3,71 (m, 3 H), 3,49-3,43 (m, 1 H), 3,08-2,92 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,53 (dd, $J = 6,8, 3,2$ Hz, 6 H).

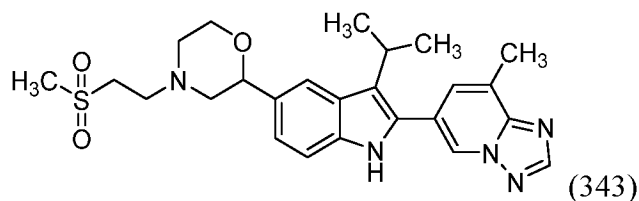
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 337.

Таблица 31

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
338		446,6	447,1	1,273	E
339		462,6	463,0	1,227	E
340		460,6	461,1	1,307	E
341		460,6	461,1	1,3	E
342		462,6	463,3	1,053	E

ПРИМЕР 343

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин



К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,026 г, 0,063 ммоль) и 1-хлор-2-(метилсульфонил) этана (0,014 г, 0,095 ммоль) в смеси растворителей THF (2,00 мл) и DMF (1,00 мл), добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,573 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 90 °С в течение 5 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолина (0,012 г, 0,025 ммоль, 39 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,658 мин [Е]. МС m/z : 482,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,11-4,06 (m, 1 H), 3,91-3,84 (m, 1 H), 3,40-3,32 (m, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,97-2,91 (m, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,44-2,28 (m, 2 H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 6 H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 343.

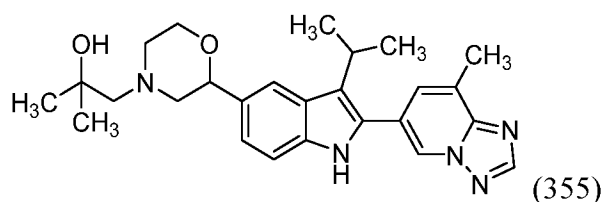
Таблица 32

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
344		481,6	482,1	1,659	Е
345		449,6	450,3	1,528	Е

346		495,6	496,1	1,759	E
347		495,6	496,1	1,758	E
348		433,6	434,3	1,55	P
349		433,6	434,3	1,55	P
350		433,6	434,3	1,54	P
351		455,6	456,3	1,49	P
352		407,6	408,2	1,64	P
353		455,6	456,3	1,49	P

ПРИМЕР 355

1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолина, HCl (0,026 г, 0,063 ммоль) и 1-хлор-2-метилпропан-2-ола (10,28 мг, 0,095 ммоль) в DMF (1,00 мл) добавляли K₂CO₃ (0,044 г, 0,316 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта, реакционную массу фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, неочищенное вещество очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-метилпропан-2-ола (0,0076 г, 0,017 ммоль, 27 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,923 мин [E]. МС *m/z*: 448,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,72 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,04-3,90 (m, 2 H), 3,80 (s, 1 H), 3,38-3,35 (m, 1 H), 3,13-3,07 (m, 1 H), 3,00-2,94 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,60-2,51 (m, 1 H), 2,49-2,38 (m, 3 H), 1,52 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 6 H), 1,26 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H).

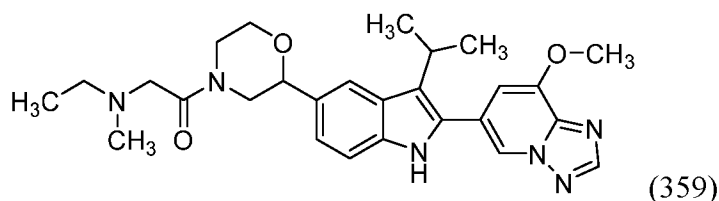
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 355.

Таблица 33

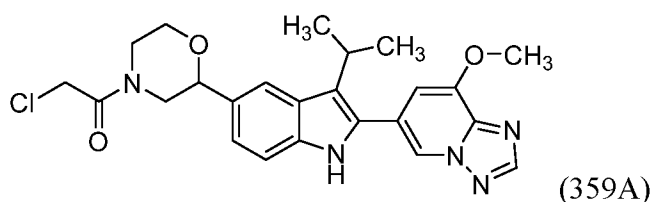
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
356		447,6	448,2	1,925	Е
357		421,6	422,3	1,77	Р
358		421,6	422,3	1,77	Р

ПРИМЕР 359

2-(этил(метил)амино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанон



Пример 359А: 2-хлор-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанон



К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолина (0,120 г, 0,307 ммоль) в DCM (3,00 мл) добавляли TEA (0,214 мл, 1,533 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,037 мл, 0,460 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта, реакцию гасили водой (5 мл), экстрагировали добавлением DCM (2 X 20 мл), объединенные органические экстракты концентрировали и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 12 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 70% ЭА в гексанах, фракцию собирали и концентрировали с получением 2-хлор-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанона (0,042 г, 0,090 ммоль, 29 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,12 мин [E]. МС m/z : 468,4 $[M+H]^+$.

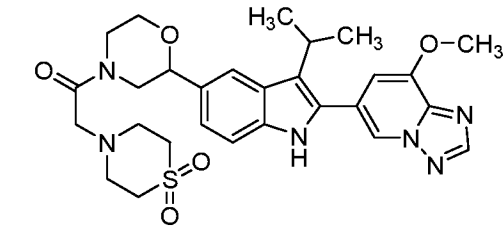
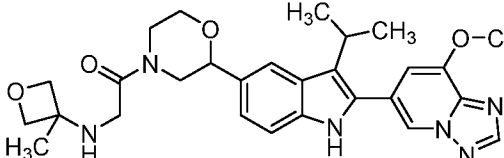
Пример 359:

К раствору 2-хлор-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанона (0,012 г, 0,026 ммоль) и N-метилэтанамин (4,55 мг, 0,077 ммоль) в смеси растворителей THF (1,00 мл) и DMF (0,500 мл) добавляли TEA (0,2 мл, 1,435 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакционную массу очищали методом очистки препаративной ЖХМС с использованием методики D2, фракции,

содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(этил(метил)амино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино) этанона (0,006 г, 0,012 ммоль, 47 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,467 мин [Е]. МС m/z : 491,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,49 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,28 – 7,23 (m, 2 H), 4,65-4,61 (m, 1 H), 4,52 – 4,44 (m, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,12-4,07 (m, 1 H), 3,90-3,75 (m, 2 H), 3,45-3,35 (m, 2 H), 3,09-2,90 (m, 3 H), 2,73-2,68 (m, 2 H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,32 – 1,26 (m, 3 H).

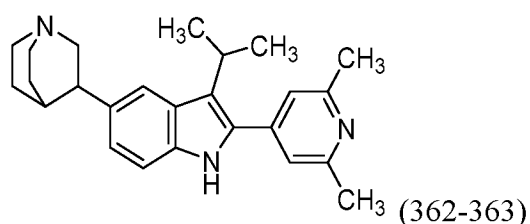
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примеру 359.

Таблица 34

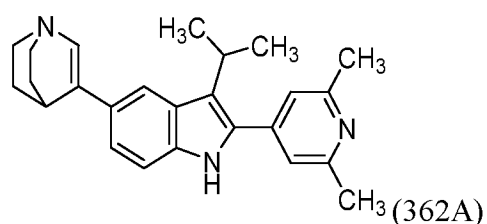
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС MH^+	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
360		566,7	567,0	1,504	Е
361		518,6	519,2	1,51	Е

ПРИМЕРЫ 362 И 363

3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)хинуклидин



Промежуточное соединение 362А: 3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ен



К раствору 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (300 мг, 0,769 ммоль) и 1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ен-3-илтрифторметансульфоната (237 мг, 0,922 ммоль) в круглодонной колбе емкостью 100 мл добавляли THF (10 мл) с последующим добавлением водного раствора фосфата трикалия (245 мг, 1,153 ммоль). Реакционную массу дегазировали аргоном в течение 20 мин перед добавлением $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукта (62,8 мг, 0,077 ммоль). Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Реакционную массу нагревали при 75 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2X 50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл) сушили (Na_2SO_4), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали в течение 20 мин по градиенту 0%-50% EtOAc/гексаны, фракции собирали и концентрировали с получением 3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ена (0,1 г, 0,387 ммоль, 39 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,51 мин [G]. МС m/z : 258 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Примеры 362 и 363:

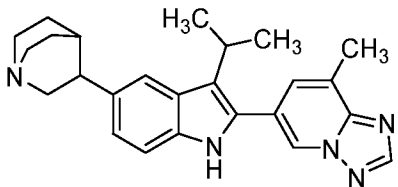
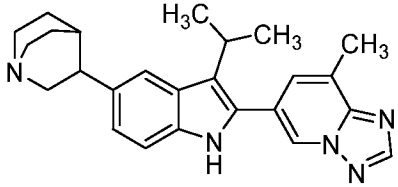
К раствору 3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ена (60 мг, 0,161 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли Pd/C (17,19 мг, 0,161 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре с присоединенным баллоном с газообразным H_2 в течение 12 ч, фильтровали реакционную массу и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хиральной ВЭЖХ с выделением обоих энантиомеров. Содержащие желаемое соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением:

Пример 362 (Энантиомер 1): (0,003 г, 5,4 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,08 мин [E], МС m/z : 374 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,05 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 2,82-2,84 (m, 4H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 4,00$ Hz, 6H).

Пример 363 (Энантиомер 2): (0,0025 г, 5,2 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,08 мин [E], МС m/z : 374 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,05 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 2,82-2,84 (m, 4H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 4,00$ Hz, 6H).

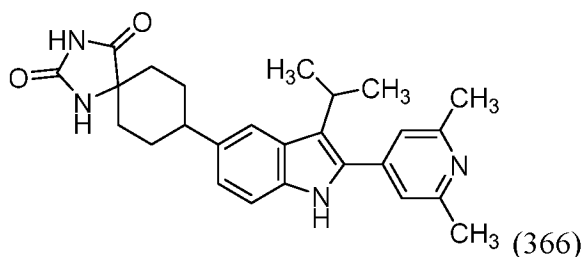
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 362 и 363.

Таблица 35

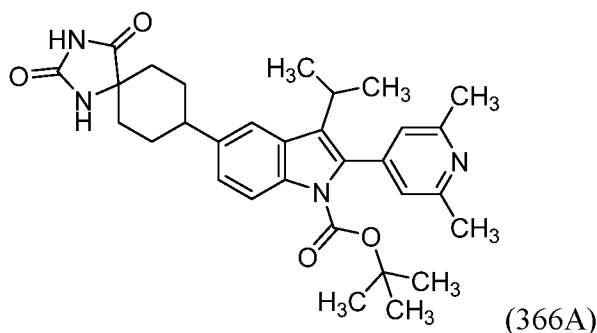
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
364		399,5	400,3	4,77	I
365		399,5	400,2	4,78	I

ПРИМЕР 366

8-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион



Промежуточное соединение 366А: трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4-оксоциклогексил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,1 г, 0,217 ммоль) в метаноле (5 мл), добавляли карбонат аммония (0,063 г, 0,651 ммоль) и цианид калия (0,028 г, 0,434 ммоль) при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную массу гасили водой, экстрагировали добавлением этилацетата. Органический

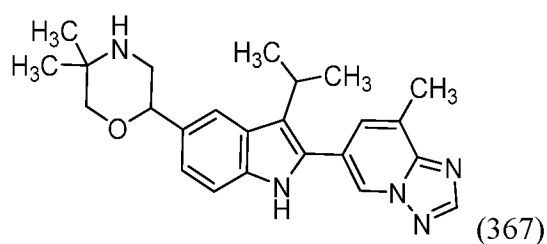
слой упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,1 г, 0,187 ммоль, 82 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,94 мин [E], МС m/z : 531 (M+H).

Пример 366:

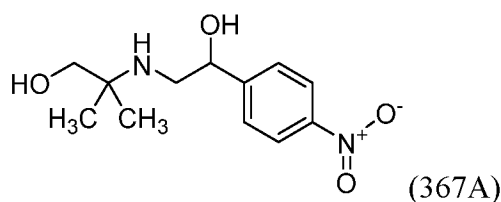
Раствор трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5] декан-8-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,1 г, 0,188 ммоль) в диоксане-HCl (2 мл) перемешивали в течение 5 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Навески неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D1. Содержащие желаемое соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением 8-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (0,002 г, 2,56 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,3 мин [E], МС m/z : 431 (M+H); 1HЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,10 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 1,60 Hz, 2H), 4,10-4,21 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,82-1,84 (m, 8H), 1,45 (d, J = 4,00 Hz, 6H).

ПРИМЕР 367

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин



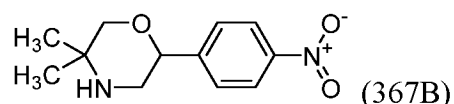
Промежуточное соединение 367А: 2-((2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)амино)-2-метилпропан-1-ол



К раствору 2-(4-нитрофенил)оксирана (8 г, 48,4 ммоль) в метаноле (160 мл) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (11,99 мл, 121 ммоль) и массу перемешивали при 70 °С в

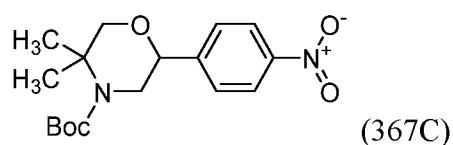
течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали и остаток гасили холодной водой, и экстрагировали добавлением DCM (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали с получением 2-((2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)амино)-2-метилпропан-1-ола (9,2 г, 35,5 ммоль, 73 % выход) в виде вязкой жидкости. Время удерживания при ЖХМС 0,99 мин [E], МС m/z : 255 (M+H).

Промежуточное соединение 367B: 5,5-диметил-2-(4-нитрофенил)морфолин



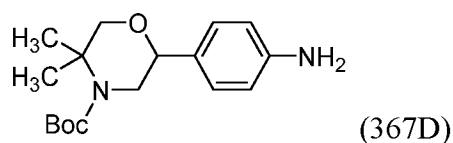
К раствору 2-((2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)амино)-2-метилпропан-1-ола (30 г, 118 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли H_2SO_4 (50 мл, 938 ммоль) при 0 °С, перемешивали в течение 5 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили льдом. Реакционную смесь нейтрализовали 10% NaOH (500 мл), pH водного слоя доводили до 8. Водный слой экстрагировали добавлением DCM и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5,5-диметил-2-(4-нитрофенил)морфолина (12 г, 35,6 ммоль, 30% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,23 мин [E], МС m/z : 237 (M+H).

Промежуточное соединение 367C: трет-бутил-5,5-диметил-2-(4-нитрофенил)морфолин-4-карбоксилат



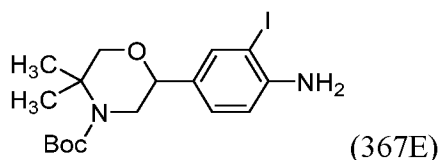
К раствору 5,5-диметил-2-(4-нитрофенил)морфолина (4 г, 16,93 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TEA (4,72 мл, 33,9 ммоль) при 0 °С, перемешивали в течение 5 мин, и затем по каплям добавляли ВОС-ангидрид (5,90 мл, 25,4 ммоль), затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную массу гасили водой (15 мл), разделяли оба слоя, водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 50 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Это далее очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 80 г колонки с силикагелем, соединение элюировали CHCl_3 : MeOH (9:1), фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5,5-диметил-2-(4-нитрофенил) морфолин-4-карбоксилата (2,2 г, 6,47 ммоль, 38 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,62 мин [E], МС m/z : 337 (M+H)

Промежуточное соединение 367D: трет-бутил-2-(4-аминофенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



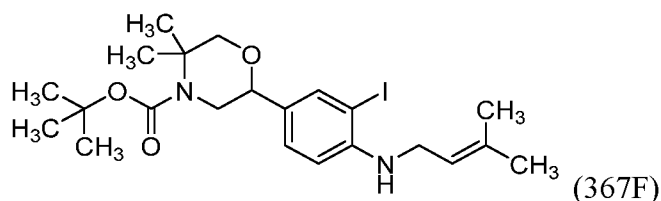
К раствору трет-бутил-5,5-диметил-2-(4-нитрофенил)морфолин-4-карбоксилата (2,3 г, 6,84 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли Pd/C (0,728 г, 6,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь пропускали через слой целита и концентрировали с получением трет-бутил-2-(4-аминофенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (1,8 г, 5,64 ммоль, 82%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,65 мин [E], МС m/z : 307 (M+H).

Промежуточное соединение 367E: трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(4-аминофенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (5 г, 16,32 ммоль) в смеси растворителей DCM (100 мл) и метанола (50,00 мл) добавляли карбонат кальция (5,23 г, 52,2 ммоль) и дихлорйодат бензилтриметиламмония (5,68 г, 16,32 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при той же температуре 2 ч. Реакционную массу разбавляли водой (20 мл), экстрагировали добавлением EtOAc, объединенный органический экстракт концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт далее очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (2,1 г, 4,76 ммоль, 29%) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,31 мин [E], МС m/z : 433 (M+H).

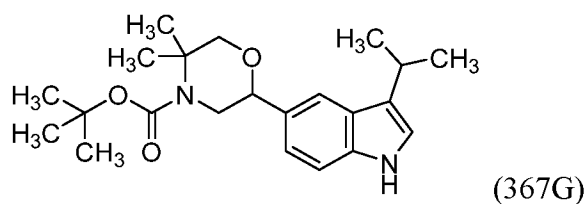
Промежуточное соединение 367F: трет-бутил-2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)фенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(4-амино-3-йодфенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (2,1

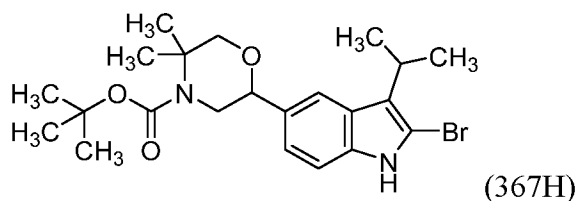
г, 4,86 ммоль) в THF (25 мл) добавляли LDA (3,64 мл, 7,29 ммоль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем доводили до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 30 мин, и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Охлаждали до $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли 1-бром-3-метилбут-2-ен (0,673 мл, 5,83 ммоль), затем доводили до температуры окружающей среды и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 200 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт далее очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием н-гексана:этилацетата с получением трет-бутил-2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино) фенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (0,85 г, 1,7 ммоль, 35%) в виде вязкой жидкости. Время удерживания при ЖХМС 4,38 мин [E], МС m/z : 501 (M+H).

Промежуточное соединение 367G: трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



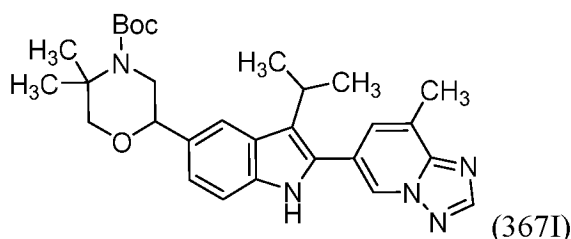
Раствор трет-бутил-2-(3-йод-4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)фенил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (1 г, 1,998 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) дегазировали в течение 10 мин аргоном и добавляли TEA (0,836 мл, 6,00 ммоль) с последующим добавлением $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,045 г, 0,200 ммоль), затем нагревали до $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. ЖХ/МС показала образование желаемого продукта наряду с исходным веществом. Далее TEA (0,836 мл, 6,00 ммоль) добавляли и дегазировали в течение 2 мин аргоном и добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,045 г, 0,200 ммоль) и продолжали реакцию в течение еще 12 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенную массу далее очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 24 г колонки с силикагелем, с получением трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (0,4 г, 1,052 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,79 мин [E], МС m/z : 373 (M+H).

Промежуточное соединение 367H: трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (1,1 г, 2,95 ммоль) в DCE (4 мл) добавляли NBS (0,526 г, 2,95 ммоль) при -10 °С, затем доводили до 10 °С в 30 мин, и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную массу гасили насыщенным соевым раствором, экстрагировали добавлением DCM (2 X 20 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Это далее очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 40 г колонки с силикагелем, с получением трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (0,8 г, 1,595 ммоль, 54%). Время удерживания при ЖХМС 3,89 мин [E], МС *m/z*: 451 (M+H).

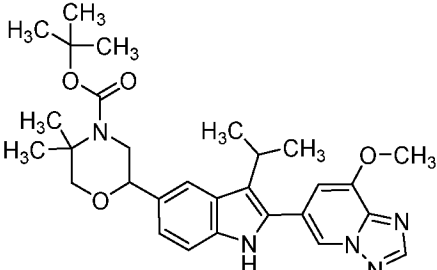
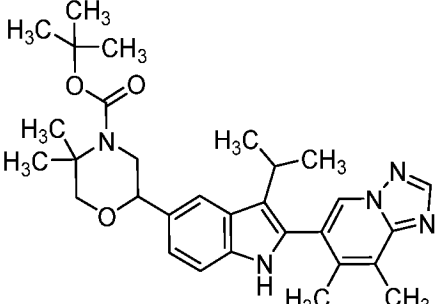
Промежуточное соединение 367I: трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат



трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат (0,5 г, 0,943 ммоль, 53,2%) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 281J, с использованием трет-бутил-2-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (0,8 г, 1,772 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 3,5 мин [E], МС *m/z*: 504 (M+H).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения промежуточного соединения 367I.

Таблица 36

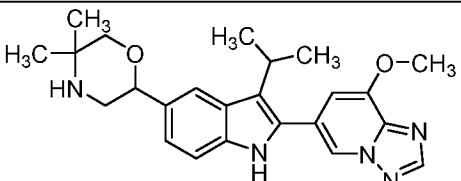
Промежуточное соединение	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
INT-367I-2		519,635	520	3,43	D
INT-367I-3		517,6	518	3,62	D

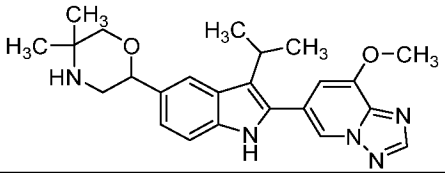
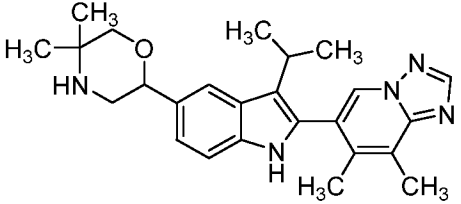
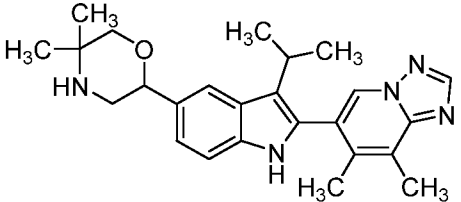
Пример 367:

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин (0,15 г, 0,368 ммоль, 95%) получали в соответствии с методикой, описанной в примере 155, с использованием трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (0,195 г, 0,388 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,38 мин [E], МС m/z : 404 (М+Н); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,39 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 4,84-4,85 (m, 1H), 3,79-3,80 (m, 2H), 3,56 (s, 6H), 3,49 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 2,51 (d, J = 1,60 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,40 Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединения согласно примеру 367.

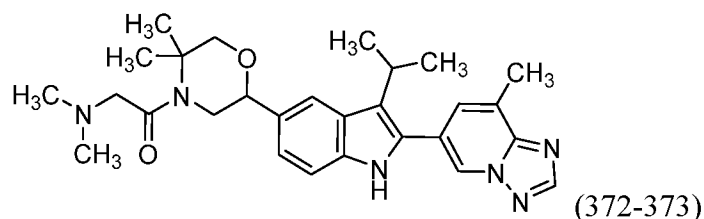
Таблица 37

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
368		419,5	420,3	1,201	E

369		419,5	420,3	1,202	E
370		417,6	418,0	1,29	E
371		417,6	418,3	1,297	E

ПРИМЕРЫ 372 И 373

2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)этанон



К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолина (0,1 г, 0,248 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (0,051 г, 0,496 ммоль), TEA (0,104 мл, 0,743 ммоль), с последующим добавлением HATU (0,141 г, 0,372 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную массу затем концентрировали для удаления DMF с получением неочищенного продукта. Навески неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D1. Содержащее желаемое соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением рацемата 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)этанола (0,001 г, 2% выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,96 мин [E], МС m/z : 489 (M+H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 4,57 (br. s., 1H), 3,90 (s, 2H), 3,69 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (br. s., 1H), 2,67 (br. s., 1H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,09(m,

3H), 1,05 (br. s., 3H).

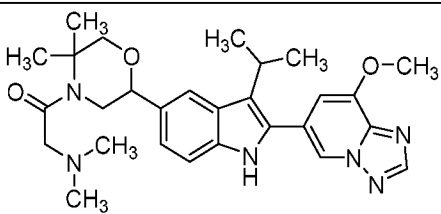
Рацемический 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)этанон очищали методом хиральной ВЭЖХ с использованием колонки: CHIRALCEL OJ-H(250 X 4,6) мм, 5 мкм, % CO₂: 70%, % Со-растворитель: 30% (0,2% DEA в IPA), Общая элюция: 80,0 г/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура: 30 °С, УФ: 230 нм. Фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением обоих энантиомеров.

Пример 372 (Энантиомер 1): (0,003 г, 2,02 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,64 мин [E], МС m/z : 489 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 4,57 (br. s., 1H), 3,90 (s, 2H), 3,69 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (br. s., 1H), 2,67 (br. s., 1H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,09(m, 3H), 1,05 (br. s., 3H).

Пример 373 (Энантиомер 2): (0,0029 г, 2,0 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,66 мин [E], МС m/z : 489 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,69 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (br. s., 1H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,11 (br. s., 3H), 1,05 (s, 3H).

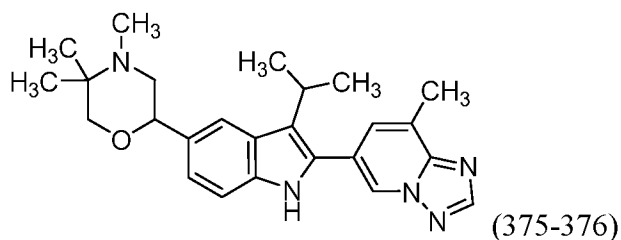
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 372 и 373.

Таблица 38

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
374		504,6	505,4	1,39	Е

ПРИМЕРЫ 375 И 376

2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4,5,5-триметилморфолин



2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4,5,5-триметилморфолин (0,001 г, 1,02 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 289, с использованием 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолина (50 мг, 0,124 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,90 мин [Е], МС m/z : 418 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (br. s., 3H), 1,43 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,09 (br. s., 3H), 1,02 (br. s., 3H).

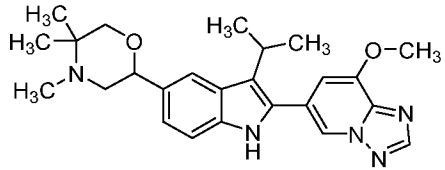
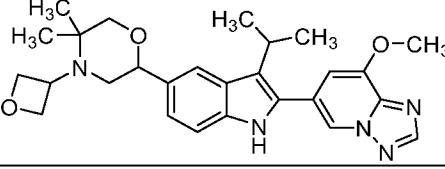
Рацемический 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4,5,5-триметилморфолин очищали методом хиральной ВЭЖХ с использованием колонки: CHIRALCEL OJ-H(250 X 4,6) мм, 5 мкм, % CO_2 : 70%, % Со-растворитель: 30% (0,2% DEA в IPA), Общая элюция: 80,0г/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура: 30 °С, УФ: 230 нм. Фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением обоих энантиомеров.

Пример 375 (Энантиомер 1): (1,2 мг, 2,52 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,563 мин [Е], МС m/z : 418 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (br. s., 3H), 1,43 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,09 (br. s., 3H), 1,02 (br. s., 3H).

Пример 376 (Энантиомер 2): (0,5 мг, 2,02 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,56 мин [Е], МС m/z : 418 (М+Н); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,58 (br. s., 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (br. s., 3H), 1,43 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,12-0,88 (m, 6H).

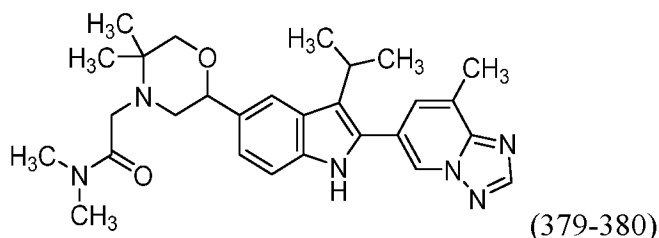
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 375 и 376.

Таблица 39

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
377		433,6	434,3	1,52	Е
378		475,6	476,3	1,59	Е

ПРИМЕРЫ 379 И 380

2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N,N-диметилацетамид



К раствору 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолина (75 мг, 0,186 ммоль) в THF (1) и DMF (1 мл), добавляли ТЕА (0,078 мл, 0,558 ммоль), 2-хлор-N,N-диметилацетамид (45,2 мг, 0,372 ммоль) при комнатной температуре, смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Полученную черную суспензию разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Навески неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D1. Содержащие соединения фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением рацемического 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N,N-диметилацетамида (0,001 г, 1,02 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,43 мин [Е], МС m/z : 489 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J=11,0, 3,2$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 3,61 (br. s., 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (br. s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,45 (dd, $J=7,1, 2,2$ Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,16 (d, $J=7,3$ Hz, 6H).

Рацемический 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-

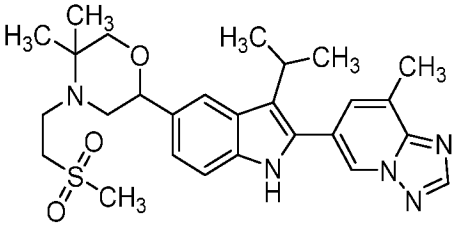
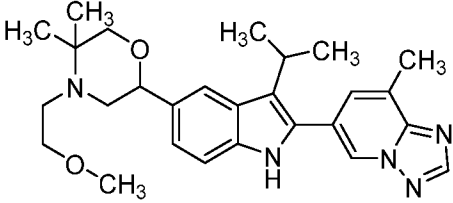
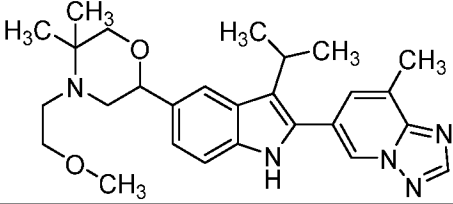
индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N,N-диметилацетамид очищали методом хиральной ВЭЖХ с использованием колонки: CHIRALCEL OJ-H(250 X 4,6) мм, 5мкм, % CO₂: 70%, % Со-растворитель: 30% (0,2% DEA в IPA), Общая элюция: 80,0 г/мин, Обратное давление: 100 бар, Температура: 30°C, УФ: 230 нм. Фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением обоих энантиомеров.

Пример 379 (Энантиомер 1): (0,011 г, 0,023 ммоль, 12 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,43 мин [E], МС *m/z*: 489 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J=11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,61 (br. s., 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (br. s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,45 (dd, J=7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,3 Hz, 6H).

Пример 380 (Энантиомер 2): (0,08 г, 0,016 ммоль, 8 % выход) в виде бледного белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,44 мин [E], МС *m/z*: 489 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J=11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,61 (br. s., 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (br. s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,45 (dd, J=7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,16 (d, J=7,3 Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 379 и 380.

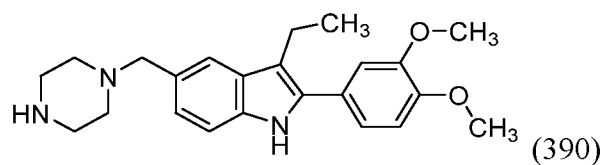
Таблица 40

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
381		509,7	510,3	1,661	E
382		461,6	462,3	1,821	E
383		461,6	462,2	1,82	E

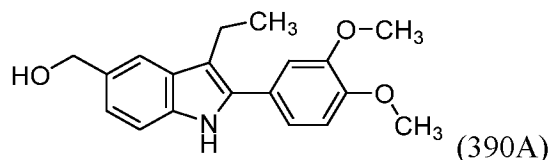
384		509,7	510,3	1,662	E
385		475,6	476,4	1,93	E
386		502,7	503,0	1,691	E
387		502,7	503,0	1,692	E
388		488,6	489,3	1,625	E
389		488,6	489,3	1,62	E

ПРИМЕР 390

2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-{[5-(пропан-2-ил)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метил}-1H-индол

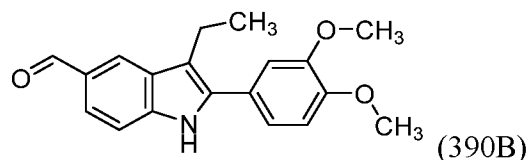


Промежуточное соединение 390A: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)метанол



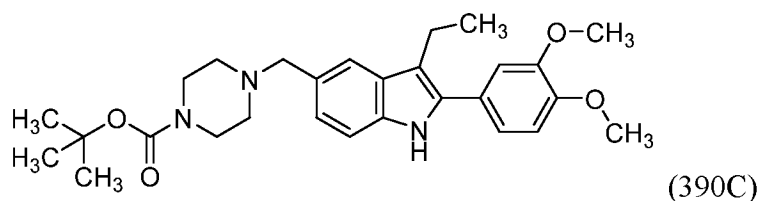
К раствору метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (1 г, 2,95 ммоль), в THF (10 мл), добавляли LiAlH_4 (2,95 мл, 5,89 ммоль) при -78°C , затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакцию гасили холодной водой. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через слой целита, органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, это далее очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 50% петролейным эфиром в этилацетате, фракции собирали и концентрировали с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)метанола (0,7 г, 2,203 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,06 мин [G]. МС m/z : 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 390B 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбальдегид



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)метанола (250 мг, 0,803 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли диоксид магния (698 мг, 8,03 ммоль) при комнатной температуре, смесь перемешивали при той же температуре в течение 18 ч. Реакционную массу разбавляли DCM и пропускали через слой целита. Органический слой концентрировали и сушили в вакууме с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбальдегида (0,2 г, 0,388 ммоль, 80 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,35 мин [G]. МС m/z : 310 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 390С: трет-бутил-4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил) метил)пиперазин-1-карбоксилат

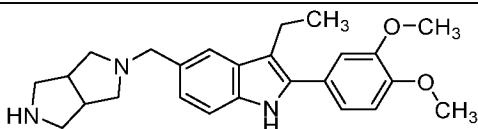


К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбальдегида (70 мг, 0,226 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,566 ммоль), изопророксид титана(IV) (0,166 мл, 0,566 ммоль) и нагревали реакционную массу в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли цианоборгидрид натрия (35,5 мг, 0,566 ммоль), и перемешивали реакционную массу в течение еще 8 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом, твердые вещества пропускали через целит, фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 24 г колонки с силикагелем, CHCl_3 : MeOH (9:1) в качестве элюента, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,089 ммоль, 40% выход). Время удерживания при ЖХМС 2,1 мин [Е], МС m/z : 480 (M+H).

Пример 390:

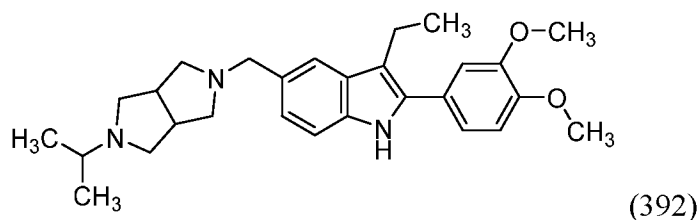
К раствору трет-бутил-4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил) метил)пиперазин-1-карбоксилата (30мг, 0,063 ммоль) в 4М диоксане-HCl (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения, навески неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D1. Содержащие желаемое соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индола (0,005 г, 0,012 ммоль, 19 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,91 мин [Е], МС m/z : 416 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,94 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 7,03 (dd, $J=8,25, 1,47$ Hz, 1 H), 3,83 (d, $J=12,61$ Hz, 6 H), 3,50 (s, 2 H), 2,84 (q, $J=7,61$ Hz, 2 H), 2,69-2,74 (m, 4 H), 2,27-2,38 (m, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 1,25 (t, $J = 9,60$ Hz, 3H).

Соединение согласно следующему примеру получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 390.

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
391		405	406	1,29	Е

ПРИМЕР 392

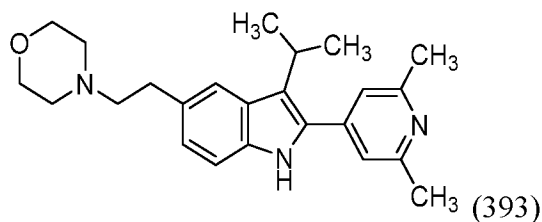
2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-{{[5-(пропан-2-ил)-октагидропирроло [3,4-с]пиррол-2-ил]метил}-1Н-индол



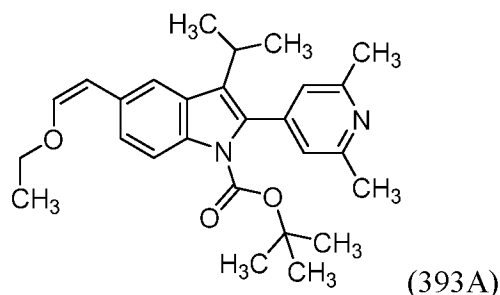
К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-((гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-ил) метил)-1Н-индола (15 мг, 0,037 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли пропан-2-он (5,37 мг, 0,092 ммоль), изопропоксид титана(IV) (0,027 мл, 0,092 ммоль) и реакционную массу нагревали до 60 °С в течение 8 ч. Реакционную массу и добавляли цианоборгидрид натрия (5,81 мг, 0,092 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную массу очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D1. Содержащие желаемое соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-((5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-1Н-индола (0,003 г, 6,37 мкмоль, 17% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,51 мин [Е], МС m/z : 448 (M+H); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,94 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 7,03 (dd, $J=8,25$, 1,47 Hz, 1 H), 3,83 (d, $J=12,61$ Hz, 6 H), 3,50 (s, 2 H), 2,84 (q, $J=7,61$ Hz, 2 H), 2,69-2,74 (m, 4 H), 2,27-2,38 (m, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H).

ПРИМЕР 393

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол

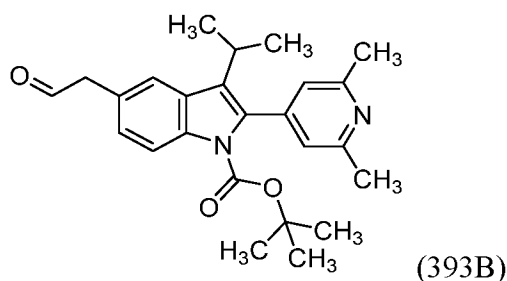


Промежуточное соединение 393А: (Z)-трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2-этоксивинил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат



К смеси, содержащей трет-бутил-5-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (100 мг, 0,226 ммоль), (Z)-1-этокси-2-(трибутилстаннил)этен (0,094 мл, 0,282 ммоль), тетра-н-бутилхлорид аммония (69,0 мг, 0,248 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (4,75 мг, 6,77 мкмоль) в сосуде с завинчивающейся крышкой, добавляли DMF (2 мл). Сосуд оборудовали покрытой тефлоном крышкой с диафрагмой. Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Иглу удаляли и сосуд нагревали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), выливали в делительную воронку и промывали водным 10% раствором LiCl (3X10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на 24 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали в течение 15 мин по градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением (Z)-трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2-этоксивинил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение 393В: трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(2-оксоэтил)-1Н-индол-1-карбоксилат



(Z)-трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(2-этоксивинил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат повторно суспендировали в THF (1 мл) и 1 н HCl вод. (100 мкл) и смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали водным раствором K₂HPO₄ 1,5 М (5 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата с

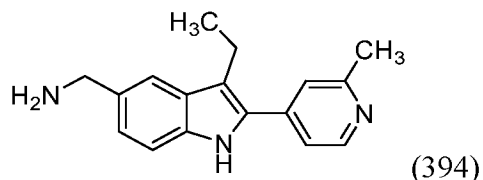
получением трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(2-оксоэтил)-1Н-индол-1-карбоксилата (50 мг, 0,123 ммоль, 54,5 % выход), m/e (407, $M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 9,84-9,82 (m, 1H), 8,29 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5$, 1,8 Hz, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 6H), 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,27-1,24 (m, 9H).

Пример 393:

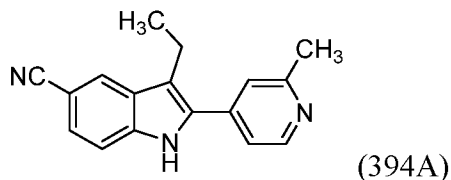
Смесь, содержащую трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(2-оксоэтил)-1Н-индол-1-карбоксилат (35 мг, 0,086 ммоль), морфолин (15 мг, 0,17 ммоль), и триацетоксиборгидрид натрия (73,0 мг, 0,35 ммоль) суспендировали в THF (1 мл) и добавляли каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, разбавляли этилацетатом (4 мл) и промывали 1н NaOH водный (2 X 1 мл) и этилацетатный слой концентрировали. Остаток обрабатывали 50% TFA в DCM (1 мл) в течение 30 мин и реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в смеси ВЭЖХ растворителей А и В (4/1, 2 мл), подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой). Навеску фильтровали через Acrodisc, 13 мМ, шприцевой фильтр с 0,45-микронной нейлоновой мембраной и подвергали очистке ВЭЖХ. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Waters XBridge c-18, 19 x 200 мМ, 5 Å частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 5-45% В в течение 19 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 4-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)этил)морфолина (18,5 мг, 0,049 ммоль, 57 % выход. Время удерживания при ЖХМС 0,84 мин QC-ACN-TFA-XB]. МС m/z : 378,3 ($M+H$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09-11,04 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,48 (br d, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,34 (quin, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,81 (br t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,50-2,40 (br m, 10H), 1,45-1,43 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

ПРИМЕР 394

[3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил]метанами́н



Промежуточное соединение 394А: 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил



В сосуд емкостью 20 мл с предохранительной мембраной добавляли трет-бутил-5-хлор-3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (100 мг, 0,270 ммоль), Xphos предкатализатор 2-го поколения (149 мг, 0,189 ммоль), ферроцианид калия (49,7 мг, 0,135 ммоль), и диоксан (4 мл). Сосуд вакуумировали и барботировали N₂ несколько раз. Ацетат калия (3,31 мг, 0,034 ммоль) в воде (4 мл) добавляли в сосуд. Сосуд вакуумировали и барботировали N₂ несколько раз. Сосуд нагревали до 100 °С в течение 1 часа. ЖХМС показывала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (25 мл) и EtOAc (25 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2x20 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Полученную пену очищали методом хроматографии на силикагеле с помощью прибора ISCO с использованием (25 г силикагеля, сухая загрузка, 100% Гексаны - 100% EtOAc). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением рыжевато-коричневого твердого вещества. Выделяли 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил (64 мг, 0,245 ммоль, 91 % выход). ЖХМС (Методика А1) при t_r = 0,66 мин. (m+1 = 262) показывала присутствие 1 главного продукта с ожидаемой массой. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 2,95 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,5 Hz, 3H).

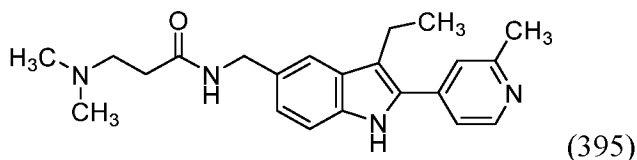
Пример 394:

В высушенную продутую N₂ круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли ЛАН (56 мг, 1,475 ммоль) и THF (3 мл). Колбу охлаждали до 0 °С на ледяной бане. 3-Этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил (64 мг, 0,245 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и добавляли в течение 10 минут в круглодонную колбу. Перемешивание продолжали в течение 1 часа при 0 °С. ЖХМС показала наличие лишь исходного вещества. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли дополнительное количество ЛАН

(56 мг, 1,475 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 1 часа. ЖХМС показывала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли на лед, и водную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3x25 мл). Объединенную органическую фракцию сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и сушили в вакууме с получением коричневого масла (42 мг). Масло разбавляли DMF (2 мл) и 1 мл раствора подвергали SCP. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 Ангстрем частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-100% В в течение 15 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанамина (9,8 мг, 0,037 ммоль, 15 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,78 мин, М+Н= 266 [Методика QC-ACN-TFA-XB]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,27 (br. s., 1H), 8,51 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,27 (t, J=7,3 Hz, 3H).

ПРИМЕР 395

3-(диметиламино)-N-{[3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил]метил}пропанамид

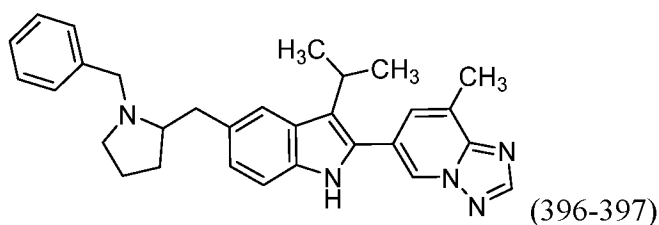


В сосуд емкостью 1 драм добавляли 3-(диметиламино)пропановую кислоту, HCl (17,37 мг, 0,113 ммоль), EDC (21,67 мг, 0,113 ммоль), НОВТ (17,31 мг, 0,113 ммоль), DMF (1 мл), и DIEA (0,026 мл, 0,151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанамин (20 мг, 0,075 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3x5 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Водный слой концентрировали в потоке N₂. Обе фракции растворяли в DMF (2 мл) и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 Ангстрем частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 5-100% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом

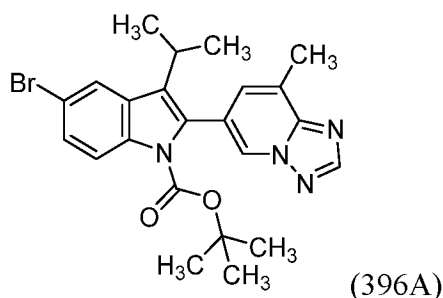
центробежного испарения с получением 3-(диметиламино)-N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метил) пропанамида (11,2 мг, 0,031 ммоль, 41% выход). Определенная методом ЖХМС анализа чистота составляла 100%. Время удерживания при ЖХМС 0,637 мин, M+H=365 [Методика QC-ACN-TFA-XB]. ^1H ЯМР (500МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 7,47 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,91 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,59-2,52 (m, 5H), 2,32 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,26 (t, J=7,4 Hz, 3H).

ПРИМЕРЫ 396 И 397

5-[(1-бензилпирролидин-2-ил)метил]-2-{8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1H-индол



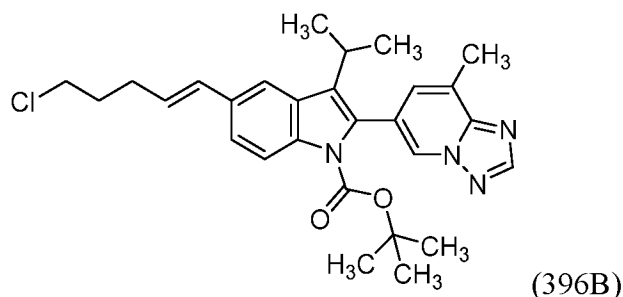
Промежуточное соединение 396A: трет-бутил-5-бром-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,456 г, 0,983 ммоль), 8-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,255 г, 0,983 ммоль), и PdCl₂(dppf) (0,036 г, 0,049 ммоль) в диоксане (6,55 мл) добавляли 3 М водный трехосновный фосфат калия (0,98 мл, 2,95 ммоль) и двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Сосуд герметично укупоривали и перемешивали при 70 °С. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и некоторые примеси удаляли методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/EtOAc 0-100%) с получением вещества с выходом выше количественного (применяемого как есть в последующих реакциях). Приняли во внимание возможность количественного получения для дальнейшей реакции трет-бутил-5-бром-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,461 г, 0,983 ммоль, 100 % выход). Время

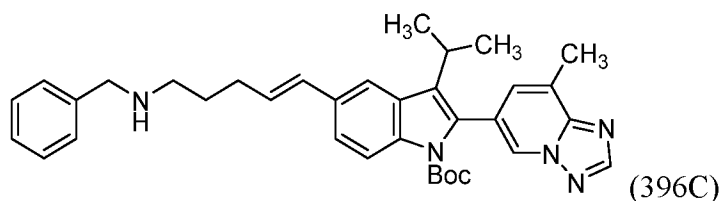
удерживания при ЖХМС 1,22 мин [Методика TS1]. МС (E^+) m/z 469,1/471,1 ($M+H/(M+2)+H$).

Промежуточное соединение 396B: (*E*)-трет-бутил-5-(5-хлорпент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-бром-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,461 г, 0,983 ммоль), (*E*)-2-(5-хлорпент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,295 г, 1,278 ммоль), и $PdCl_2(dppf)$ (0,036 г, 0,049 ммоль) в диоксане (6,55 мл) добавляли 3 М водный трехосновный фосфат калия (0,983 мл, 2,95 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Сосуд герметично укупоривали и реакционную смесь перемешивали при 90 °С. После перемешивания в течение 3 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Дополнительное количество (*E*)-2-(5-хлорпент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,100 г, 0,433 ммоль) добавляли, реакционную смесь дегазировали азотом, нагревали до 90 °С в течение еще часа, и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/ $EtOAc$ 0 – 60%) с получением (*E*)-трет-бутил-5-(5-хлорпент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата. Время удерживания при ЖХМС 1,24 мин [Методика TS1]. МС (E^+) m/z 493,3 ($M+H$).

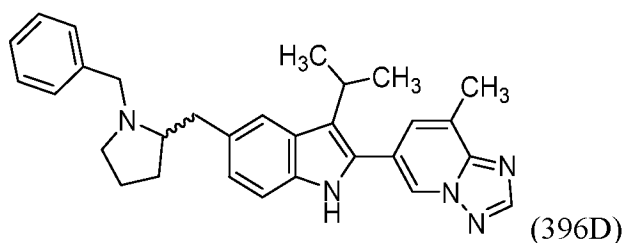
Промежуточное соединение 396C: (*E*)-трет-бутил-5-(5-(бензиламино)пент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат



(*E*)-трет-бутил-5-(5-хлорпент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат (107 мг, 0,217 ммоль) растворяли в DMSO (0,54

мл). ТВАІ (16 мг, 0,043 ммоль) и бензиламин (95 мкл, 0,868 ммоль) добавляли. Сосуд герметично укупоривали и нагревали до 90 °С с перемешиванием. Через 5 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DCM. Реакционную смесь промывали водой дважды и органический слой концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, Hex/EtOAc 0-100%) с получением (*E*)-трет-бутил-5-(5-(бензиламино)пент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (68 мг, 0,121 ммоль, 55,6 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,93 мин [методика TS1]. МС (E^+) m/z 564,4 ($M+H$).

Промежуточное соединение 396D: 6-(5-((1-бензилпирролидин-2-ил)метил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA



Раствор (*E*)-трет-бутил-5-(5-(бензиламино)пент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (68 мг, 0,121 ммоль), TRIP тиофенол (28,5 мг, 0,121 ммоль), и $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(bpy)PF_6$ (2,4 мг, 2,4 мкмоль) в DCM поровну разделяли между четырьмя реакционными сосудами и концентрировали досуха. В каждый сосуд добавляли 0,6 мл диоксана, и затем каждый сосуд дегазировали путем барботирования азота через раствор в течение 10 минут. Каждый сосуд герметично укупоривали и облучали с помощью 34 Вт голубых LED ламп производства Kessil. Облучение двух сосудов прекращали через 30 минут, а двух других – через 60 минут. Все 4 сосуда объединяли, концентрировали, и переносили в DCM (3 мл). TFA (3 мл) добавляли. Через 1 час, раствор концентрировали, переносили в DCM, и нейтрализовали 1,5 М раствором K_2HPO_4 . Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Это вещество переносили в DMF и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 20-60% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях:

Колонка: Xbridge C18, 19 x 200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 15-55% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(5-((1-бензилпирролидин-2-ил)метил)-3-изопропил-1*H*-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина, TFA (15,5 мг, 0,025 ммоль, 21,13 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,37 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z 464,4 ($M+H$). 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40-8,17 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,98 (br d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,39 (br d, $J=12,7$ Hz, 1H), 4,27 (br d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,10-1,74 (m, 4H), 1,45 (dd, $J=18,8, 6,9$ Hz, 6H).

Примеры 396 и 397:

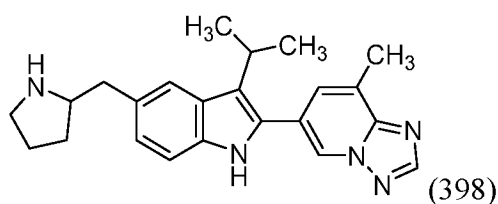
Порцию этого вещества 6-(5-((1-бензилпирролидин-2-ил)метил)-3-изопропил-1*H*-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (14,1 мг, 0,024 ммоль) переносили в DCM и нейтрализовали водным 1,5 М раствора двухосновного K_2HPO_4 . Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 5,72 мг. Вещество разделяли методом хирального разрешения на Berger преп. СФХ МГП с хиральной OD 25 x 3 см, 5 мкм колонка. Подвижная фаза 70/30 CO_2 /MeOH с 0,1% DEA, скорость элюции 85,0 мл/мин. Детекция при 220 нм. Объем вкола 1 мл 5,72 мг растворяли в 2,5 мл MeOH. Концентрирование фракций позволяло получить соединения согласно примерам 396 и 397.

Пример 396 (Изомер 1): (1,35 мг, 2,65 мкмоль, 10,86 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,76 мин [методика TS1] МС (E^+) m/z 464,2

Пример 397 (Изомер 2): (1,28 мг, 2,485 мкмоль, 10,18 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,76 мин [методика TS1] МС (E^+) m/z 464,3 ($M+H$).

ПРИМЕР 398

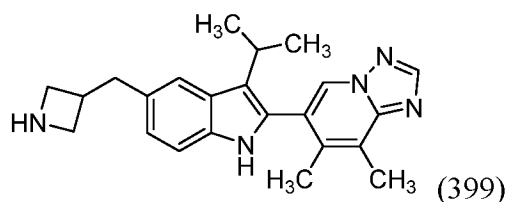
2-{8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-5-[(пирролидин-2-ил)метил]-1*H*-индол



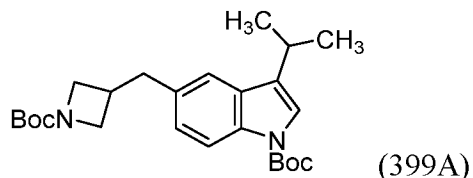
(*E*)-трет-бутил-5-(5-(бензиламино)пент-1-ен-1-ил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат (62 мг, 0,110 ммоль), TRIP тиофенол (26,0 мг, 0,110 ммоль), и Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)PF₆ (2,2 мг, 2,2 мкмоль) добавляли в реакционный сосуд. Вещества растворяли в диоксане (2,2 мл) и Полученный раствор дегазировали путем барботирования азота через раствор в течение 10 минут. Сосуд герметично укупоривали и облучали с помощью двух 34 Вт голубых LED ламп производства Kessil в течение 22 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, переносили в DCM (2,2 мл) и TFA (2 мл) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали, переносили в DCM и нейтрализовали 1,5 М водным раствором K₂HPO₄. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в DMF и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-70% В в течение 19 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-60% В в течение 19 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(пирролидин-2-илметил)-1*H*-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2,4 мг, 6,36 мкмоль, 5,78 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,19 мин [QC-ACN-TFA-XB] МС (E⁺) m/z 374,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 3,24 (dt, J=13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,09 (br s, 1H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,84 (br dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 4H), 1,54 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 1,46-1,35 (m, 6H).

ПРИМЕР 399

5-[(азетидин-3-ил)метил]-2-{7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1*H*-индол

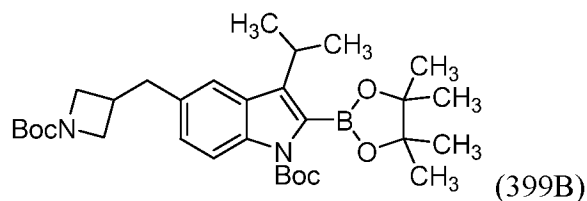


Промежуточное соединение 399A: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-1*H*-индол-1-карбоксилат



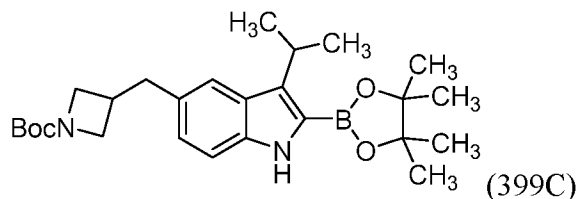
трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1*H*-индол-1-карбоксилат (310 мг, 0,917 ммоль), трет-бутил-3-(бромметил)азетидин-1-карбоксилат (458 мг, 1,833 ммоль), трис(триметилсилил)силан (342 мг, 1,375 ммоль), Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (10 мг, 9,2 мкмоль), и Na₂CO₃ (389 мг, 3,67 ммоль) помещали в тефлоновый сосуд с завинчивающейся крышкой с магнитной мешалкой. Диоксан (7,3 мл) добавляли, и суспензию дегазировали азотом в течение 5 минут. В отдельный сосуд добавляли комплекс хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (10,1 мг, 0,046 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (14,8 мг, 0,055 ммоль), вакуумировали и обратно наполняли газообразным азотом с последующим добавлением диоксана (1,8 мл). Этот раствор дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут и перемешивали. Полученный раствор добавляли в реакционный раствор и затем реакционную смесь далее дегазировали газообразным азотом в течение еще 10 минут. Полученную суспензию помещали в блок с перемешиванием и облучали с помощью двух 34 Вт голубых LED ламп производства Kessil в течение 17 часов. По завершении, реакционную смесь фильтровали через большой шприцевой фильтр и концентрировали. Очистка методом колоночной флэш-хроматографии (Hex/DCM 0 – 100%) позволяла получить трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-1*H*-индол-1-карбоксилат, загрязненный трет-бутил-3-метилазетидин-1-карбоксилатом, побочным продуктом реакции. Время удерживания при ЖХМС 1,20 мин [методика TS1] МС (E⁺) m/z 429,1 (M+H). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,06-7,95 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,09 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,00 (t, J=8,4 Hz, 2H), 3,69 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,00 (d, J=7,9 Hz, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Промежуточное соединение 399В: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,45 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,59 мл, 2,90 ммоль) в сухом THF (7,25 мл), в атмосфере азота охлаждали до -78 °С и обрабатывали LDA (2М в THF) (3,63 мл, 7,26 ммоль). Смесь нагревали до -30 °С в течение 30 мин и перемешивали при -30 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой и DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/EtOAc 0-40%). Содержащие продукт фракции собирали и повторно очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/DCM 0-60%). Содержащие продукт фракции объединяли с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата, загрязненного трет-бутил-3-метилазетидин-1-карбоксилатом, побочным продуктом предыдущей реакции. Время удерживания при ЖХМС 1,27 мин [методика TS1] МС (E⁺) m/z 555,1 (M+H). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,68 (dd, J=8,7, 5,5 Hz, 2H), 3,18 (quin, J=7,1 Hz, 1H), 2,98 (d, J=7,9 Hz, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 12H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 6H).

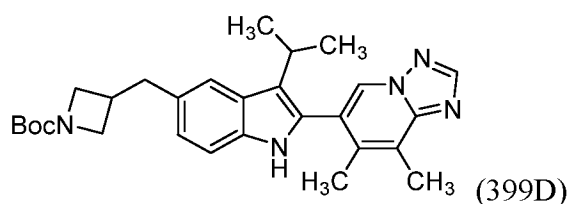
Промежуточное соединение 399С: трет-бутил-3-((3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат



трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат (1,35 ммоль) помещали в тефлоновый сосуд с завинчивающейся крышкой с перемешиванием в атмосфере азота.

Сосуд помещали в нагревательный блок при 160 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов. По завершении, вещество охлаждали, переносили в DCM и концентрировали с получением беловатой пены, трет-бутил-3-((3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата, загрязненного трет-бутил-3-метилазетидин-1-карбоксилатом, побочным продуктом с предыдущей стадии. Время удерживания при ЖХМС 1,17 мин [методика TS1] МС (E^+) m/z 455,1 ($M+H$).

Промежуточное соединение 399D: трет-бутил-3-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-*1H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-((3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (0,396 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (99 мг, 0,436 ммоль), и XPhos предкатализатора 2-го поколения (15,6 мг, 0,020 ммоль) в диоксане (2,64 мл) добавляли 3 М водный трехосновный фосфат калия (0,40 мл, 1,19 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично укупоривали и реакционную смесь перемешивали при 65 °С. После перемешивания в течение 1,5 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/EtOAc 0-100%) с получением трет-бутил-3-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-*1H*-индол-5-ил)метил) азетидин-1-карбоксилата (128 мг, 0,270 ммоль, 68,2 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,02 мин [методика TS1] МС (E^+) m/z 474,3 ($M+H$).

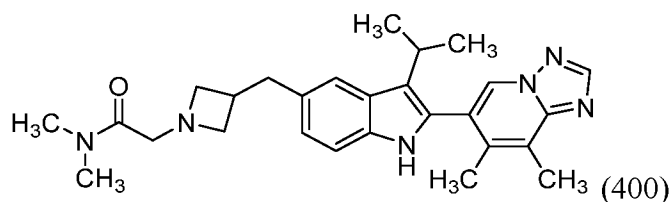
Пример 399:

К раствору трет-бутил-3-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-*1H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (128 мг, 0,270 ммоль) в DCM (5,4 мл) при комнатной температуре добавляли HCl в диоксане, 4М (1,35 мл, 5,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества 6-(5-(азетидин-3-илметил)-3-изопропил-*1H*-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, HCl. Время удерживания при ЖХМС 0,73 мин [методика TS1] МС (E^+) m/z

374,3 (M+H). Порцию (приблизительно одну девятую, 0,030 ммоль) этого вещества переносили в DMF с несколькими каплями Et₃N и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(5-(азетидин-3-илметил)-3-изопропил-1*H*-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (4,0 мг, 10,28 мкмоль, 34 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,18 мин [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z 373,9 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 3,84-3,51 (m, 3H), 3,06-2,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,30 (br s, 6H).

ПРИМЕР 400

2-{3-[(2-{7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)метил]азетидин-1-ил}-*N,N*-диметилацетамид

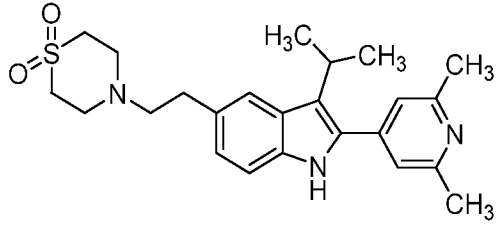
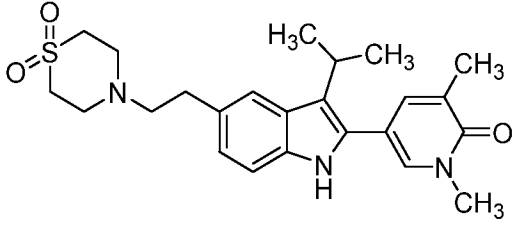
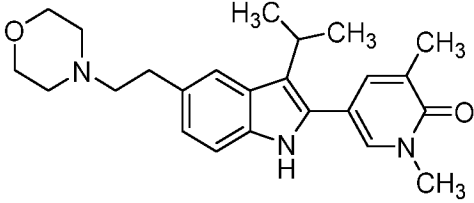
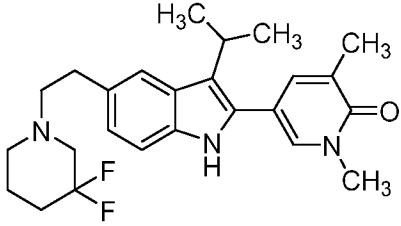
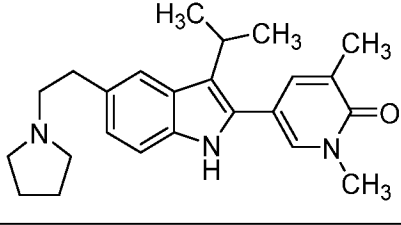
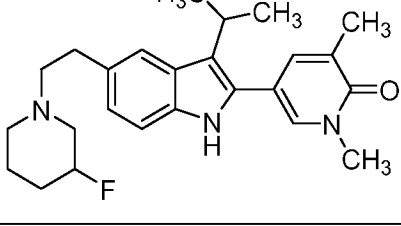


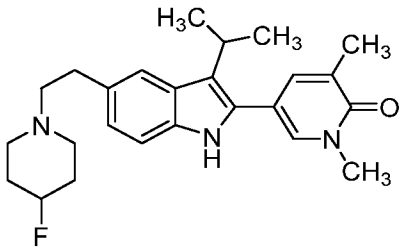
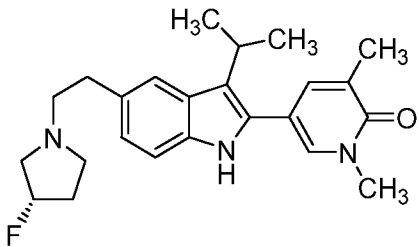
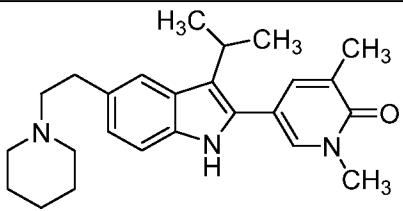
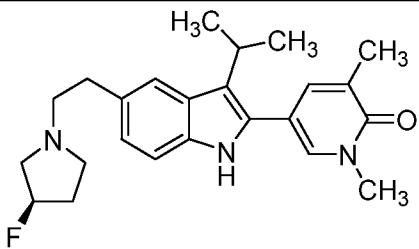
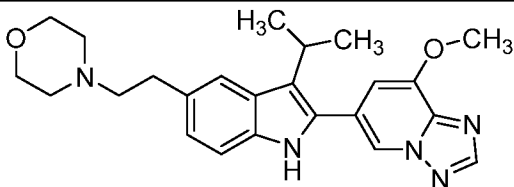
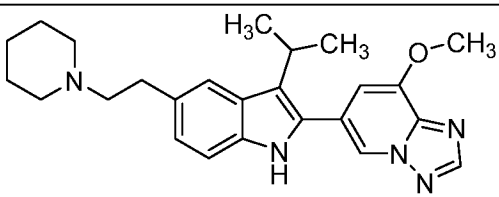
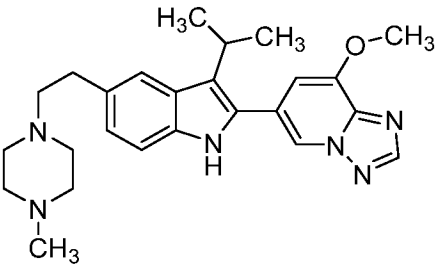
6-(5-(азетидин-3-илметил)-3-изопропил-1*H*-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин, HCl (15,8 мг, 0,0384 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Et₃N (0,04 мл, 0,3 ммоль) и 2-хлор-*N,N*-диметилацетамид (9,34 мг, 0,077 ммоль) добавляли последовательно, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. По завершении, реакционную смесь разбавляли несколькими каплями воды и DMF, и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 22 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(3-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1*H*-индол-5-ил)метил)азетидин-1-ил)-*N,N*-диметилацетамида (3,1 мг, 6,42 мкмоль, 16,72 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,25 [QC-ACN-AA-XB] МС (E⁺) m/z 459,1 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,92 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),

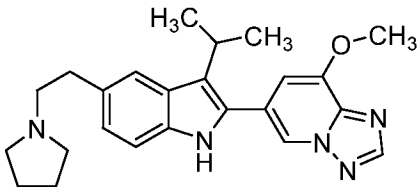
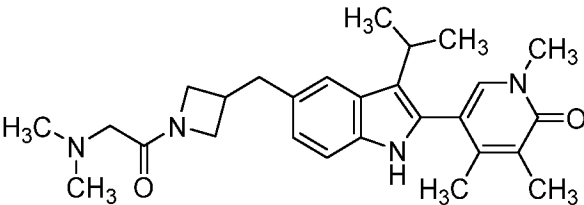
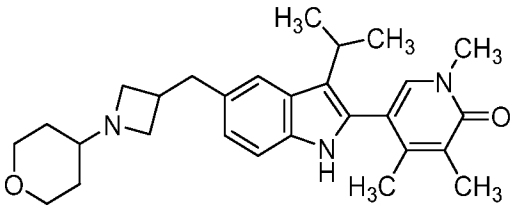
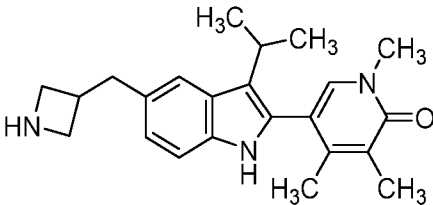
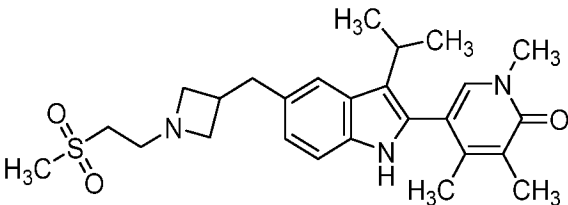
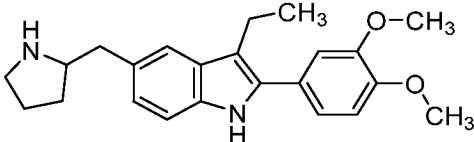
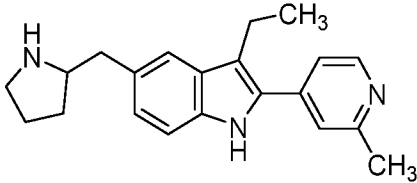
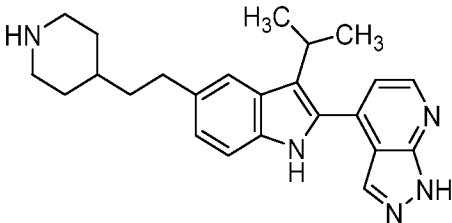
1,29 (br s, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно приведенным выше примерам.

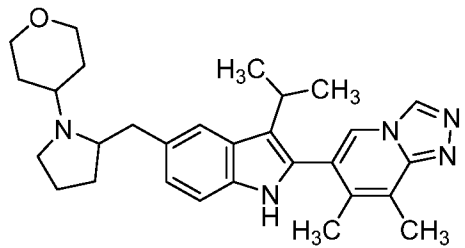
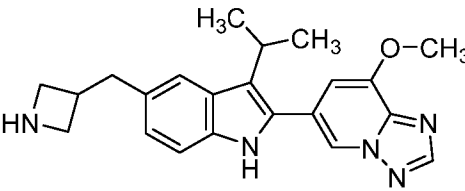
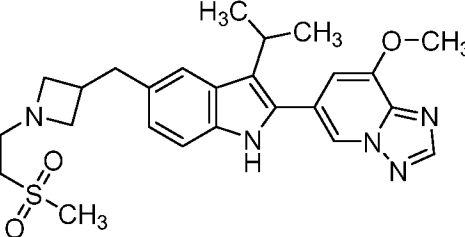
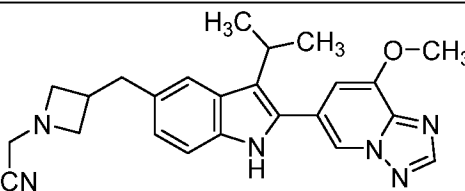
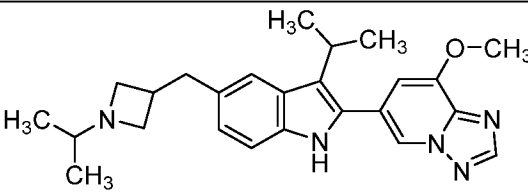
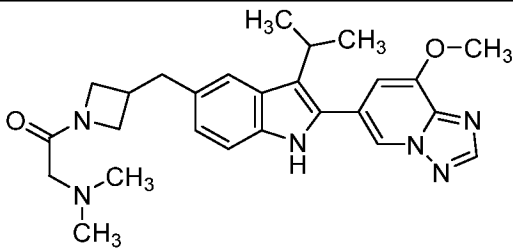
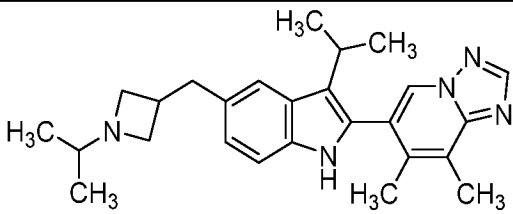
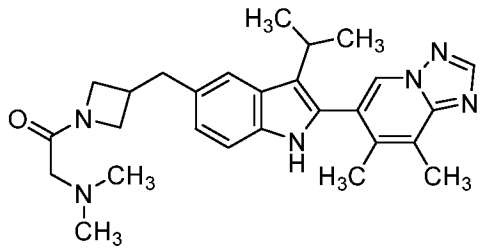
Таблица 42

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН ⁺	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
401		425,6	426,1	0,84	QC-ACN-TFA-XB
402		441,6	442,2	1,91	QC-ACN-AA-XB
403		393,5	394,0	1,59	QC-ACN-AA-XB
404		427,5	428,0	2,11	QC-ACN-AA-XB
405		377,5	378,1	1,28	QC-ACN-AA-XB
406		409,5	410,1	1,25	QC-ACN-TFA-XB

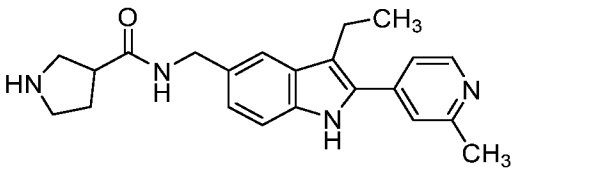
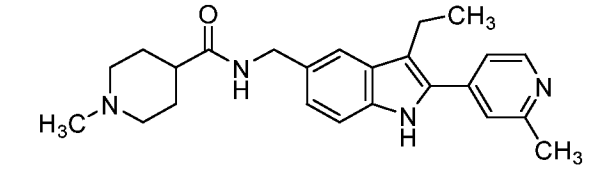
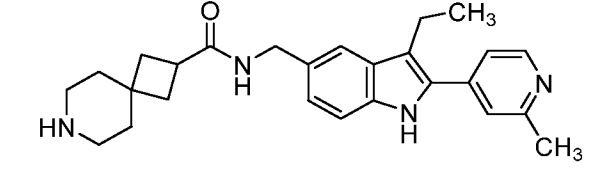
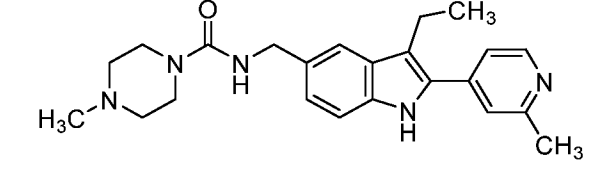
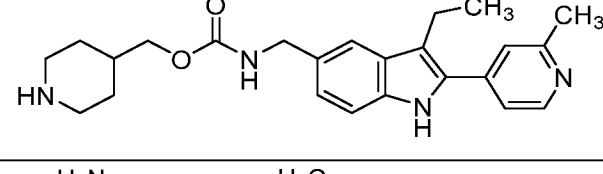
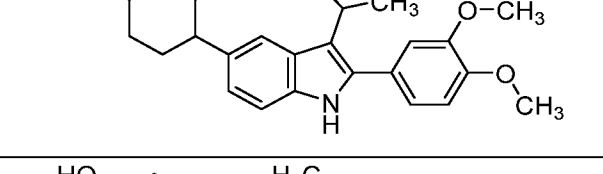
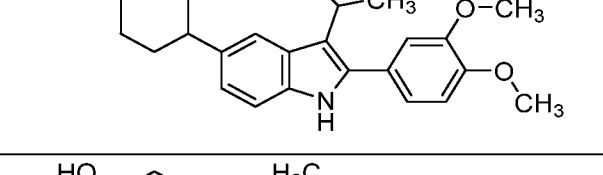
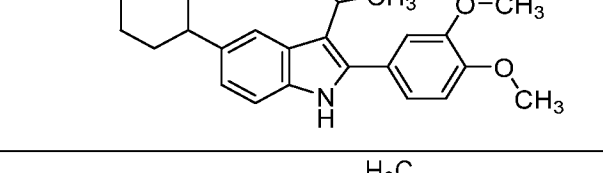
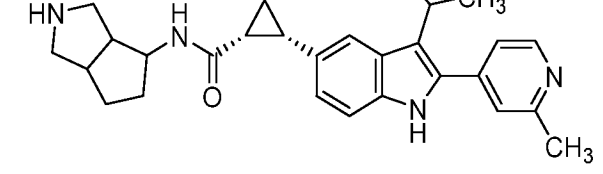
407		409,5	410,4	1,46	QC- ACN- AA-XB
408		395,5	396,3	1,43	QC- ACN- AA-XB
409		391,6	392,4	1,25	QC- ACN- TFA-XB
410		395,5	396,3	1,41	QC- ACN- AA-XB
411		419,5	419,9	1,56	QC- ACN- AA-XB
412		417,6	417,9	1,41	QC- ACN- AA-XB
413		432,6	433,2	1,3	QC- ACN- AA-XB

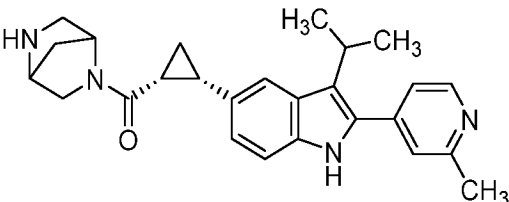
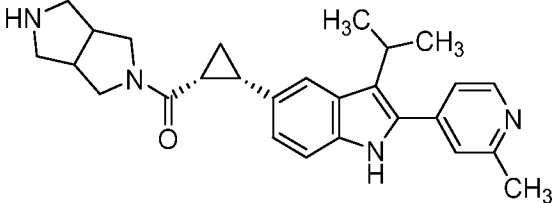
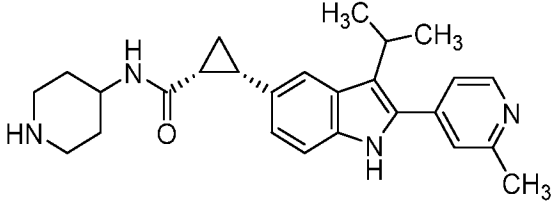
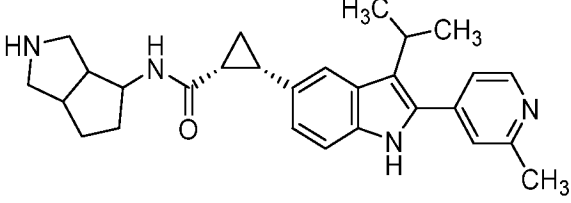
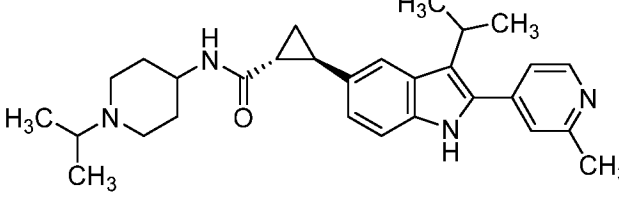
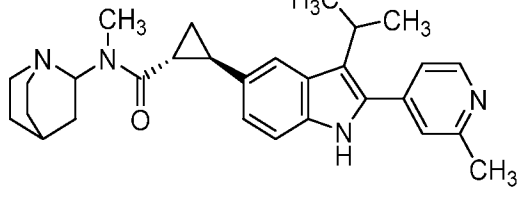
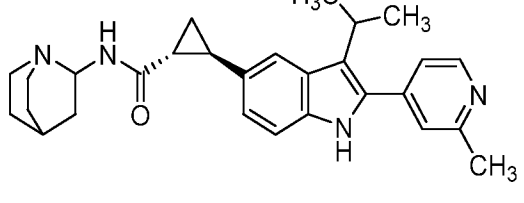
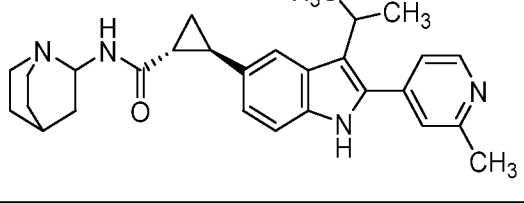
414		403,5	404,0	1,17	QC- ACN- AA-XB
415		448,6	449,1	1,26	QC- ACN- AA-XB
416		447,6	448,0	1,23	QC- ACN- AA-XB
417		363,5	364,3	1,08	QC- ACN- TFA-XB
418		469,6	470,5	1,23	QC- ACN- AA-XB
419		364,5	365,4	1,25	QC- ACN- AA-XB
420		319,5	320,2	0,7	QC- ACN- TFA-XB
421		387,5	388,1	1,17	QC- ACN- AA-XB

422		385,5	386,1	1,09	QC- ACN- AA-XB
423		387,5	388,3	1,14	QC- ACN- TFA-XB
424		373,5	374,2	1,03	QC- ACN- TFA-XB
425		457,6	458,4	1,29	QC- ACN- AA-XB
426		458,6	458,9	1,4	QC- ACN- AA-XB
427		443,6	444,1	1,3	QC- ACN- AA-XB
428		493,7	494,3	1,12	QC- ACN- TFA-XB

429		471,6	472,5	0,94	QC- ACN- TFA-XB
430		375,5	376,3	1,05	QC- ACN- AA-XB
431		481,6	482,4	1,13	QC- ACN- TFA-XB
432		414,5	414,9	1,68	QC- ACN- AA-XB
433		417,6	418,2	1,25	QC- ACN- AA-XB
434		460,6	461,0	1,26	QC- ACN- AA-XB
435		415,6	416,4	1,28	QC- ACN- AA-XB
436		458,6	459,1	1,22	QC- ACN- TFA-XB

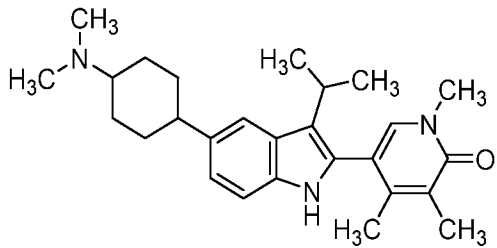
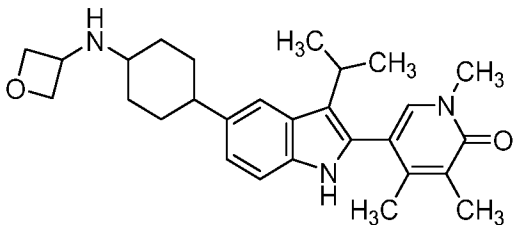
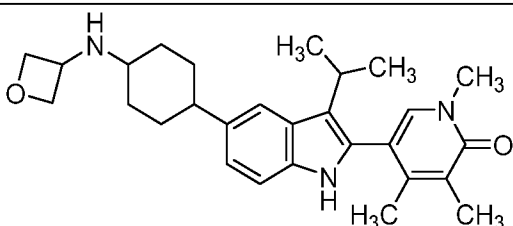
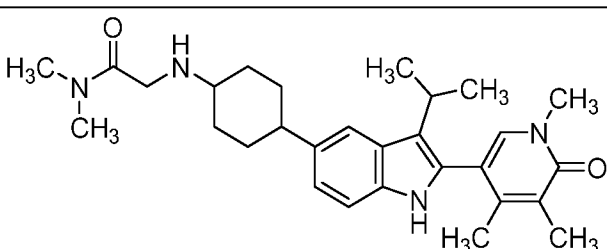
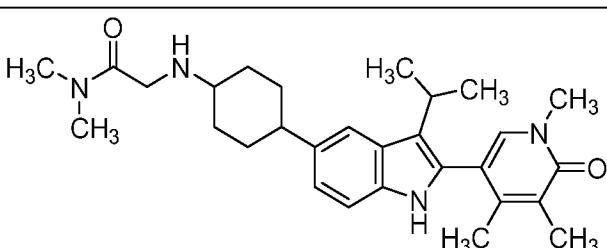
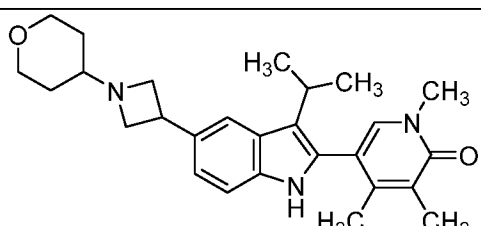
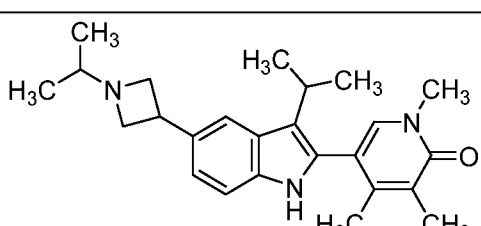
437		479,6	480,0	1,17	QC- ACN- TFA-XB
438		403,5	404,1	1,31	QC- ACN- TFA-XB
439		474,6	475,4	1,31	QC- ACN- TFA-XB
440		389,5	390,1	1,18	QC- ACN- AA-XB
441		461,6	462,2	1,38	QC- ACN- AA-XB
442		388,5	389,1	1,09	QC- ACN- AA-XB
443		373,5	374,1	1,13	QC- ACN- AA-XB
444		404,6	405,3	0,96	QC- ACN- AA-XB

445		362,5	363,4	0,94	QC- ACN- AA-XB
446		390,5	391,4	0,93	QC- ACN- AA-XB
447		416,6	417,2	0,76	QC- ACN- TFA-XB
448		391,5	392,1	1,33	QC- ACN- AA-XB
449		406,5	407,4	0,78	QC- ACN- TFA-XB
450		392,5	393,1	1,5	QC- ACN- AA-XB
451		393,5	394,3	1,87	QC- ACN- AA-XB
452		393,5	394,1	2,01	QC- ACN- TFA-XB
453		442,6	443,4	1,7	QC- ACN- AA-XB

454		414,6	415,0	1,17	QC- ACN- AA-XB
455		428,6	429,3	0,86	QC- ACN- TFA-XB
456		416,6	417,3	0,88	QC- ACN- TFA-XB
457		442,6	443,1	0,9	QC- ACN- TFA-XB
458		458,7	459,2	0,98	QC- ACN- TFA-XB
459		456,6	457,4	0,96	QC- ACN- TFA-XB
460		442,6	443,4	1,63	QC- ACN- AA-XB
461		442,6	443,4	1,64	QC- ACN- AA-XB

462		430,6	431,4	1,59	QC- ACN- AA-XB
463		456,6	457,1	1,28	QC- ACN- AA-XB
464		373,5	374,2	1,36	QC- ACN- AA-XB
465		481,6	482,4	2,16	QC- ACN- AA-XB
466		481,6	482,1	1,4	QC- ACN- TFA-XB
467		481,6	481,9	1,34	QC- ACN- TFA-XB
468		481,6	482,4	2,59	QC- ACN- AA-XB

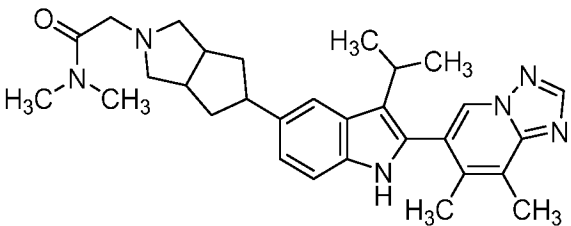
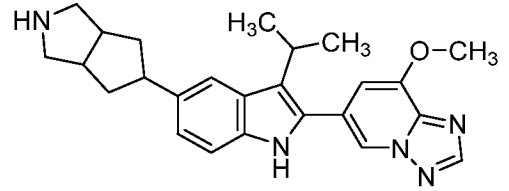
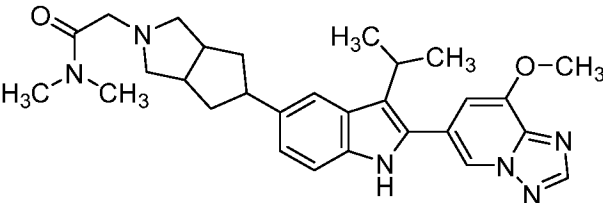
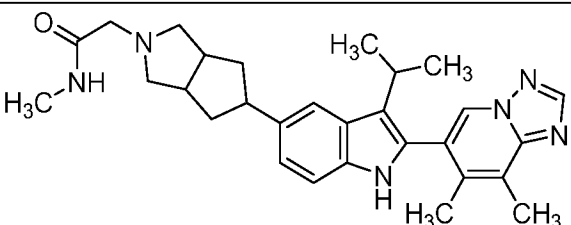
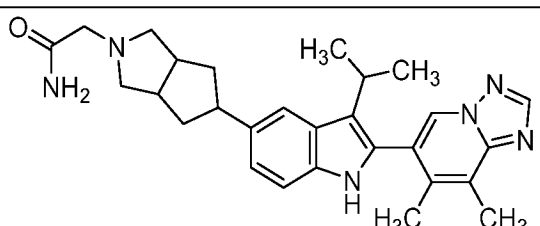
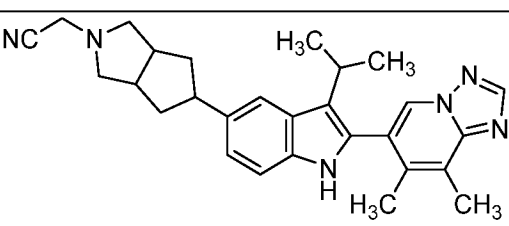
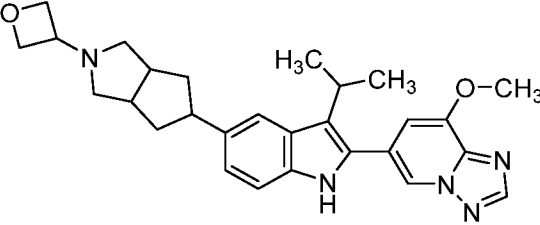
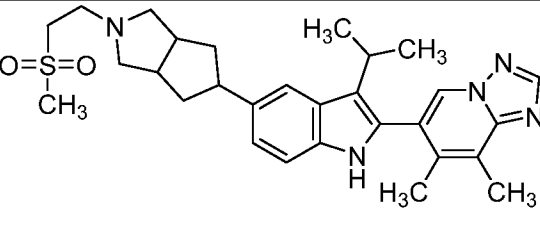
469		346,5	346,9	2,18	QC- ACN- TFA-XB
470		362,5	363,4	2,62	QC- ACN- TFA-XB
471		476,7	477,2	1,51	QC- ACN- AA-XB
472		476,7	477,2	1,36	QC- ACN- AA-XB
473		476,7	477,5	1,47	QC- ACN- AA-XB
474		447,6	447,9	1,49	QC- ACN- AA-XB
475		419,6	420,3	1,31	QC- ACN- AA-XB

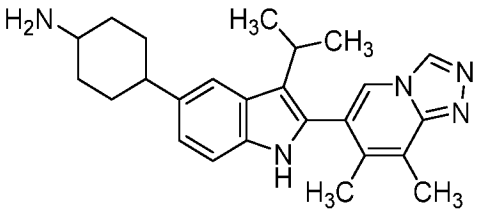
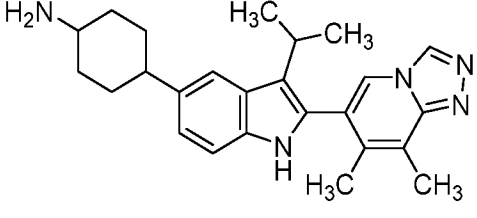
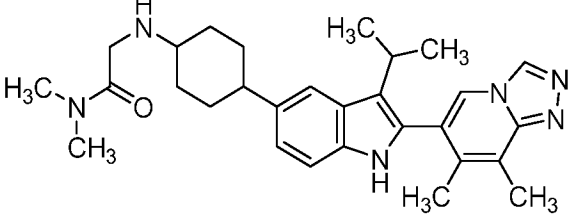
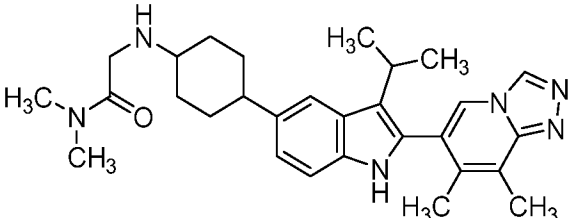
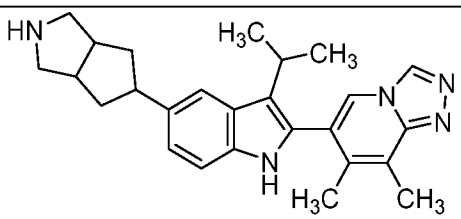
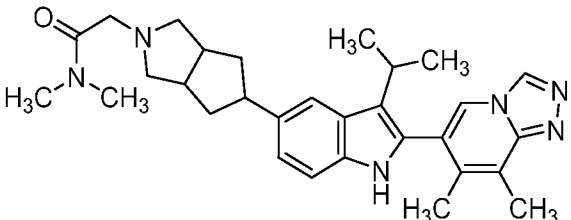
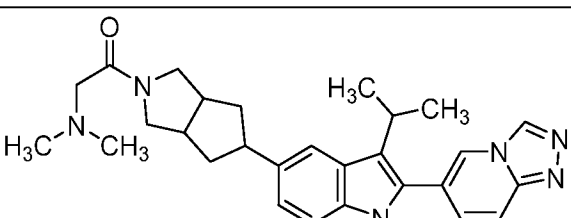
476		419,6	420,3	1,21	QC- ACN- AA-XB
477		447,6	448,1	1,34	QC- ACN- AA-XB
478		447,6	448,0	1,37	QC- ACN- TFA-XB
479		476,7	477,5	1,21	QC- ACN- AA-XB
480		476,7	477,4	1,4	QC- ACN- AA-XB
481		433,6	434,2	1,23	QC- ACN- TFA-XB
482		391,6	392,2	1,27	QC- ACN- TFA-XB

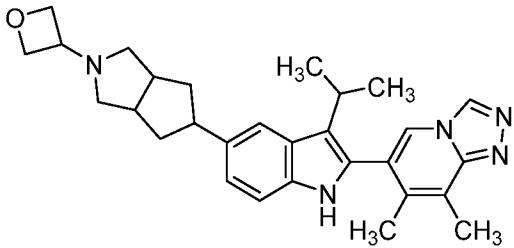
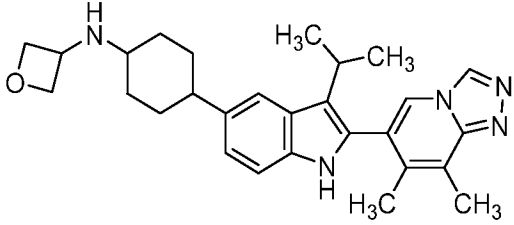
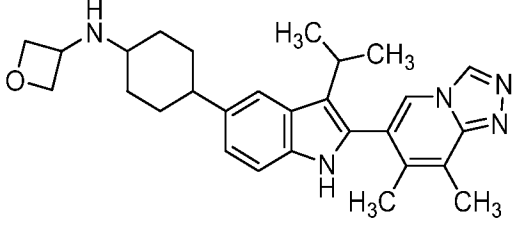
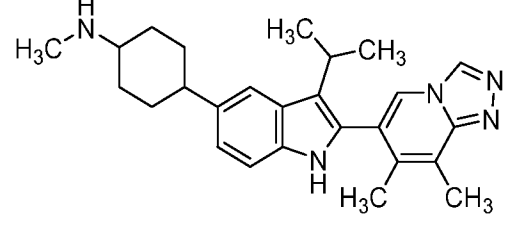
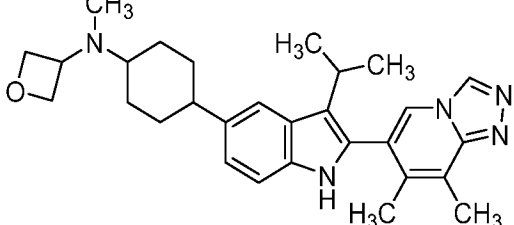
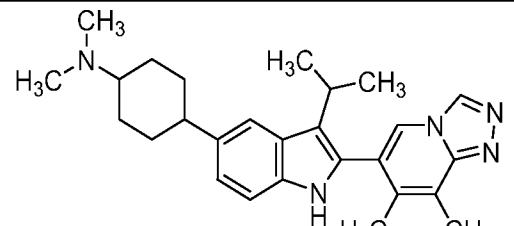
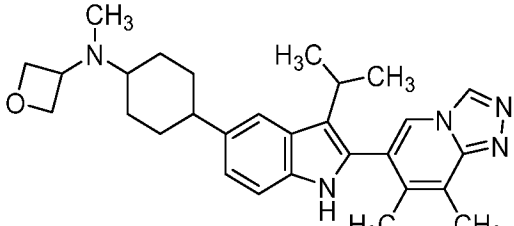
483		455,6	455,9	1,28	QC- ACN- AA-XB
484		434,6	435,0	1,18	QC- ACN- AA-XB
485		405,5	406,3	1,33	QC- ACN- AA-XB
486		349,5	350,3	0,95	QC- ACN- AA-XB
487		407,6	408,5	1,2	QC- ACN- AA-XB
488		391,6	391,9	1,38	QC- ACN- AA-XB
489		434,6	435,4	1,06	QC- ACN- TFA-XB
490		448,6	449,6	1,48	QC- ACN- AA-XB

491		448,6	449,2	1,46	QC- ACN- AA-XB
492		363,5	364,1	1,24	QC- ACN- AA-XB
493		363,5	364,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
494		469,6	470,5	1,38	QC- ACN- AA-XB
495		469,6	470,5	1,16	QC- ACN- TFA-XB
496		419,6	420,4	1,38	QC- ACN- AA-XB
497		431,6	432,4	0,99	QC- ACN- TFA-XB
498		431,6	432,0	2,01	QC- ACN- AA-XB

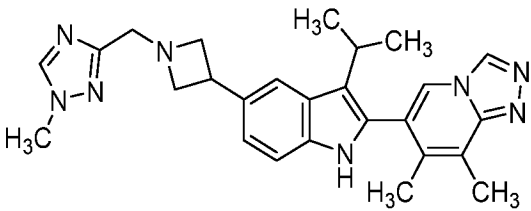
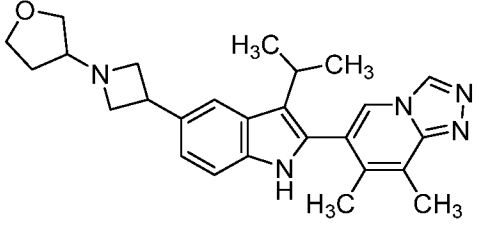
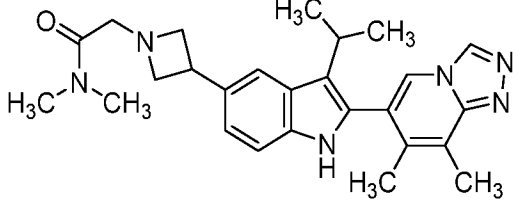
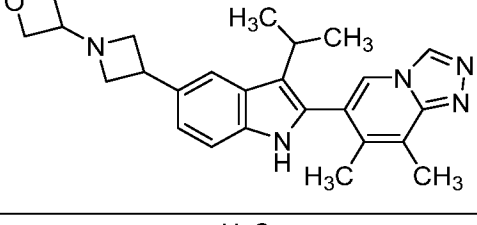
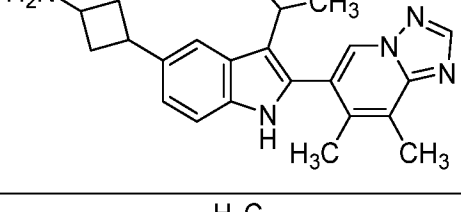
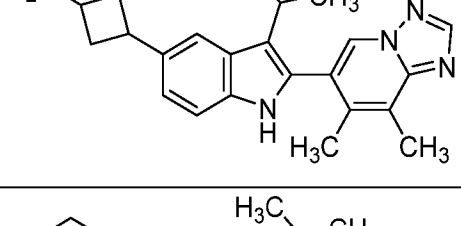
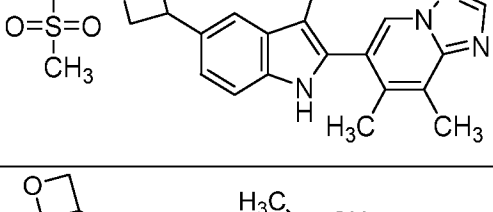
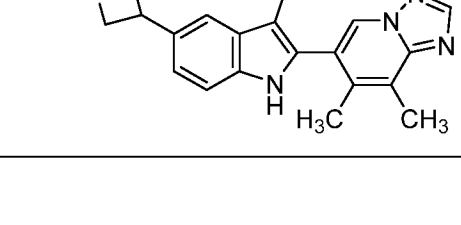
499		454,0	453,9	1,41	QC- ACN- AA-XB
500		412,0	412,1	1,38	QC- ACN- AA-XB
501		373,5	374,3	0,94	QC- ACN- TFA-XB
502		457,6	458,3	1,47	QC- ACN- AA-XB
503		431,6	432,3	1,24	QC- ACN- TFA-XB
504		451,6	452,1	1,92	QC- ACN- AA-XB
505		451,6	452,3	1,98	QC- ACN- AA-XB
506		413,6	414,4	1,36	QC- ACN- AA-XB

507		498,7	499,0	1,75	QC- ACN- AA-XB
508		415,5	416,3	1,26	QC- ACN- TFA-XB
509		500,6	501,6	1,46	QC- ACN- AA-XB
510		484,6	485,4	1,82	QC- ACN- AA-XB
511		470,6	471,4	1,72	QC- ACN- AA-XB
512		452,6	453,4	1,42	QC- ACN- TFA-XB
513		471,6	472,4	1,77	QC- ACN- AA-XB
514		519,7	520,2	2	QC- ACN- AA-XB

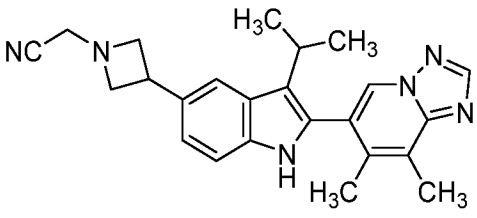
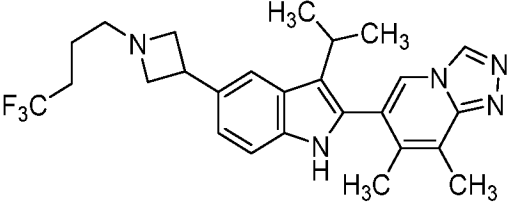
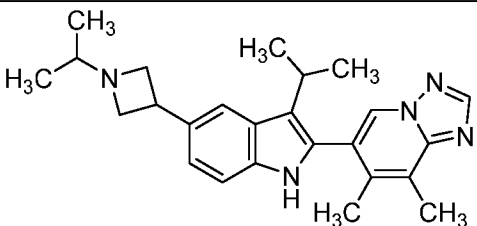
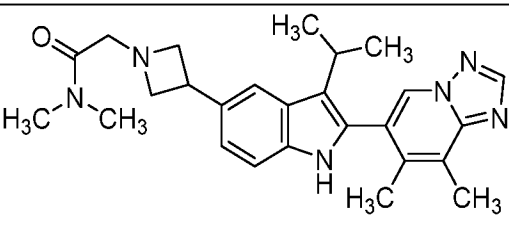
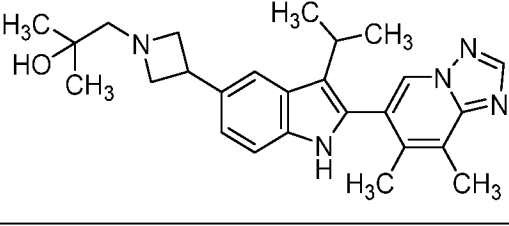
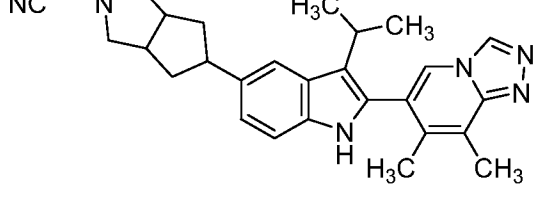
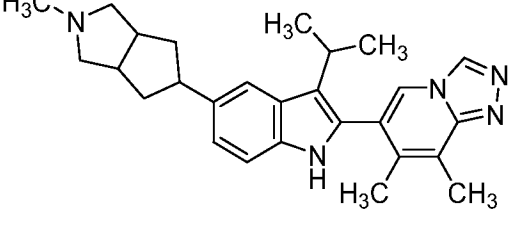
515		401,6	402,1	1,28	QC- ACN- AA-XB
516		401,6	402,1	1,15	QC- ACN- TFA-XB
517		486,7	487,3	1,12	QC- ACN- TFA-XB
518		486,7	487,2	1,29	QC- ACN- AA-XB
519		413,6	413,9	1,16	QC- ACN- AA-XB
520		498,7	499,4	1,41	QC- ACN- AA-XB
521		498,7	499,3	1,16	QC- ACN- TFA-XB

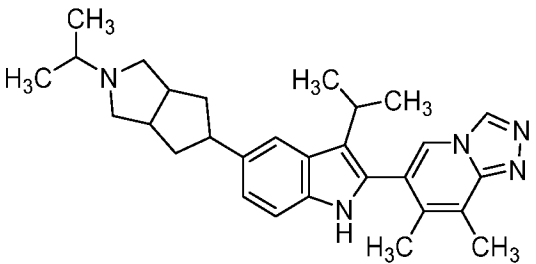
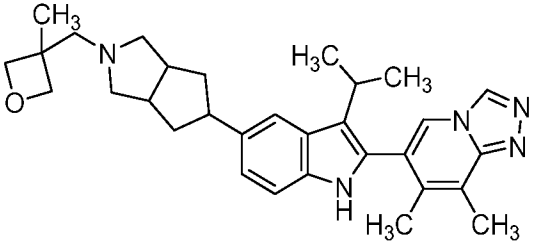
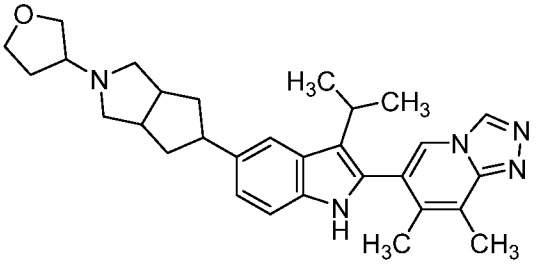
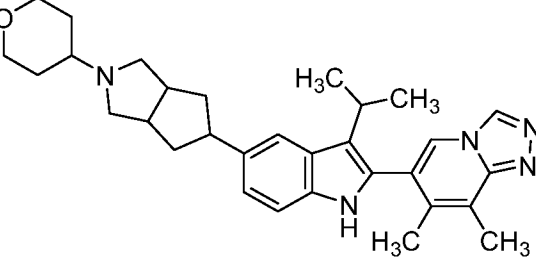
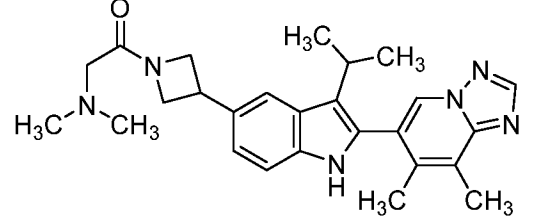
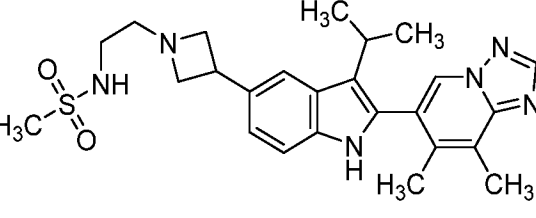
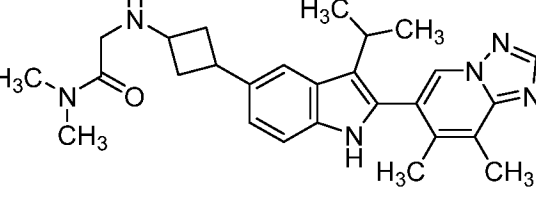
522		469,6	470,0	1,83	QC- ACN- AA-XB
523		457,6	458,4	1	QC- ACN- TFA-XB
524		457,6	458,4	1,59	QC- ACN- AA-XB
525		415,6	416,0	1,33	QC- ACN- AA-XB
526		471,6	472,2	1,08	QC- ACN- TFA-XB
527		429,6	430,2	1,01	QC- ACN- TFA-XB
528		471,6	472,2	1,4	QC- ACN- AA-XB

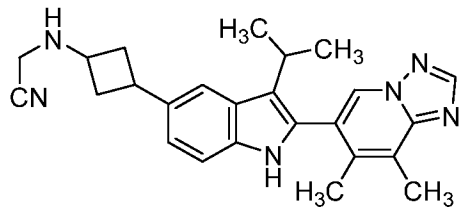
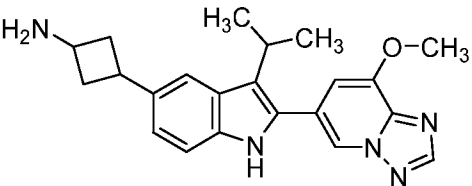
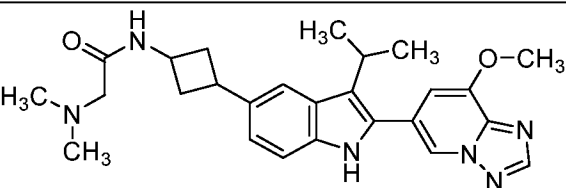
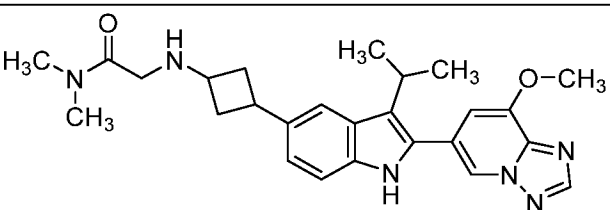
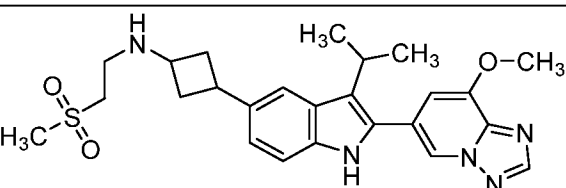
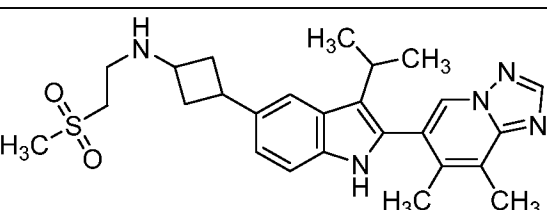
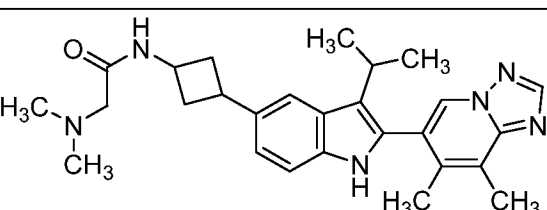
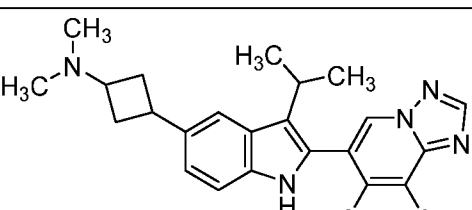
529		429,6	430,4	1,09	QC- ACN- TFA-XB
530		415,6	416,0	1,22	QC- ACN- AA-XB
531		359,5	360,2	1,02	QC- ACN- TFA-XB
532		465,6	465,9	1,39	QC- ACN- AA-XB
533		373,5	374,2	1,13	QC- ACN- AA-XB
534		401,6	401,9	1,1	QC- ACN- TFA-XB
535		443,6	444,0	1,31	QC- ACN- AA-XB
536		443,6	444,3	1,06	QC- ACN- TFA-XB

537		454,6	455,0	0,83	QC- ACN- TFA-XB
538		429,6	430,4	1,2	QC- ACN- AA-XB
539		444,6	445,4	1,04	QC- ACN- AA-XB
540		415,5	416,3	0,8	QC- ACN- TFA-XB
541		373,5	373,9	1,1	QC- ACN- AA-XB
542		373,5	374,1	1,19	QC- ACN- AA-XB
543		465,6	466,4	1,08	QC- ACN- TFA-XB
544		415,5	416,4	1,45	QC- ACN- AA-XB

545		359,5	360,2	1,08	QC- ACN- AA-XB
546		401,6	402,0	1,12	QC- ACN- AA-XB
547		373,5	374,0	1,22	QC- ACN- TFA-XB
548		416,5	417,2	1,33	QC- ACN- AA-XB
549		415,6	416,2	1,22	QC- ACN- AA-XB
550		417,6	418,0	1,04	QC- ACN- AA-XB
551		440,6	441,2	1,2	QC- ACN- TFA-XB
552		430,6	431,1	1,2	QC- ACN- TFA-XB

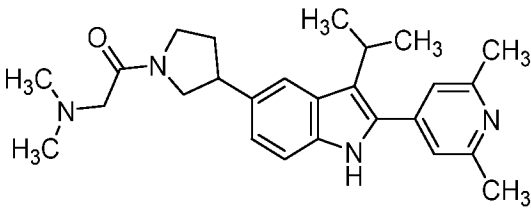
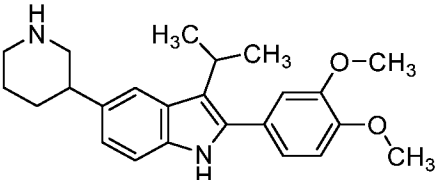
553		398,5	399,2	1,73	QC- ACN- AA-XB
554		469,6	470,4	1,46	QC- ACN- AA-XB
555		401,6	402,3	1,21	QC- ACN- TFA-XB
556		444,6	445,1	1,33	QC- ACN- AA-XB
557		431,6	432,4	1,12	QC- ACN- TFA-XB
558		452,6	453,4	1,18	QC- ACN- TFA-XB
559		427,6	428,4	1,2	QC- ACN- AA-XB

560		455,7	456,2	1,41	QC- ACN- AA-XB
561		497,7	498,0	1,61	QC- ACN- AA-XB
562		483,7	484,4	1,58	QC- ACN- AA-XB
563		497,7	498,2	1,48	QC- ACN- AA-XB
564		444,6	445,4	1,31	QC- ACN- AA-XB
565		480,6	481,0	1,18	QC- ACN- AA-XB
566		458,6	459,2	1,37	QC- ACN- AA-XB

567		412,5	413,4	1,66	QC- ACN- AA-XB
568		375,5	376,1	1,2	QC- ACN- TFA-XB
569		460,6	460,9	1,56	QC- ACN- AA-XB
570		460,6	461,0	1,39	QC- ACN- AA-XB
571		481,6	482,2	1,48	QC- ACN- AA-XB
572		479,6	480,4	1,51	QC- ACN- AA-XB
573		458,6	459,5	1,51	QC- ACN- AA-XB
574		401,6	402,4	1,3	QC- ACN- AA-XB

575		429,6	430,4	1,49	QC- ACN- AA-XB
576		429,6	430,1	1,6	QC- ACN- AA-XB
577		412,5	413,3	1,69	QC- ACN- AA-XB
578		458,6	459,2	1,37	QC- ACN- AA-XB
579		431,5	432,4	1,3	QC- ACN- AA-XB
580		403,5	404,4	1,15	QC- ACN- TFA-XB
581		403,5	404,5	1,19	QC- ACN- TFA-XB
582		493,7	494,2	1,19	QC- ACN- TFA-XB

583		495,6	496,2	1,26	QC- ACN- TFA-XB
584		472,6	473,3	1,43	QC- ACN- TFA-XB
585		474,6	475,3	1,27	QC- ACN- AA-XB
586		493,7	494,2	1,77	QC- ACN- AA-XB
587		495,6	496,2	1,29	QC- ACN- TFA-XB
588		474,6	475,1	1,34	QC- ACN- TFA-XB
589		472,6	473,3	1,35	QC- ACN- AA-XB
590		333,5	334,3	0,8	QC- ACN- TFA-XB

591		418,6	419,3	1,4	QC- ACN- AA-XB
592		378,52	379	0,88	L

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению можно подтвердить с помощью ряда биологических анализов. На соединениях по настоящему изобретению были проведены представленные далее иллюстративные биологические анализы.

Анализы с использованием репортера ингибирования TLR7/8/9

Для скрининга ингибиторов человеческих рецепторов TLR7, TLR8 или TLR9 с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под управлением минимального промотора гена IFN- β , слитого с пятью сайтами связывания NF- κ B и AP-1, использовали клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие данные рецепторы. Если вкратце: клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку в случае TLR7, 20000 в случае TLR8 и 25000 в случае TLR9), а затем обрабатывали тестируемыми соединениями в DMSO с получением конечного диапазона концентраций зависимости ответа от дозы, т. е. диапазона от 0,05 нМ до 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной температуре клетки затем подвергали стимуляции лигандом TLR7 (гардиквимодом в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF- κ B и AP-1, которые индуцируют выработку SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO₂, уровни SEAP определяли путем добавления реагента для детекции HEK-Blue™ (Invivogen), среды для культивирования клеток, которая позволяет детектировать SEAP, в соответствии с указаниями производителя. Процент ингибирования определяли как % снижения сигнала HEK-Blue, присутствующих в лунках, обработанных агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Таблица 43. Данные анализа с использованием репортера для TLR7/8/9 (NT = не тестировали)

№ примера	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	№ примера	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)
1	0,49	1,3	793	297	2	0,61	6630
2	0,37	1,1	3418	299	2	3,3	5570
3	0,15	1	1288	300	2	6,4	2497
4	6	45	3174	301	2	0,56	6143
5	1	14	597	302	2	0,42	2597
6	0,33	1	1208	303	15	12	699
7	1	4,4	2005	304	89	108	>50000
8	6	16	3689	305	32	0,94	1013
9	0,36	1,8	1882	306	8	39	>50000
10	0,17	0,47	1263	307	8	47	>50000
11	2	3,7	2074	308	8	18	>50000
12	0,7	1,6	2129	309	18	50	>50000
13	1	4,8	2805	310	15	57	>50000
14	5	3,5	4085	311	17	38	>50000
15	4	8,9	3593	312	46	21	>50000
16	0,15	0,47	661	313	25	60	>50000
17	0,73	0,7	3528	314	24	13	>50000
18	5	38	33590	315	9	26	>50000
19	26	218	29152	316	9	55	>50000
20	0,3	0,81	346	317	12	90	>50000
21	0,41	1,2	2380	318	6	48	>50000
22	0,85	3,9	1199	319	14	24	>50000
23	2	9,2	2838	320	16	54	>50000
24	7	21	24922	321	15	25	>50000
25	49	180	>50000	322	69	86	20281
26	0,92	0,84	260	323	35	54	>50000
27	2	2,8	1761	324	44	114	45045
28	0,17	0,26	328	325	29	21	36816
29	0,26	1,9	909	326	75	28	19392
30	3	5	824	327	54	48	>50000
31	1	6,1	2113	328	0,85	8,2	5490
32	0,14	0,16	170	329	1	3,4	4142
33	2	3,4	491	330	1	3,4	3326
34	5	23	20453	331	1	4,6	3622
35	55	122	17958	332	0,65	6,2	2803
36	2	3,9	417	333	0,71	4,7	4375

37	29	56	583		334	0,83	3,1	2747
38	1	2,1	2093		335	5	12	729
39	2	5,8	2231		336	10	10	530
40	0,75	1,2	2514		337	1	7,1	3283
41	4	7,7	2280		338	0,78	7,1	2052
42	0,2	1	2612		339	1	6	863
43	1	13	4373		340	2	5,1	4835
44	0,21	0,76	1957		341	2	5	5967
45	1	3,8	1987		342	3	16	1719
46	0,1	0,84	1514		343	10	34	>50000
47	2	7,5	4652		344	7	14	>50000
48	0,55	0,4	1854		345	6	12	8612
49	7	22	391		346	25	24	>50000
50	68	149	622		347	22	14	>50000
51	4	11	602		348	66	61	>50000
52	0,42	1,8	331		349	22	1,7	>50000
53	0,55	2,9	600		350	40	5,8	>50000
54	2	3,3	618		351	28	31	48269
55	8	15	480		352	42	15	3698
56	0,17	0,81	1368		353	95	31	>50000
57	1	8,2	6061		354	49	2	3939
58	2	6,6	3100		355	5	1,4	28883
59	0,14	0,88	3137		356	6	4,6	6993
60	0,26	1,8	501		357	36	5,4	1973
61	1	3,9	201		358	91	1,9	4837
62	0,98	6,3	1835		359	0,56	4,7	3627
63	0,81	5,9	5918		360	11	68	>50000
64	0,15	0,87	3027		361	0,91	2,5	5321
65	0,23	1,3	1149		362	6	14	432
66	0,85	4,4	1175		363	2	5,3	438
67	0,17	1,3	5757		364	0,64	3,8	1055
68	0,85	6,8	11631		365	0,22	1,6	745
69	0,22	0,59	1666		366	6	183	21677
71	0,68	2,7	4411		368	0,45	1,6	2480
72	0,3	1,2	1285		369	0,5	0,48	2616
73	0,32	0,58	1585		370	2	0,35	14750
74	3	13	24465		371	0,92	1,3	15510
75	0,87	2	4764		372	8	11	26662
76	1	5,7	2250		373	6	36	>50000
77	1	3,1	1916		374	20	110	5895
78	3	32	16761		375	1	4,7	2063

79	2	5,7	2575		376	2	2,1	2674
80	0,85	2,1	1445		377	2	5,2	4724
81	17	104	25514		378	50	176	>50000
82	7	23	5774		379	12	70	5370
85	0,35	0,53	2885		382	15	3,4	7169
86	2	2,6	5215		383	9	41	13681
87	0,32	0,63	1911		384	13	11	30063
88	2	4,7	1984		385	14	48	20445
89	0,23	0,58	1325		386	34	49	>50000
90	0,48	1,7	1790		387	86	44	>50000
91	0,86	2,7	2704		388	37	41	>50000
92	0,39	0,33	2682		389	22	51	>50000
93	3	3,8	3795		390	138	73	5883
95	2	3,6	1825		391	164	354	527
96	2	3,3	1744		392	2386	553	1184
99	7	53	15291		393	18	9,3	883
100	32	431	14603		394	2556	1076	2589
101	0,18	0,36	1139		395	966	182	823
102	0,23	0,71	1889		396	2	2,8	2381
103	2	7,4	4120		397	3	5,4	1597
104	3	6,5	6412		398	1	3,5	1581
105	0,75	1,8	2066		399	11	9,8	1963
106	0,67	0,28	1393		400	18	5,1	2822
107	0,22	1,5	1393		401	27	86	3427
108	7	38	19828		402	108	74	>50000
109	0,83	4,1	1603		403	36	7,5	23010
110	24	396	36978		404	50	31	>50000
111	1	2,6	4102		405	35	8,4	13745
112	6	2	2323		406	14	3,2	8808
113	1	0,79	3252		407	9	1,4	13623
114	4	20	515		408	15	2,3	13025
115	1	13	16132		409	23	3	15629
116	9	61	>50000		410	13	0,72	15576
117	0,7	9,8	14055		411	7	7,9	8958
118	2	22	15592		412	5	2,9	5271
119	0,95	7,2	976		413	2	0,9	2748
120	4	21	323		414	3	4	4506
121	0,41	2,6	7149		415	40	38	5023
122	0,24	2,4	8705		416	115	6,4	4088
123	0,52	1	>50000		417	76	36	2108
124	9	12	8176		418	77	7	9212

125	11	10	6978		419	418	27	3756
126	0,51	2,3	>50000		420	306	38	1057
127	2	3,2	3160		421	14	4	1095
128	0,37	1,4	2246		422	13	2,1	457
129	0,3	3,9	544		423	34	16	2084
130	5	33	236		424	24	2,9	2098
131	0,45	1	2991		425	0,72	1,4	2488
132	0,44	1,5	6038		426	2	13	11162
133	0,28	0,75	2024		427	12	19	17607
134	1	2,5	4305		428	49	15	16221
135	2	12	43812		429	11	17	6783
136	NT	7,2	19207		430	12	41	860
137	2	4,9	26601		431	2	3,5	2775
138	0,41	2,5	4441		432	8	49	5353
139	18	40	>50000		433	2	3	2193
140	0,7	5,6	14159		434	1	7,4	7494
141	2	18	4316		435	10	2,5	3408
142	2	14	4415		436	3	11	10828
143	2	8	27748		437	8	4,2	4716
144	3	9,7	33285		438	5	37	2100
145	0,22	0,73	569		439	1	6,3	2237
146	0,79	3,7	1616		440	4	16	1481
147	0,43	5,1	1488		441	2	3,8	2573
148	1	7,7	2445		442	26	4,6	7598
149	0,43	4,6	2299		443	279	158	2851
150	0,35	0,44	1683		444	3055	9240	4956
151	0,62	0,37	3341		445	2684	3239	1625
152	4	3,4	2849		446	541	70	406
153	0,5	0,72	2142		447	4009	14	1137
154	4	12	5677		448	1521	134	1250
155	6	24	3697		449	1602	228	480
156	0,82	6,7	3636		450	8	11	2199
157	0,38	2,5	6253		451	139	238	19521
158	0,47	3,2	2286		452	242	737	46478
159	1691	1851	28625		453	77	66	191
160	9	154	30291		454	96	5,5	363
161	3	59	4797		455	188	16	326
162	0,56	1,2	2115		456	124	56	224
163	0,63	0,64	2239		457	189	50	646
164	1	7,1	1916		458	57	21	2267
165	0,31	1,7	1994		459	19	10	174

166	4	18	16887		460	51	31	179
167	0,22	0,62	1295		461	86	30	467
168	15	265	34385		462	25	27	116
169	29	293	41334		463	35	15	406
170	13	590	NT		464	28	3,4	271
171	27	212	>50000		465	3	3,3	>50000
172	8	35	15822		466	32	26	>50000
173	46	56	>50000		467	48	33	46970
174	164	518	>50000		468	280	219	>50000
175	37	119	2141		469	1106	3125	9021
176	26	55	8886		470	568	3125	18258
177	5	24	7020		471	43	14	38309
178	0,23	2,4	1784		472	3	4,6	23717
179	2	3,5	767		473	34	15	8968
180	2	4,5	277		474	45	19	28883
181	0,4	2,8	1210		475	26	28	10573
182	1	5,3	2370		476	3	2,6	4771
183	2	7,9	4627		477	2	1,8	8206
184	12	3,8	866		478	20	7,6	10214
185	18	1,9	1237		479	5	4,1	8614
186	4	3,6	280		480	20	6,3	6196
187	2	3,9	274		481	109	27	32810
188	161	66	7046		482	34	9,2	10300
189	0,34	0,23	1027		483	61	8,8	22748
190	0,43	0,35	851		484	41	9,5	16501
191	0,34	2,6	1872		485	46	27	48026
192	0,49	5,9	2826		486	19	13	5310
193	1	2,9	6417		487	45	5,8	10510
194	6	23	12006		488	22	6	4238
195	20	43	2207		489	128	20	14931
196	16	84	31641		490	2	1	13451
197	2	16	44554		491	20	4,7	>50000
198	384	1099	23834		492	4	1,6	6072
199	89	427	36908		493	16	4,6	4200
200	40	244	26514		494	5	0,48	12023
201	7	109	19253		495	38	1,3	20695
202	4	35	12221		496	57	4,3	>50000
203	56	345	43927		497	1	2,3	649
204	4	55	>50000		498	5	18	531
205	120	402	>50000		499	43	25	9974
206	428	717	NT		500	16	13	5375

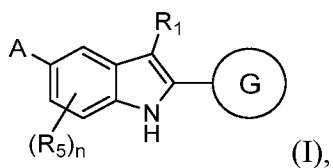
207	24	97	43536		501	12	4,3	739
208	6	43	>50000		502	71	23	313
209	11	70	>50000		503	28	44	2863
210	NT	NT	NT		504	98	162	5014
211	3	11	8005		505	347	774	13851
212	3	13	8468		506	1	21	6595
213	3	5	6521		507	3	14	8180
214	2	2,9	5882		508	0,43	11	1489
215	19	123	677		509	0,27	2,4	2343
216	7	18	303		510	2	12	20722
217	5	51	697		511	0,94	6,1	12307
218	15	80	699		512	3	15	16348
219	2	8,5	519		513	0,96	20	12455
220	1	11	339		514	1	18	15675
221	NT	4,4	357		515	6	59	1229
222	2	9,2	3101		516	3	13	707
223	2	13	7498		517	5	42	2461
224	2	16	1833		518	2	16	1308
225	4	12	4728		519	6	127	2513
226	17	7,4	9774		520	29	66	17718
227	156	51	3767		521	4	37	7025
228	2	10	4868		522	9	85	12720
229	4	8,1	6381		523	0,48	5,1	2715
230	13	13	5795		524	12	21	11085
231	9	4,6	17305		525	7	50	4412
232	9	8,1	16322		526	6	34	6967
233	15	56	1348		527	0,52	4,5	765
234	3	5,7	7367		528	2	16	5598
235	40	12	693		529	12	39	9127
236	1	0,46	1247		530	2	12	696
237	15	38	21189		531	57	137	10214
238	0,81	0,75	1245		532	13	20	16898
239	2	3	1368		533	8	42	2185
240	5	4,2	11604		534	9	28	7168
241	0,53	1,9	1304		536	26	21	11039
242	8	2,4	25432		537	51	40	27812
243	10	16	12948		538	33	45	16495
244	4	0,69	1191		539	64	132	1888
245	104	19	419		540	19	36	18583
246	10	16	56		541	2	0,79	5737
247	8	6,9	116		542	3	1,2	5100

248	0,76	2,1	2006		543	4	5,1	9488
249	2	1,2	2333		544	5	12	21036
250	19	5,1	5856		545	2	3,8	2042
251	3	3,2	5264		546	4	5,8	3873
252	2	1,6	1164		547	0,37	0,67	4551
253	5	4,4	6219		548	4	5,1	8052
254	107	16	742		549	6	9,3	2188
255	19	5,2	157		550	17	13	13589
256	226	3,2	611		551	2	3,2	3354
257	0,44	1,9	760		552	4	3,4	5567
258	2	9,5	NT		553	4	7,2	32335
259	4	11	700		554	18	15	5196
260	2	3,9	5254		555	9	10	7726
261	4	11	3315		556	6	4,9	5124
262	618	66	22904		557	9	3,6	6752
263	2	4	3623		558	6	117	3715
264	3	19	8173		559	2	9,2	2116
265	1	2,9	3423		560	1	27	2331
266	0,31	2,9	1446		561	5	25	4679
267	0,96	5,5	2004		562	4	28	3706
268	0,72	5,9	396		563	1268	3125	38208
269	5	8,3	3668		564	3	7	7309
270	14	20	888		565	2	2,1	2553
271	5	22	29133		566	1	0,6	4447
272	0,84	2,1	1308		567	2	1,1	26696
273	28	97	5249		568	0,53	0,76	980
274	1	2,7	3876		569	0,32	0,62	4550
275	0,86	0,23	1271		570	0,93	0,9	3447
276	0,64	0,9	468		571	0,53	0,33	2315
277	2	4,4	801		572	0,93	0,31	4958
278	2	1,5	1415		573	3	2,3	12564
279	37	73	3127		574	1	0,58	4253
280	15	111	1163		575	4	1,1	22334
281	0,38	1,1	4021		576	23	7,4	NT
282	0,66	1	3804		577	4	4,5	NT
283	0,95	1,3	2671		578	0,59	0,61	6445
284	1	0,85	1821		579	1	0,73	7412
285	0,43	0,56	959		580	0,55	0,19	2172
286	1	0,73	5388		581	1	2	1602
287	0,7	0,62	2547		582	3	0,56	35651
288	0,61	0,52	3161		583	0,99	0,32	31017

289	9	24	>50000		584	2	3,8	5653
290	36	177	>50000		585	0,55	2,9	2813
291	20	26	>50000		586	13	3,8	43974
292	22	2,8	34235		587	5	5,7	21263
293	2	1,1	10053		588	0,4	1,4	1866
294	4	12	3815		589	2	2,8	5409
295	6	0,39	5950		590	5	0,5	930
296	3	6,3	8265		591	8	8,7	1011
-	-	-	-		592	31	10	1470

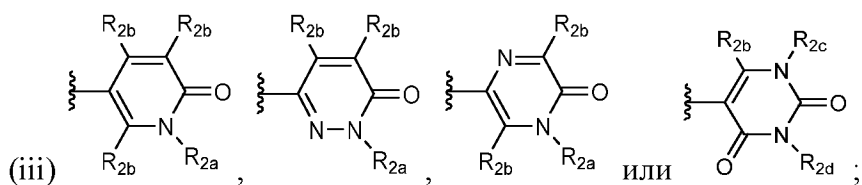
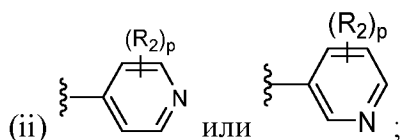
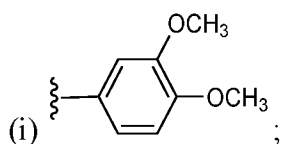
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

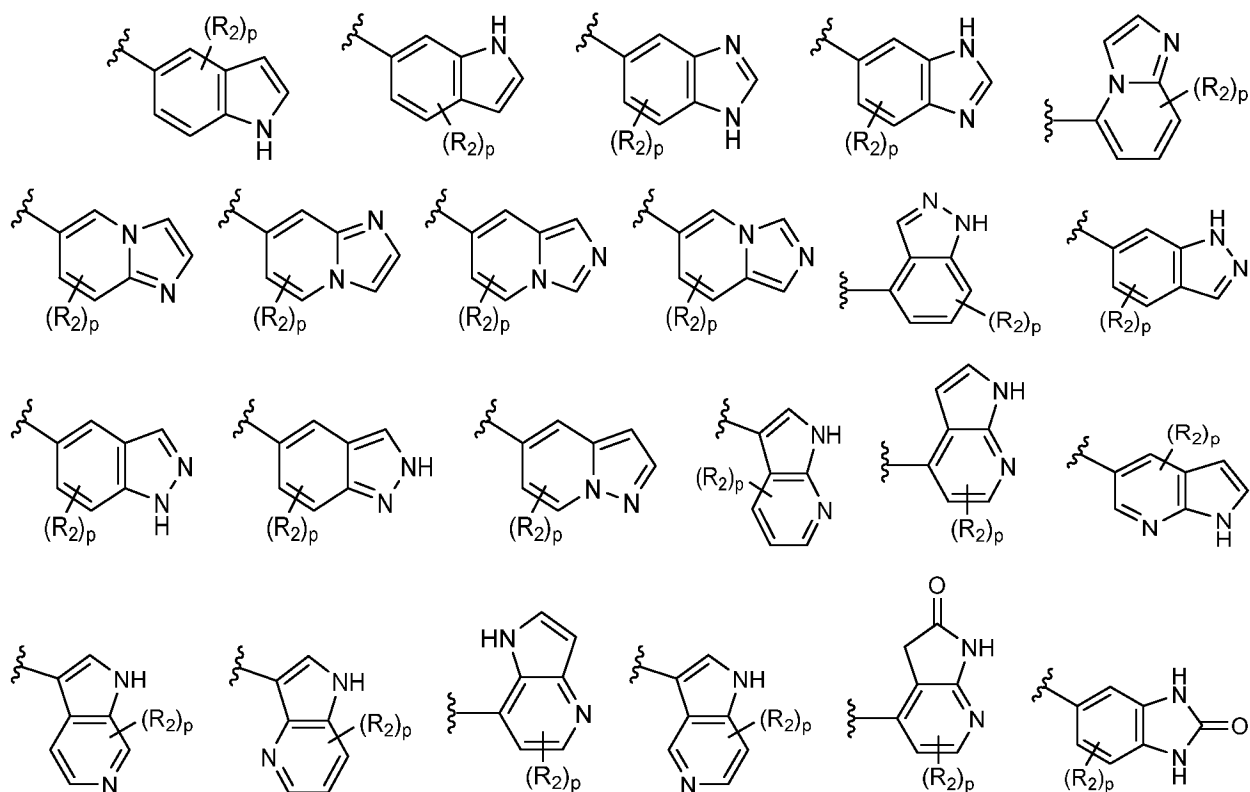


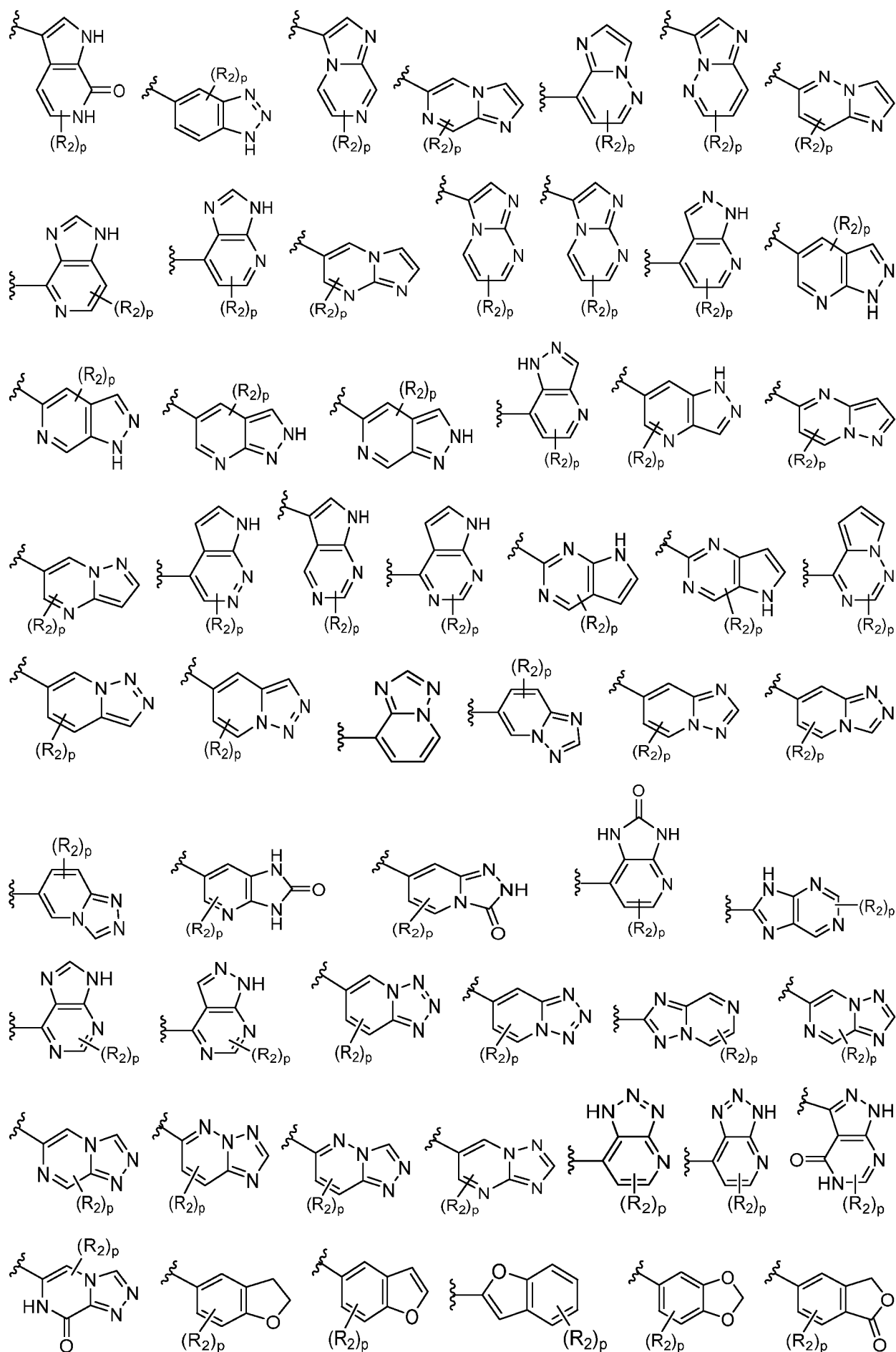
его N-оксид или соль, где:

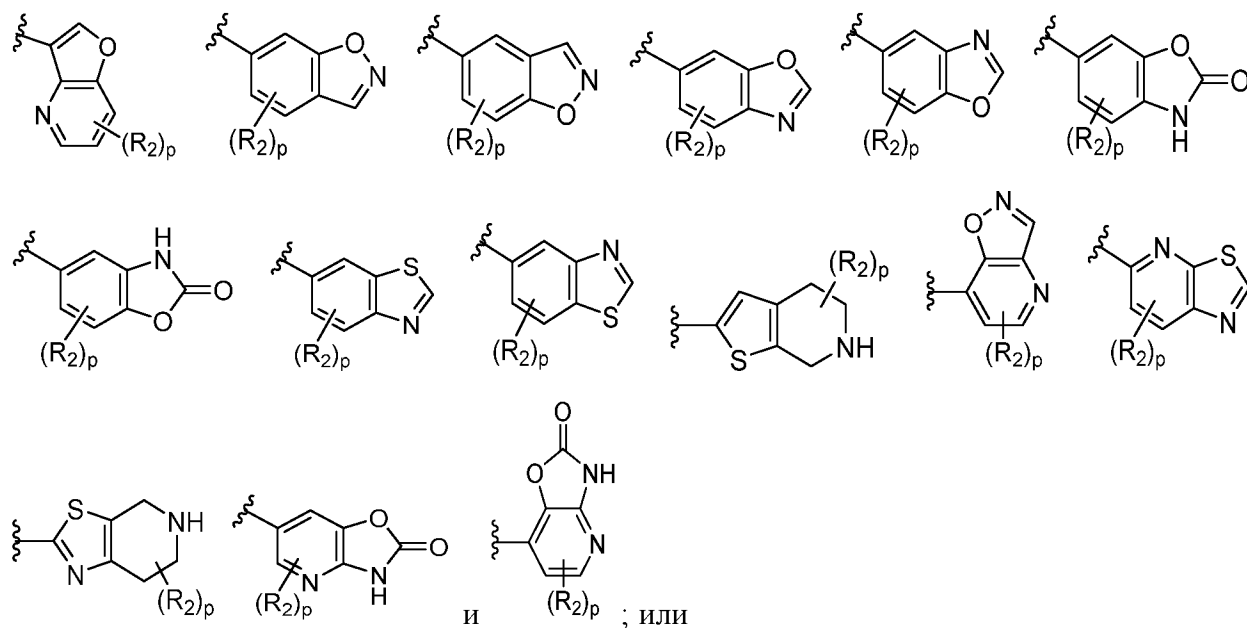
G представляет собой:



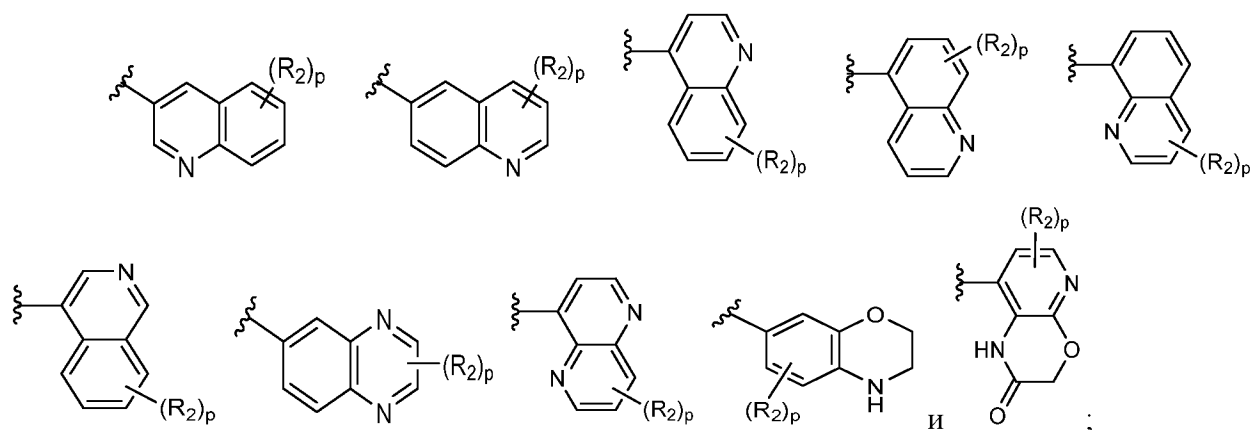
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой:

(i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, C_{1-3} аминалкил, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$ или $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$;

(ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепаанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепаанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 4 R_{12a} ; или

(iii) $-\text{CR}_x=\text{CR}_x(\text{пиперидинил})$;

R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-\text{CR}_v=\text{CH}_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$ или тетрагидропиранил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминокалкил, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксантиазолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминокалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, если один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

каждый R_5 независимо представляет собой F , Cl , $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-\text{OCH}_3$;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} аминокалкила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-5} гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой F , Cl , $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{HS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-3} алкокси,

$-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$,
 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкокси})$,
 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$,
 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-4} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$;

R_v представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, пиперидинил или морфолинил;

n представляет собой ноль, 1 или 2; и

r представляет собой ноль, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где:

A представляет собой:

(i) $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$,
 $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{пиперидинил})$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил})$ или
 $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$;

(ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила,

пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a}; или

(iii) $-\text{CR}_x=\text{CR}_x$ (пиперидинил);

R₁ представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ гидроксialкил или $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$;

каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C₁₋₃ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксialкил, C₁₋₂ аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C₃₋₆ циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил;

R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксialкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C₃₋₆ циклоалкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксialкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$ или $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

каждый R₅ независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C₁₋₂ алкил или $-\text{OCH}_3$;

R₁₁ представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ аминоалкила, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₄ гидроксialкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C₁₋₂ алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксialкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксialкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b}, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,

$-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$
или $-\text{OR}_{12b}$;

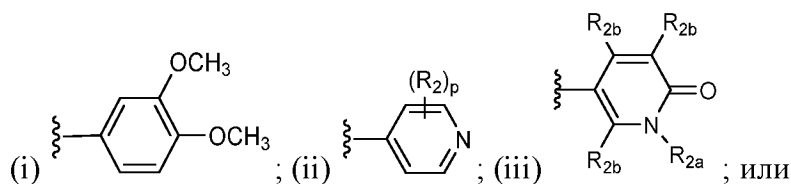
R_{12b} представляет собой азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазацикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила, C_{1-2} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$;

n представляет собой ноль или 1; и

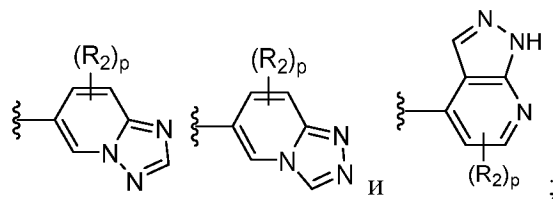
r представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где:

G представляет собой:



(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой:

(i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пиперидинил), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (пиперидинил) или
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ; или

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}$ (пиперидинил);

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$;

R_{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или пирролидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из F , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, оксетанила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_xC(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, циклопропил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

n представляет собой ноль; и

р представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где А представляет собой $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$; и где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила или хинуклидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} .

5. Соединение по п. 4 или его соль, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, циклопропила, циклобутила, циклогексила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила или пиперидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} .

6. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где А представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} aminoalkyl, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (пиперидинил), $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (пиперидинил) или $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$.

7. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где А представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$.

8. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, причем указанное соединение представляет собой: 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) циклогексанамина (1-2); 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (3); 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (4); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (5); N-изопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (6-7); N-циклопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (8); N-циклопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (9); N-циклопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (10-11); N-

циклопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (12-13); N-циклопропил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (14, 17); N-циклопропил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (15-16); 6-(5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (19-20); 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)азетидин-3-ол (20, 22); 6-(5-(4-(3-фторазетидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (21, 23); 6-(5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (24-25); (1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)азетидин-3,3-диил)диметанол (26-27); (R)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (28, 30); (S)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)пирролидин-2-карбоксамид (29, 31); (S)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (32-33); 6-(5-(4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (34-35); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол (36-37); 6-(3-изопропил-5-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (38-39); (2R,6S)-4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2,6-диметилморфолин (40); 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2,6-диметилморфолин (41); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-(1-метилциклопропил)циклогексан-1-амин (42-43); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-амин (44-45); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-амин (46-47); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-амин (48); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(4-метоксибензил)циклогексан-1-амин (49-50); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (51-52); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (53); 4-(4-(2-(2,6-

диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)морфолин (54-55); 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (56, 58); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (57, 59); N-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (60-61); N-этил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (62-63); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (64, 90); N-этил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (65-66); N-(2,2-дифторэтил)-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (67-68); 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)морфолин (69, 76); 6-(5-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (70, 77); 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)пиперазин-2-он (71, 78); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилциклогексан-1-амин (72, 79); 6-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (73, 80); N-(2,2-дифторэтил)-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (74-75, 81); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(3,3-трифторпропил)циклогексан-1-амин (82); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (85-86); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-этил-N-метилциклогексан-1-амин (87-88); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (89-90); 4-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)морфолин (92-93); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилциклогексан-1-амин (94); 6-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (95); 6-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (96); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N,O-диметилгидроксиламин (99-100); 1-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-

ил)циклогексил)амино)-2-метилпропан-2-ол (101); 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)морфолин (102-103); 1-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-2-метилпропан-2-ол (104); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (105, 111); 1-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)-2-метилпропан-2-ол (106, 112); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)амино)ацетамид (107, 109); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1-амин (108, 110); 6-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (113); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (114); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (115-116); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)метансульфонамид (117); 3,3,3-трифтор-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)пропанамид (118); 2-(диметиламино)-N-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (119-120); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (121-122); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(диметиламино)ацетамид (123-124); 2-(диэтиламино)-N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (125-126); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (127); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(метиламино)ацетамид (128); N-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(метиламино)ацетамид (129-130); (S)-N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(метиламино)пропанамид (131); 2-(этил(метил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (132); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид (133); 2-(3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (134); N-(4-(3-изопропил-2-(8-

метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)ацетамид (135); 2-(((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (136); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамид (137, 139); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамид (138); 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (140); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-2-морфолиноацетамид (141-142); 2-(циклопропил(метил)амино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (143); 2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (144); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексанамина (145-146); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N-метилацетамид (147); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N-метилацетамид (148-149); 4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклогексанамина (150); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклогексан-1-амин (151); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилциклогексанамина (152-153); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)ацетамид (154); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-1-метилциклогексил)-2-(метиламино)ацетамид (155); (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (156-157); 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)циклогексан-1-карбоксамид (158); (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)(пиперидин-1-ил)метанон (159-160); (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклогексил)(морфолино)метанон (161); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-

ил)циклогексил)амино)-N-метилацетамид (162-163); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N-(оксетан-3-ил)ацетамид (164-165); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N-метилацетамид (166-167); 6-(3-изопропил-5-(4-метоксициклогексил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин (168); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) циклогексанон (169-170); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексанол (171-172); 4-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексан-1-ол (173-174); 4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-(трифторметил)циклогексанол (175); 1-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)-N,N-диметилметанамин (176); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (177-178); 2-((4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N-метилацетамид (179-180); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин (181); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (182-183); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол (184-185); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол (186-187); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (188); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (189-190); 2-(диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (192); 1-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (193); (3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанон (194); 1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (195); 1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он (196-197); (3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанон (198, 200); (3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилциклопропил)метанон (199, 201-202); (3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанон (203-204); 1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (205, 207-208); 1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-этилбутан-1-он (206, 209); 1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-

ил)-2,2-диметилпропан-1-он (210); 1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (211); 1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (212); 1-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (213-214); азетидин-3-ил(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (215); (2S)-1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (216, 219); (2R)-1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (217, 221); ((S)-азетидин-2-ил)(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (218, 220); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (222); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (223, 228); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (224); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (225, 229, 234); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (226, 230); 2-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (227); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (231-232); 2-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (233, 235); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (236); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (237, 240, 242-243); 6-(3-изопропил-5-(1-метилпиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (238, 241); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (239); 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (244); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-1Н-индол (245); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(1-((2-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол (246-247); 1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (248); 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

(249); 1-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (250); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (251); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (252); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (253); 2-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (254); 2-(3-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (255-256); 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин (257); 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (258); 5-(азетидин-3-ил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол (259); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N-метилацетамид (260); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (261); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (262); 2-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N-метилацетамид (263); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (264); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (265); 2-(диметиламино)-1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он (266); 1-(3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (267); 1-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (268); 6-(5-(1-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (269); 4-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид (270); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (271); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (272); 6-(3-изопропил-5-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (273); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (274); N-изопропил-3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклопентан-1-амин (275 -

278); 1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)-2-(диметиламино)этанон (279); 1-(3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-7-азабицикло[4.1.1]октан-7-ил)-2-(диметиламино)этанон (280); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолин (281); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолин (282-283); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолин (284-285); 2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)морфолин (286-288); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-(оксетан-3-ил)морфолин (289); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-(оксетан-3-ил)морфолин (290); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)метил)морфолин (291-292); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-метилморфолин (293, 296-297); 4-изопропил-2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолин (294-295, 298); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-метилморфолин (297); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-метилморфолин (299, 301); 4-изопропил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолин (300, 302); 2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-изопропилморфолин (303, 305); 2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-(оксетан-3-ил)морфолин (304); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид (306); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N-метилацетамид (307, 317); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид (308, 316); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид (309, 314); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N-метилацетамид (310, 315); 2-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N-метилацетамид (311, 313); 2-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид (312, 321); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)ацетамид (318); 2-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)морфолино)ацетамид (319-320); 2-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-

индол-5-ил)морфолино)-N,N-диметилацетамид (322, 326); 2-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)-N-метиалацетамид (323,325); 2-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)ацетамид (324, 327); 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанон (328); 1-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(диметиламино)этан-1-он (329-330); 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этан-1-он (331); 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этан-1-он (332, 334); 2-(диэтиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этан-1-он (333); 2-(диметиламино)-1-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)этан-1-он (335-336); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этанон (337); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этан-1-он (338); -(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этан-1-он (339, 342); 1-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-(метиламино)этан-1-он (340-341); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин (343); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин (344); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(2-метоксиэтил)морфолин (345); 2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин (346-347); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)-4-(2-метоксиэтил)морфолин (348-350); 2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин (351, 353); 2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-4-(2-метоксиэтил)морфолин (352, 354); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-метилпропан-2-ол (355); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-метилпропан-2-ол (356); 1-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолино)-2-метилпропан-2-ол (357-358); 2-(этил(метил)амино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)морфолино)этанон (359); 2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-

ил)морфолино)этан-1-он (360); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)морфолино)-2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)этан-1-он (361); 3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)хинуклидин (362-363); 3-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)хинуклидин (364-365); 8-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион (366); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин (367); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин (368-369); 2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолин (370-371); 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)этанон (372-373); 2-(диметиламино)-1-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)этан-1-он (374); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4,5,5-триметилморфолин (375-376); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4,5,5-триметилморфолин (377); 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)морфолин (378); 2-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N,N-диметилацетамид (379-380); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметил-4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин (381, 384); 2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-4-(2-метоксиэтил)-5,5-диметилморфолин (382-382); 1-(2-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-2-метилпропан-2-ол (385); 2-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N,N-диметилацетамид (386-387); 2-(2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,5-диметилморфолино)-N-метилацетамид (388-389); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-{[5-(пропан-2-ил)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метил}-1Н-индол (390); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-1Н-индол (391); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-{[5-(пропан-2-ил)-октагидропирроло [3,4-с]пиррол-2-ил]метил}-1Н-индол (392); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол (393); [3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил]метанамин (394); 3-(диметиламино)-N-{[3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил]метил}пропанамид (395); 5-[(1-бензилпирролидин-2-ил)метил]-2-{8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол (396-397); 2-{8-метил-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-5-[(пирролидин-2-ил) метил]-1Н-индол (398); 5-[(азетидин-3-ил)метил]-2-{7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол (399); 2-{3-[(2-{7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол-5-ил)метил]азетидин-1-ил}-N,N-диметилацетамид (400); 4-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)этил)тиоморфолин-1,1-диоксид (401); 5-(5-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (402); 5-(3-изопропил-5-(2-морфолиноэтил)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (403); 5-(5-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (404); 5-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (405); 5-(5-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (406); 5-(5-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (407); (S)-5-(5-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (408); 5-(3-изопропил-5-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (409); (R)-5-(5-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (410); 4-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)этил)морфолин (411); 6-(3-изопропил-5-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (412); 6-(3-изопропил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (413); 6-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (414); 5-(5-((1-(диметилглицил)азетидин-3-ил)метил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (415); 5-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (416); 5-(5-(азетидин-3-илметил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (417); 5-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (418); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пирролидин-2-илметил)-1Н-индол (419); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пирролидин-2-илметил)-1Н-индол (420); 4-(3-изопропил-5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (421); (E)-4-(3-изопропил-5-(2-(пиперидин-4-ил)винил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (422); 4-(3-изопропил-5-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (423); 4-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (424); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (425); 2-(2-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-

а)пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (426); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (427); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (428); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (429); 6-(5-(азетидин-3-илметил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (430); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (431); 2-(3-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)азетидин-1-ил)ацетонитрил (432); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (433); 2-(диметиламино)-1-(3-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он (434); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (435); 1-(3-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)метил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (436); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (437); 6-(3-изопропил-5-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (438); 2-(диметиламино)-1-(3-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)этил)азетидин-1-ил)этан-1-он (439); 6-(5-(2-(азетидин-3-ил)этил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (440); 1-(3-(2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)этил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (441); 4-(3-изопропил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин (442); 4-(3-изопропил-5-(пиперидин-1-илметил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин (443); N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)-3-(пиперидин-4-ил)пропанамид (444); N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксамид (445); N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (446); N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид (447); N-((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (448); пиперидин-4-илметил ((3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метил)карбамат (449); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (450); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-

5-ил)циклогексан-1-ол (451-452); (1R,2S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (453, 457); (2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)((1R,2S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропил)метанон (454); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((1R,2S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропил)метанон (455); (1R,2S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (456); (1R,2R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (458); (1R,2R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(хинуклидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (459, 463); (1R,2R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(хинуклидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (460-461); (1R,2R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамид (462); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((1R,2R)-2-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)-1H-индол (464); 5-(5-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (465-466); 5-(5-(4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (467-468); 5-циклогексил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол (469); 5-(5-циклогексил-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (470); 2-(диметиламино)-N-(4-(3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)ацетамид (471-472); 2-((4-(3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (473, 479-480); 5-(3-изопропил-5-(4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (474, 477-478); 5-(5-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (475-476); 5-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (481); 5-(3-изопропил-5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (482); 5-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (483); 5-(5-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (484); 5-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (485); 5-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (486); 5-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (487); 5-(3-изопропил-5-(1-пропилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (488); 2-(3-(3-изопропил-2-(1,4,5-

триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (489); 2-(диметиламино)-N-(3-(3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)циклобутил)ацетамид (490-491); 5-(5-(3-аминоциклобутил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (492-493); 5-(3-изопропил-5-(3-((2-(метилсульфонил)этил)амино)циклобутил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (494-495); 5-(3-изопропил-5-(3-(оксетан-3-иламино)циклобутил)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (496); 4-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)морфолин (497-498); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1H)-он (499); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(1-пропилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1H)-он (500); 4-(5-(азепан-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (501); 4-(3-изопропил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)-1H-индол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (502); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)-1H-индол (503); 4-(3-изопропил-5-(4-(пиридин-4-илокси)циклогексил)-1H-индол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (504-505); 6-(3-изопропил-5-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (506); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид (507); 6-(3-изопропил-5-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (508); 2-(5-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид (509); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид (510); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетамид (511); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетонитрил (512); 6-(3-изопропил-5-(2-(оксетан-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (513); 6-(3-изопропил-5-(2-(2-(метилсульфонил)этил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (514); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексан-1-амин (515-516); 2-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (517-518); 6-(3-изопропил-5-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-

1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (519); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)-N,N-диметилацетамид (520); 1-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (521); 6-(3-изопропил-5-(2-(оксетан-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (522); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (523-524); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (525, 530); N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексил)-N-метилоксетан-3-амин (526, 528); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (527, 529); 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (531); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (532); 6-(3-изопропил-5-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (533); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (534); 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (535); 6-(3-изопропил-5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (536); 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (537); 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (538); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (539); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (540); 3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутан-1-амин (541); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (543); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (544); 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (545); 6-(3-изопропил-5-(1-пропилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (546); 6-(3-изопропил-5-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (547); 2-(3-(2-(7,8-диметил-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)ацетамид (548); 6-(5-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (549); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (550); 6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (551); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N-метилацетамид (552); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)ацетонитрил (553); 6-(3-изопропил-5-(1-(4,4,4-трифторбутил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (554); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (555); 2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (556); 1-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (557); 2-(5-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)ацетонитрил (558); 6-(3-изопропил-5-(2-метилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (559); 6-(3-изопропил-5-(2-изопропилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (560); 6-(3-изопропил-5-(2-((3-метилоксетан-3-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (561); 6-(3-изопропил-5-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (562); 6-(3-изопропил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (563); 1-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (564); N-(2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)азетидин-1-ил)этил)метансульфонамид (565); 2-((3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)амино)-N,N-диметилацетамид (566); 2-((3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)амино)ацетонитрил (567, 577); 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклобутан-1-амин (568); 2-((3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклобутил)амино)-N,N-диметилацетамид (569-570); 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклобутан-1-амин (571); 3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклобутан-1-амин (572); N-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)-2-(диметиламино)ацетамид (573); 3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-амин (574); N-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)оксетан-3-амин (575-576); N-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)-2-(диметиламино)ацетамид (578); N-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклобутил)оксетан-3-амин (579); 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-амин (580-581); 3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклобутан-1-амин (582, 586); 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклобутан-1-амин (583, 587); N-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклобутил)-2-(диметиламино)-N-метилацетамид (584, 589); 2-(диметиламино)-N-(3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)циклобутил)-N-метилацетамид (585, 588); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пирролидин-3-ил)-1Н-индол (590); 2-(диметиламино)-1-(3-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (591); или 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-ил)-1Н-индол (592).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.