

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091483 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.28(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 401/12 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 471/10 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
C07D 209/12 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

## (54) АМИДЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR

(31) 62/607,388

(32) 2017.12.19

(33) US

(86) PCT/US2018/066106

(87) WO 2019/126081 2019.06.27

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

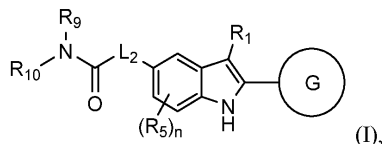
(72) Изобретатель:

Дикман Аларик Дж., Додд  
Дхармпал С., Муссари Кристофер П.,  
Шервуд Тревор С., Хаке Тасир  
Шамсул, Поузи Шошана Л. (US),  
Кумар Сриканта Ратна, Пасуноори  
Лаксман, Хегжде Субраманиа,  
Ануmula Рушит Кумар (IN)

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



его N-оксиды или соли, где G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 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 применимы при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

A1

202091483

202091483

A1

# **АМИДЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Ссылка на родственную заявку**

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/607 388, поданной 19 декабря 2017 года, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

### **Предпосылки настоящего изобретения**

Настоящее изобретение в целом относится к амидзамещенным 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 амидзамещенным 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 амидзамещенных 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 описание настоящего 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, N-оксидам, 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.

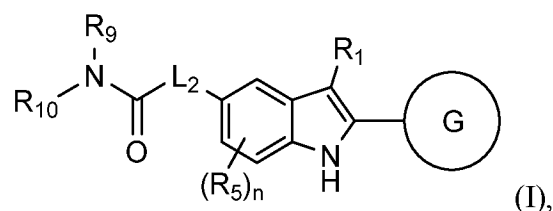
Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут быть использованы для лечения, профилактики или устранения различных связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний. Фармацевтические композиции,

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.

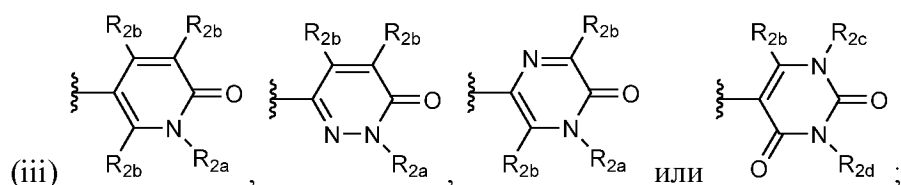
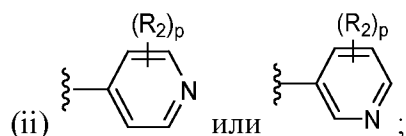
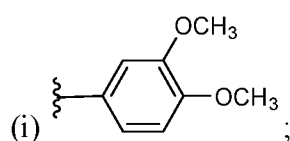
### Подробное описание настоящего изобретения

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

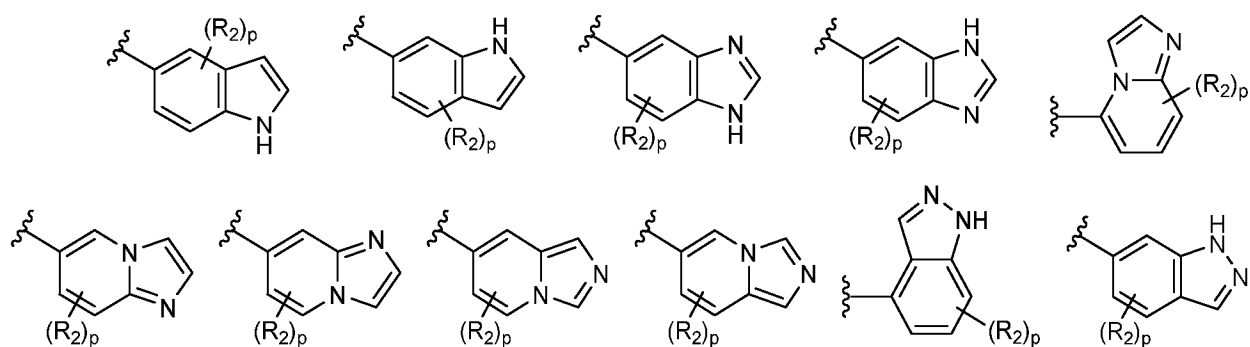


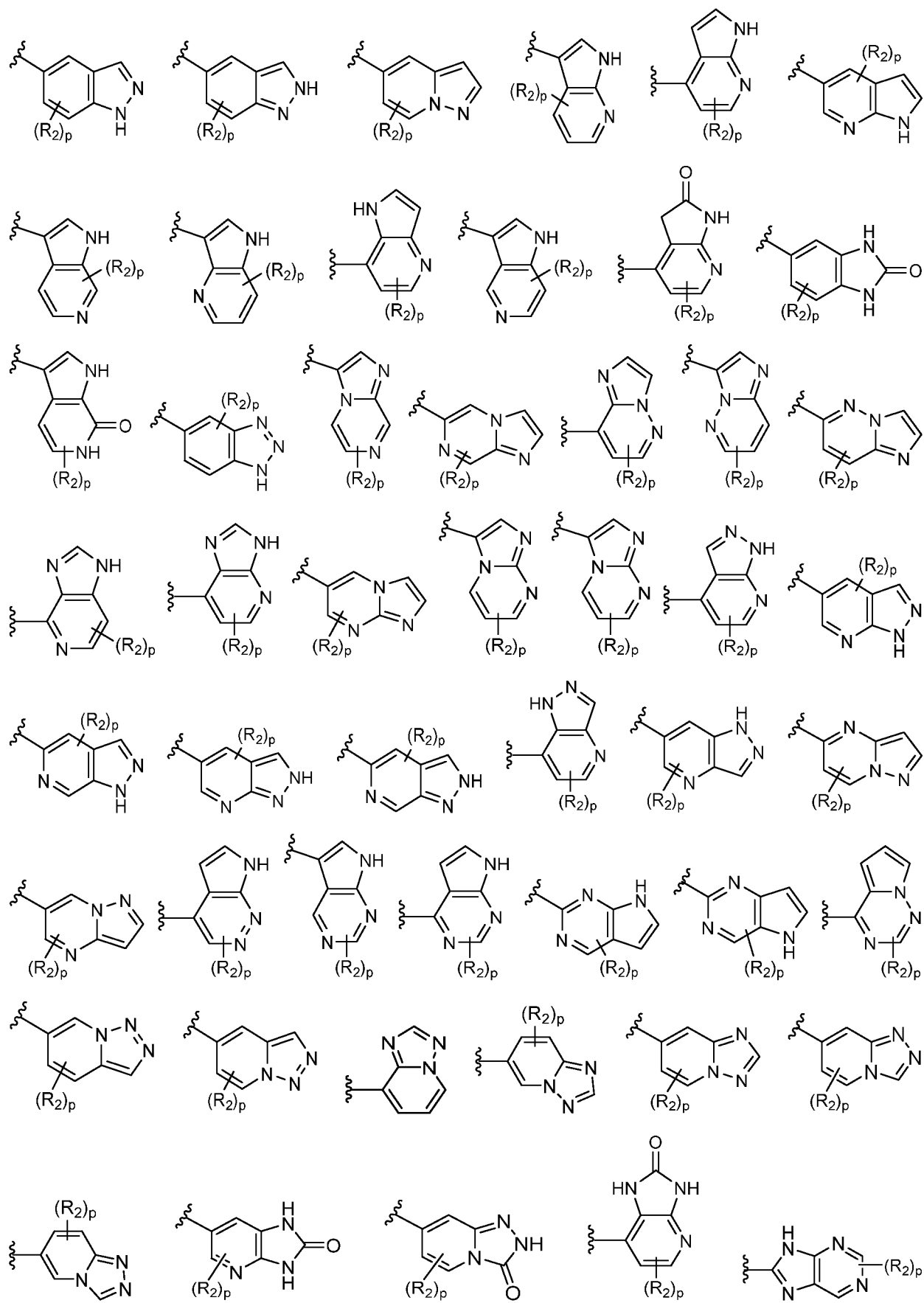
его N-оксиду или соли, где:

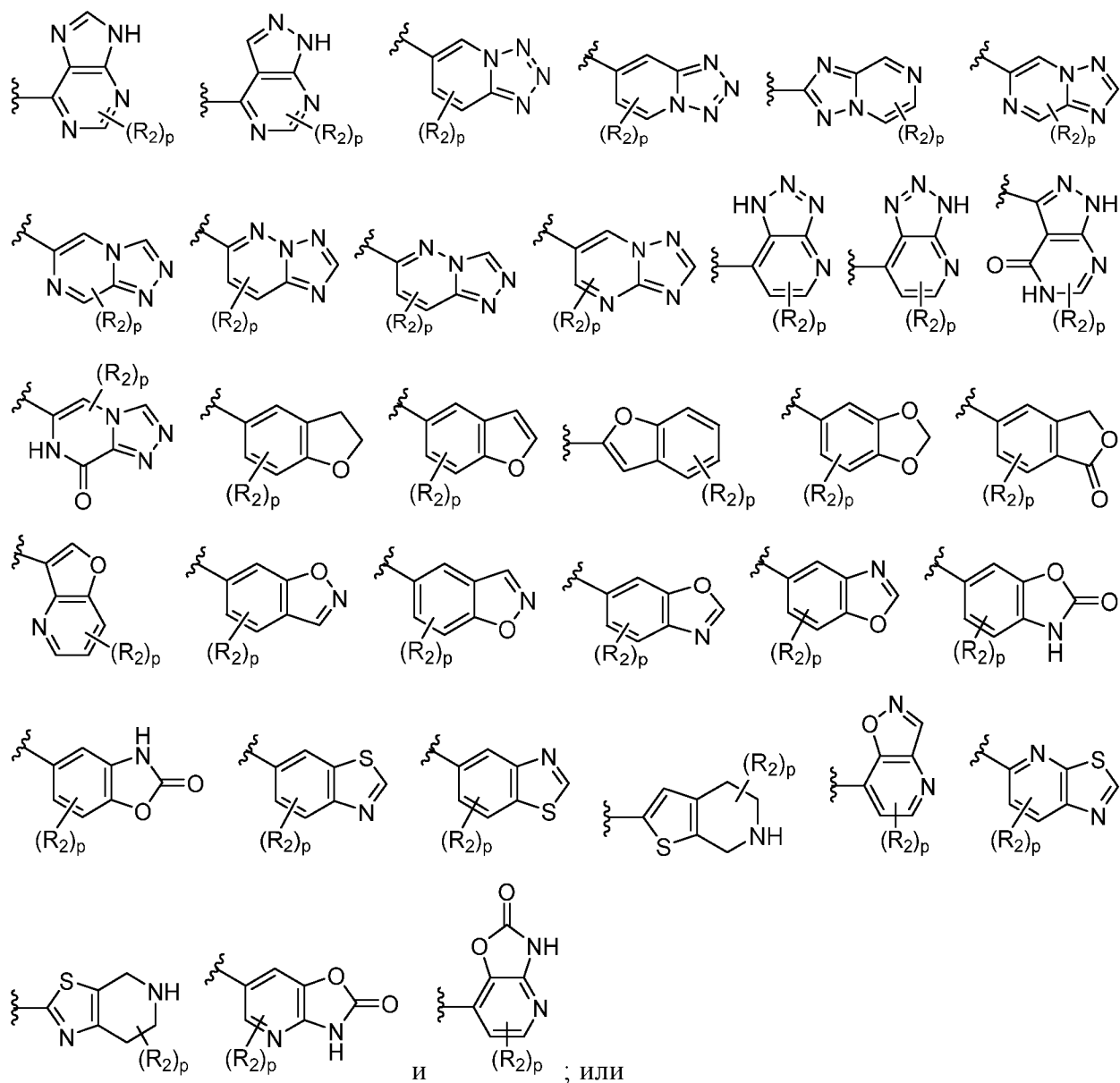
G представляет собой:



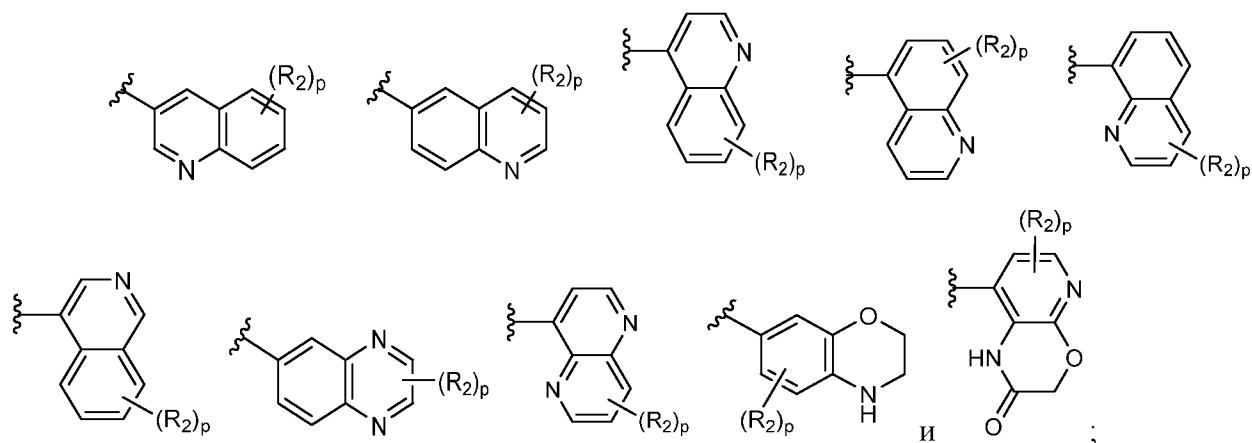
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







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



$L_2$  представляет собой связь или  $-(CR_xR_x)_{1-3}-$ ;

$R_1$  представляет собой H, Cl, -CN,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  гидроксифторалкил,  $-CR_v=CH_2$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил) или тетрагидропиранил;

каждый  $R_2$  независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5}$  гидроксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{2-6}$  алкоксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3}$  фторалкил),  $-NR_y(C_{1-4}$  гидроксиалкил),  $-NR_xCH_2$ (фенил),  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_xC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-NR_xCH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-S(O)_2(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или  $-C(O)$ (тиазолил);

$R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$  алкил),  $-CR_x=CR_xR_x$  или  $-CR_x=CH(C_{3-6}$  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, -CN,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил или  $-OCH_3$ ;

$R_9$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-6}$  гидроксифторалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$ ,  $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$  алкил) или  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ ;

$R_{9a}$  представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из F, Cl, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-3}$  гидроксиалкила,  $C_{1-3}$



гидроксифторалкила, C<sub>1-3</sub> аминоалкила, -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

R<sub>10</sub> представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-2</sub> алкил) или C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3 R<sub>10a</sub>;

каждый R<sub>10a</sub> независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> гидроксиалкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-3</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(метилтриазолил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фенил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинил), -C(O)(C<sub>1-2</sub> алкил), -C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-3</sub> алкил), -C(O)(фуранил), -O(пиперидинил), -C(O)CH<sub>2</sub>(диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинила, пиперидинила, метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила, пиридинила, трифторметилпиридинила, пиримидинила и дигидробензо[d]имидазолонила;

R<sub>v</sub> представляет собой H, C<sub>1-2</sub> алкил или C<sub>1-2</sub> фторалкил;

каждый R<sub>x</sub> независимо представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

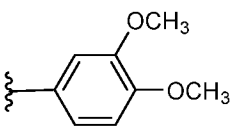
каждый R<sub>y</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

каждый R<sub>x</sub> независимо представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

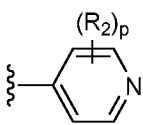
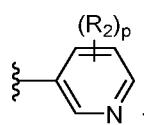
n представляет собой ноль, 1 или 2; и

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

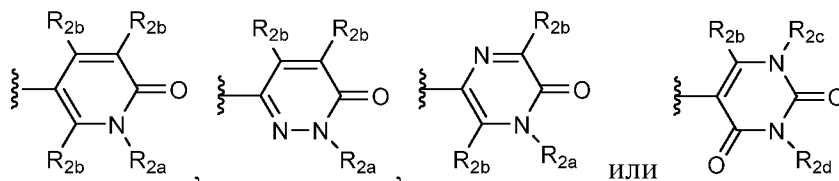
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

G представляет собой: ; и L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и n определены в первом аспекте.

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

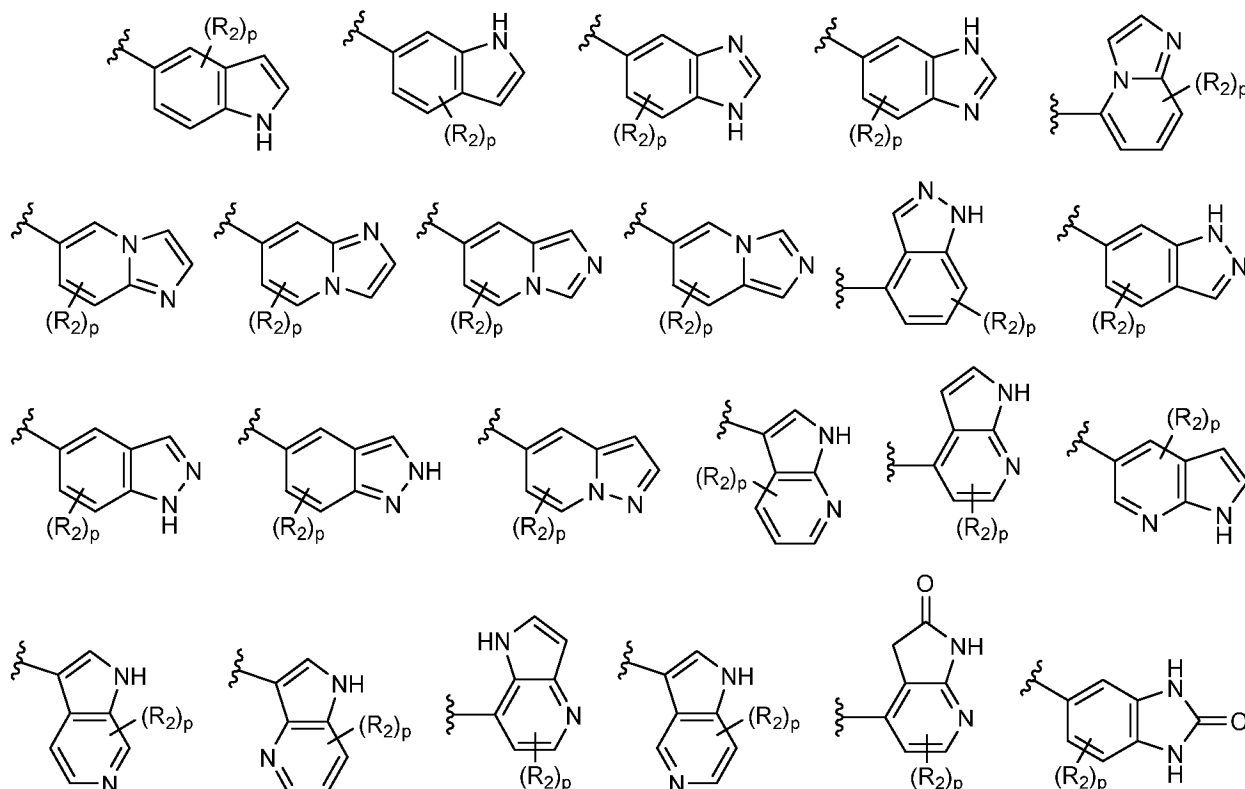
или соли, где G представляет собой:  или ; и L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, n и p определены в первом аспекте.

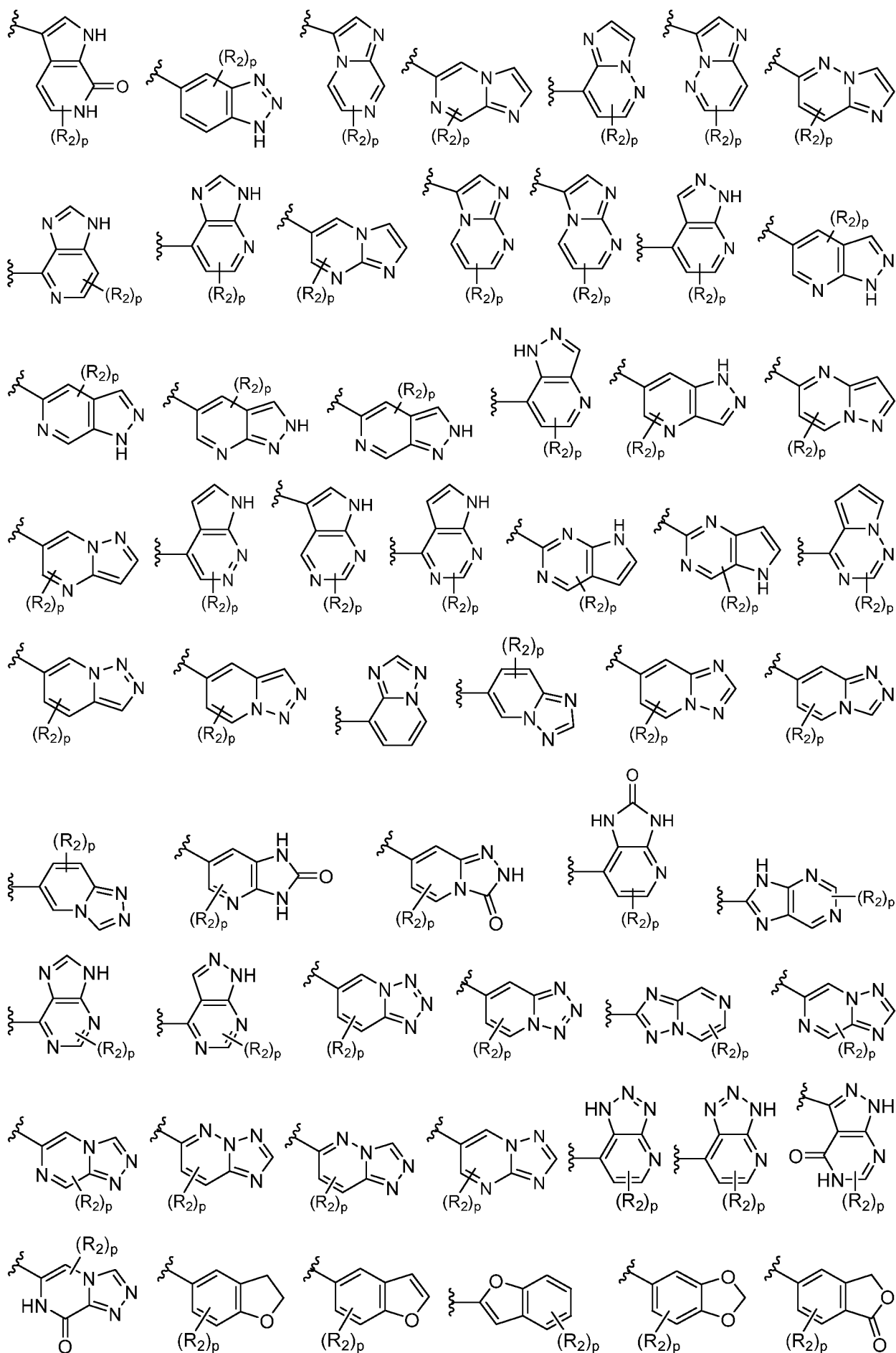
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

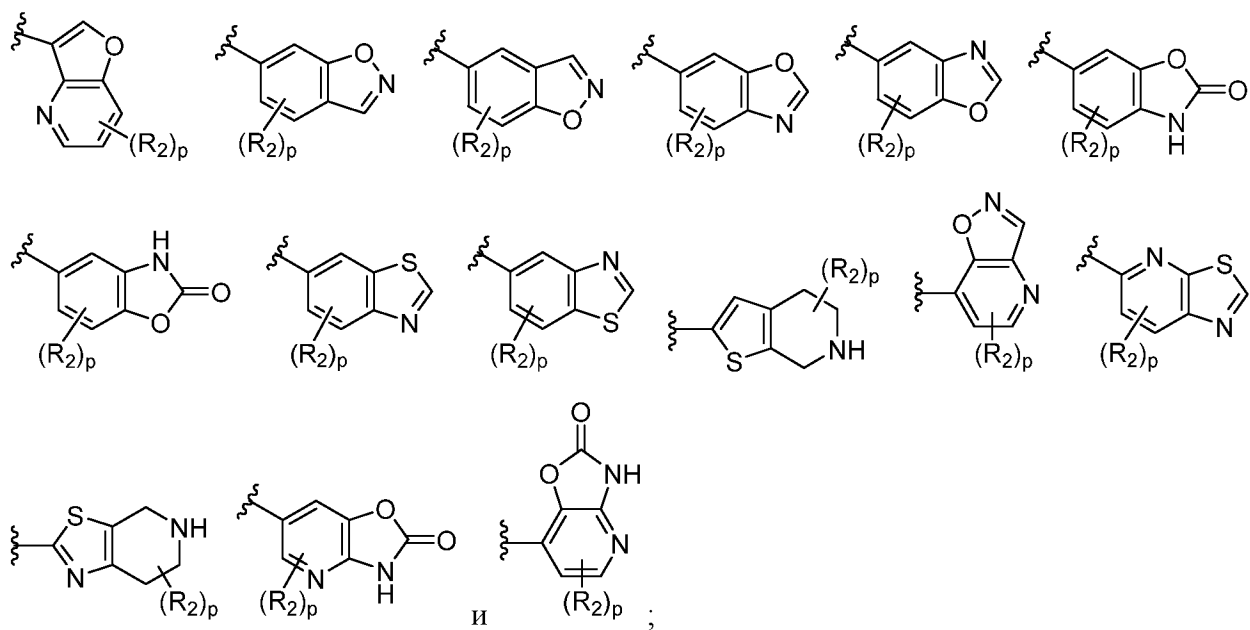


G представляет собой  $\text{R}_{2b}$ ,  $\text{R}_{2a}$ ,  $\text{R}_{2b}$ ,  $\text{R}_{2c}$ ,  $\text{R}_{2d}$ ; и  $\text{L}_2$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{2a}$ ,  $\text{R}_{2b}$ ,  $\text{R}_{2c}$ ,  $\text{R}_{2d}$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ , n и p определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $\text{R}_{2a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксиалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$  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; и каждый  $\text{R}_{2b}$  независимо представляет собой H, F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-3}$  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). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $\text{R}_{2a}$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ; и каждый  $\text{R}_{2b}$  независимо представляет собой H, Cl или  $-\text{CH}_3$ .

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

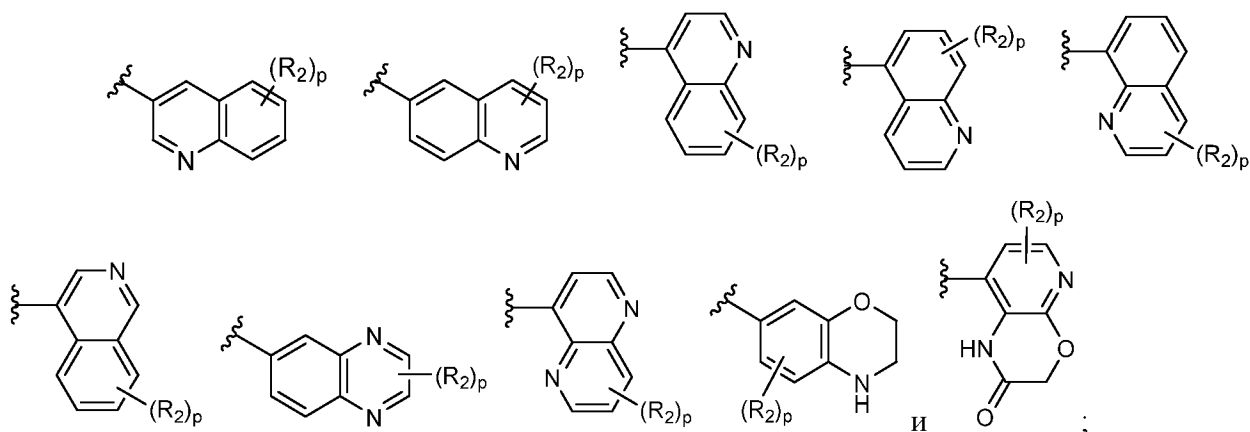






и  $L_2, R_1, R_2, R_5, R_9, R_{10}, n$  и  $p$  определены в первом аспекте.

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

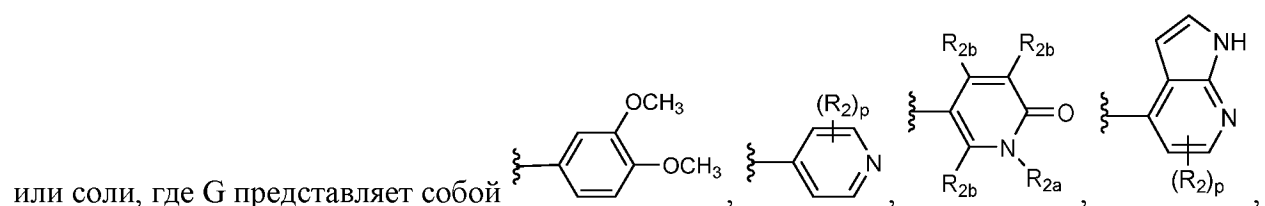


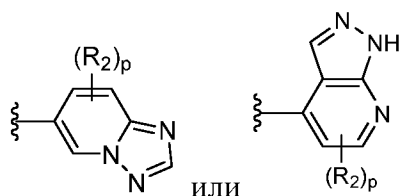
и  $L_2, R_1, R_2, R_5, R_9, R_{10}, n$  и  $p$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $R_1$  представляет собой H, Cl, -CN,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  гидроксиалкил или  $-C(O)O(C_{1-2}$  алкил); каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-2}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (фенил) или фенил;  $R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-4}$  гидроксиалкил,  $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (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,  $C_{1-3}$

гидроксиалкил,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (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  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ ;  $\text{L}_2$  представляет собой связь или  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}$ ;  $\text{R}_9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  гидроксиалкил,  $\text{C}_{2-5}$  гидроксифторалкил,  $\text{C}_{1-2}$  аминоалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $\text{R}_{9a}$  представляет собой  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ , оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; или  $\text{R}_9$  и  $\text{R}_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3  $\text{R}_{10a}$ ; каждый  $\text{R}_{10a}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $\text{C}_{1-3}$  гидроксиалкила,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2$ (метилтриазолил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$ ,  $-\text{O}(\text{пиперидинил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинила, пиперидинила, метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила, пиридинила, трифторметилпиридинила, пиридинила и дигидробензо[d]имидазолонила; каждый  $\text{R}_5$  независимо представляет собой  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-2}$  алкил или  $-\text{OCH}_3$ ;  $n$  представляет собой ноль или 1; и  $p$  представляет собой ноль, 1, 2 или 3; и  $\text{G}$  и  $\text{R}_x$  определены в первом аспекте.

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





;  $R_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$  или  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ; каждый  $R_2$  независимо представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  или  $-\text{NH}_2$ ;  $R_{2a}$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ; каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{Cl}$  или  $-\text{CH}_3$ ;  $L$  представляет собой связь,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $R_9$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $R_{9a}$  представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;  $R_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или циклопропил; или  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 2  $R_{10a}$ ; каждый  $R_{10a}$  независимо выбран из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2$ (метилтриазолил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (фуранил),  $-\text{O}$ (пиперидинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинила, пиперидинила, метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила, пиридинилаа, трифторметилпиридинил, пиримидинила и дигидробензо[d]имидазолонила;  $n$  представляет собой ноль; и  $p$  представляет собой ноль, 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $L_2$  представляет собой связь или  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ ; и  $G$ ,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  и  $n$

определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $L_2$  представляет собой связь,  $-CR_xR_x-$  или  $-CR_xR_xCH_2-$ . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $L_2$  представляет собой связь,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $R_1$  представляет собой H, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  гидроксифторалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил) или  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил); и G,  $L_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой H, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  гидроксиалкил или  $-C(O)O(C_{1-2}$  алкил). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CF_3$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-2}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-2}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5}$  гидроксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{2-6}$  алкоксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_xR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3}$  фторалкил),  $-NR_y(C_{1-4}$  гидроксиалкил),  $-NR_xCH_2(\text{фенил})$ ,  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_xC(O)(C_{1-2}$  алкил),  $-NR_xCH_2(\text{циклопропил})$ ,  $-S(O)_2(C_{1-2}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-(CH_2)_{0-2}(\text{фенил})$ , морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил или триазолил; и G,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-2}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2(\text{фенил})$  или фенил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-NH_2$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $R_9$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-6}$  гидроксифторалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; и  $\text{G}$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_{9a}$ ,  $\text{R}_x$  и  $n$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $\text{R}_9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  гидроксипалкил,  $\text{C}_{2-5}$  гидроксифторалкил,  $\text{C}_{1-2}$  аминокалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ; и  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $\text{R}_9$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ; и  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или циклопропил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $\text{R}_9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  гидроксипалкил,  $\text{C}_{2-5}$  гидроксифторалкил,  $\text{C}_{1-2}$  аминокалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $\text{R}_{9a}$  представляет собой  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ , оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; и  $\text{G}$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_x$  и  $n$  определены в первом аспекте.

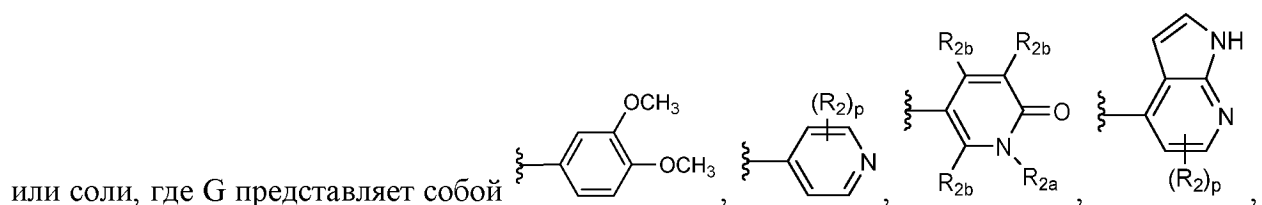
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $\text{R}_9$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $\text{R}_{9a}$  представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и

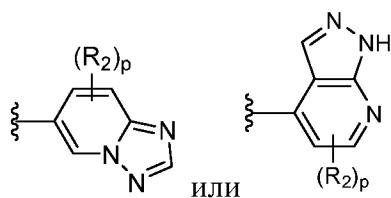


пирролидинила;  $R_{10}$  представляет собой  $H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  или циклопропил; и  $G$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  и  $n$  определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3  $R_{10a}$ ; и  $G$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_{10a}$  и  $n$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 2  $R_{10a}$ . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_{10a}$  независимо выбран из  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2$ (метилтриазолил),  $-CH_2CH_2$ (фенил),  $-CH_2CH_2$ (морфолинил),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-C(O)$ (фуранил),  $-O$ (пиперидинил),  $-C(O)CH_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинила, пиперидинила, метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила, пиридинила, трифторметилпиридинила, пиримидинила и дигидробензо[d]имидазолонила.

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





;  $L_2$  представляет собой связь; и  $R_1, R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_5, R_9, R_{10}, p$  и  $r$  определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых  $R_9$  представляет собой  $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;  $R_{9a}$  представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}, \text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NH}_2, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{оксетанила}, \text{фенила}, \text{пиперазинила}, \text{пиперидинила}$  и  $\text{пирролидинила}$ ; и  $R_{10}$  представляет собой  $\text{H}, -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или циклопропил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых или  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 2  $R_{10a}$ ; и каждый  $R_{10a}$  независимо выбран из  $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{OCH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3, -\text{CH}_2\text{NH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3), -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3), -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2(\text{метилтриазолил}), -\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{фенил}), -\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{морфолинил}), -\text{C}(\text{O})\text{CH}_3, -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3), -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{NH}_2, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3, -\text{C}(\text{O})(\text{фуранил}), -\text{O}(\text{пиперидинил}), -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{диэтилкарбамоилпиперидинил}), \text{метилпиперазинила}, \text{пиперидинила}, \text{метилпиперидинила}, \text{диэтилкарбамоилпиперидинила}, \text{изопропилпиперидинила}, \text{пиридинила}, \text{трифторметилпиридинила}, \text{пиримидинила}$  и  $\text{дигидробензо[d]имидазолонила}$ .

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

или соли, где G представляет собой  или ; L<sub>2</sub> представляет собой связь; и R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, n и p определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R<sub>5</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub> алкил, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; n представляет собой ноль, 1 или 2; и G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R<sub>5</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> алкил или -OCH<sub>3</sub>; и n представляет собой ноль, 1 или 2. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых n представляет собой ноль или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где n представляет собой ноль или 1; p представляет собой ноль, 1, 2 или 3; и G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых n представляет собой ноль или 1; и p представляет собой ноль, 1 или 2. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из 2-(3,4-диметоксифенил)-5-{октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}-3-(пропан-2-ил)-1H-индола (1); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (2); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N,N-диметил-1H-индол-5-карбоксамида (3); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (4); ((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)метанона (5); 2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-N,N-диметилацетамида (6); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамида (7); 1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (8); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (9); 1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида

(10-11); 3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(2-(метиламино)этил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (12); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (13); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (14); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(1-метилпиперидин-4-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (15); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанона (16); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-3-этил-1H-индол-5-карбоксамида (17); (R)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-индол-5-карбоксамида (18); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамида (19); N-циклогептил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамида (20); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (21); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (22); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-((2-(пиперидин-4-ил)тиазол-4-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамида (23); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамида (24); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метанона (25); (R)-1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)пропан-2-она (26); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метанона (27); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанона (28); (R)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанона (29); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанона (30); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метанона (31); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метанона (32); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (33); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперидин-4-карбоксамида (34); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)этан-1-она (35); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона (36); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-фенэтилпиперазин-1-ил)метанона (37); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанона (38); (2-(3,4-

диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-этилпиперазин-1-ил)метанона (39); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанона (40); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метанона (41); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-ил)метанона (42); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(фуран-2-илметил)-1Н-индол-5-карбоксамида (43); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(пиридин-2-илметил)-1Н-индол-5-карбоксамида (44); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-((2-фенилтиазол-4-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоксамида (45); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-индол-5-карбоксамида (46); N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамида (47); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоксамида (48); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоксамида (49); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоксамида (50); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиридин-3-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоксамида (51); N-(4-аминобензил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамида (52); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1Н-индол-5-карбоксамида (53); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)-1Н-индол-5-карбоксамида (54); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1Н-индол-5-карбоксамида (55); [1,4'-бипиперидин]-1'-ил(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)метанона (56); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанона (57); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанона (58); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанона (59); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона (60); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанона (61); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбонил)пиперазин-2-она (62); 1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбонил)пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она (63); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (64); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(пиридин-2-ил)-1,4-diazепан-1-ил)метанона (65); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(индолин-1-ил)метанон (66); N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамида (67); N-(3-амино-3-оксопропил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамида (68); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-

карбоксамид (69); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамидо)метансульфоновой кислоты (70); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-метил-3-(метилсульфонамидо)бутил)-1Н-индол-5-карбоксамид (71); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1Н-индол-5-карбоксамид (72); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-1Н-индол-5-карбоксамид (73); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-этил-N-метил-1Н-индол-5-карбоксамид (74); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-этил-1Н-индол-5-карбоксамид (75); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-этил-N-метил-1Н-индол-5-карбоксамид (76); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N,N-бис(2-метоксиэтил)-1Н-индол-5-карбоксамид (77); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанона гидрохлорида (78); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона (79); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона (80); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона (81); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-N-метилацетамида (82); N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоксамид (83); N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоксамид (84); (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона (85); (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона (86); 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбоксамид (87); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорида (88); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (89); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-N,N-диметилацетамида (90); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоксамид (91); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (92); N-(2-(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-3-изопропил-1Н-индол-5-карбоксамид (93); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N,N-диметил-1Н-индол-5-карбоксамид (94); N-(3-(диметиламино)пропил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбоксамид (95); N-(2-

(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамида (96); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (97); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(4-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)метанона (98); N-бензил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (99); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (100); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (101); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-фенэтил-1H-индол-5-карбоксамида (102); N-(3-аминобензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (103); (4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)метанона (104); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (105); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (106); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона, HCl (107); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (108); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (109); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (110); 2-(диметиламино)-1-(5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (111); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанона, HCl (112); 3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (113); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (114); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (115); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (116); 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамида (117); 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамида (118); 1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанона (119); 2-(диметиламино)-1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-

ил)этан-1-она (120); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанона, HCl (121); (3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (122); 3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (123); (3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (124); 3-(2,2-дифторэтил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-1H-индол-5-карбоксамида (125); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)метанона (126); 3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (127); (3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона (128); N-(2-(диметиламино)этил)-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-метил-1H-индол-5-карбоксамида (129); N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (130); N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (131); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (132); (R)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (133); N-(2-аминоэтил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (134); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (135); 3-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-морфолинопропан-1-она (136); 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она (137); (S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)пропанамида (138); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-метилпропанамида (139); (R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамида (140); (R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)пропанамида (141); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (142); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамида (143); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (144); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-



N-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)пропанамида (145); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (146); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (147); 1-(6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (148); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она (149); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-она (150); 1-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (151); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (152); 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (153); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (154); (S)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (155); 1-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (156); 1-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (157); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (158); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-2-илметил)пропанамида (159); (S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-илметил)пропанамида (160); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамида (161); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (162); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-3-илметил)пропанамида (163); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-4-илметил)пропанамида (164); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамида (165); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-((1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропанамида (166); N-(4-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (167); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (168); N-((1R,2R)-2-

аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (169); N-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (170); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(2-(пиперидин-3-ил)этил)пропанамида (171); N-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (172); N-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (173); N-((3-гидроксихинуклидин-3-ил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (174); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-она (175); 1-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (176); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (177); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пропан-1-она (178); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропан-1-она (179); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)пропан-1-она (180); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-она (181); 1-([2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (182); 1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (183); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пропан-1-она (184); 1-(3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-она (185); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (186); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (187); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пирролидин-3-ил)пропанамида (188); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((S)-пирролидин-3-ил)пропанамида (189); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((S)-пирролидин-3-ил)пропанамида (190); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (191); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (192); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)пропанамида (193); 2-(3-

изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пропанамида (194); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)пропанамида (195); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)пропанамида (196); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она (197); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-она (198); 1-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (199); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (200); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (201); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (202); 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (203); 1-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (204); 1-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (205); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-она (206); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамида (207); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(((R)-пирролидин-3-ил)метил)пропанамида (208); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамида (209); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамида (210); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (211); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(((S)-пирролидин-3-ил)метил)пропанамида (212); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(пиперидин-3-илметил)пропанамида (213); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропанамида (214); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (215); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (216); N-(4-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (217); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (218); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамида (219); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(4-метилпиперазин-1-

карбонил)-1Н-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1Н)-она (220); 2-(5-хлор-1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-циклопропил-3-изопропил-N-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоксамида (221) и 2-(5-хлор-1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-изопропил-N-метил-1Н-индол-5-карбоксамида (222).

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации отмеченных аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения. 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 изобретении выражение «соединения и/или их соли» относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли соединений или их комбинации. Например, соединения формулы (I) и/или их соли включают в себя соединение формулы (I); два соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или несколько солей соединения формулы (I); и две или несколько солей соединения формулы (I).

Если не отмечено иное, полагали, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит атомы водорода, которых достаточно 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 -CN.

Термин «амино» относится к группе -NH<sub>2</sub>.

Термин «оксо» относится к группе =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, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-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, «C<sub>1-4</sub> алкил» означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с одним-четырьмя атомами углерода.

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 «C<sub>1-4</sub> фторалкил» включает в себя C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

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 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> 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 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и C<sub>1-4</sub> 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 -CHFCH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)OH и C<sub>1-4</sub> 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, циклопентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа «С», то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, «C<sub>3-6</sub> 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 (-OCH<sub>3</sub>). Например, «C<sub>1-3</sub> алкокси» означает алкоксигруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

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 образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не отмечено иное, подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает в себя ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы (I) содержит как основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т. е., не токсичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые металлические и аминовые соли, в которых катион не вносит существенного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в течение получения, и, таким образом, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, такой, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Приводимые в качестве примера кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (такие, которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромидом водорода), гидройодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие, которые образованы с серной кислотой), сульфонаты (такие, которые

упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т. п.

Приводимые в качестве примера основные соли включают в себя аммонийные соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такие как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы средствами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают в себя соли моногидрохлорида, гидросульфата, метансульфоната, фосфата или нитрата.

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

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 отдельные 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:

а) *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  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . 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.

Соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое лечили, которые могут зависеть от необходимости сайт-специфического лечения или количестве доставляемого соединения формулы (I).

Также настоящее изобретение охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли; 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 кросповидон. 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) и/или его по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли 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 арабийская 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) и/или его по меньшей мере одной соли 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) и/или его по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли 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) и/или его по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли 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-парагидроксibenзоат; 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) и/или его по меньшей мере одной

фармацевтически приемлемой соли 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) и/или его по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли 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) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, 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) и/или по меньшей мере одна их фармацевтически приемлемая соль также, например, может быть доставлена внутривенно, подкожно и/или внутримышечно при помощи любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. 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, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или 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, полиэтокселированное 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 гидроксилалкилциклодекстрины, 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 дозирования 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 дозирования 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, арабийской 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/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, 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.

### **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 тиреодит, 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, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагра, травматический артрит, коревая краснуха, острый синовит, заболевание, связанное с  $\beta$ -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, АРС 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- $\alpha$ , такие как тенитап, 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, внутрибрюшинно, 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 кросповидон. 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-парагидроксibenзоат; 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 соевым 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, полиэтиоксилированное 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 гидроксилалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солубилизированные 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 (c) 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 (c) 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).

Соединения формулы (I) могут быть получены при ссылке на способы, иллюстрированные в следующих схемах. Как показано в настоящем описании, конечный продукт представляет собой соединение, характеризующееся той же структурной формулой, что и соединение формулы (I). Будет понятно, что любое соединение формулы (I) может быть получено схемами путем подходящего выбора реагентов с соответствующим замещением. Растворители, значения температуры, давление и другие реакционные

условия могут быть легко выбраны специалистом настоящей области техники. Исходные вещества являются коммерчески доступными или легко получены специалистом настоящей области техники. Составляющие соединений определены в настоящем разделе или в любом другом месте настоящего описания.

### 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
безвод.	безводный
вод.	водный
Bn	бензил
Вос-ангидрид	ди-трет-бутилдикарбонат
Bu	бутил
Вос	трет-бутоксикарбонил
об. кол.	объемов колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et	этил



Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
H или H <sub>2</sub>	водород
ч, ч. или час.	час(ы)
hex	гексан
i	изо
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LiAlH <sub>4</sub>	литийалюминийгидрид
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
MГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
МС	масс-спектрометрия
n или N	нормальный
NBS	n-бромсукцинимид
NCS	n-хлорсукцинимид
нм	нанометр
nM	наномолярный
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
Pd/C	палладий на углероде
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph	фенил
Pr	пропил
PSI	фунтов на квадратный дюйм
Вр. удерж.	время удерживания
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
TEA	триэтиламин

TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Tr	Тритил: Трифенилметил
Ts	Тозил: <i>n</i> -толуолсульфонил

XPhos Предкатализатор G2 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

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 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50 °С; 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 °С; 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<sup>+</sup>).

Методика В1: L2 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%-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<sup>+</sup>).

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 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония. Температура: 50°С; 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 °С; 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 VEN 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-2,7 мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 мМ NH<sub>4</sub>COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, Элюция = 1 мл/мин.

(В): Waters Acquity VEN 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-2,7 мкм) 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, 2,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 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, 2,7 мкм; 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: Acentis Express C18 (50 x 2,1 мм) 1,7 мкм, Acentis C8 NH<sub>4</sub>COOH 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, 3,5 мкм; 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<sup>+</sup>).

(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<sup>+</sup>).

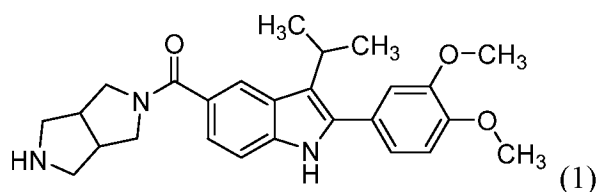
(M): Kinetex SBC18 (4,6 x 50 мм) 5 микрон; Растворитель А: 10 mM формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02); Подвижная фаза В: 10 mM формиата аммония в воде: ацетонитрил (02:98); Температура: 50 °С; Градиент: 30-100% В (0-4 мин), 100% В (4-4,6 мин), 100-30% В (4,6-4,7 мин), 30% В (4,7-5,0 мин); Скорость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

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

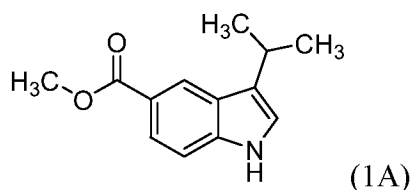
(O) Waters Acquity SDS Колонка ВЕН C18 (2,1 x 50 мм) 1,7 мкм. Фаза А: буфер в воде; Подв. фаза В: буфер в ACN, Градиент: 20-98% В (0-1,25 минут); 98% В (1,25-1,70 минут); 98%-2% В (1,70-1,75 минут); Элюция = 0,8 мл/мин.

### Пример 1

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

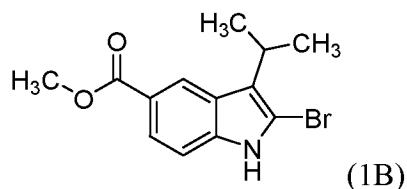


Промежуточное соединение 1А: Метил-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат



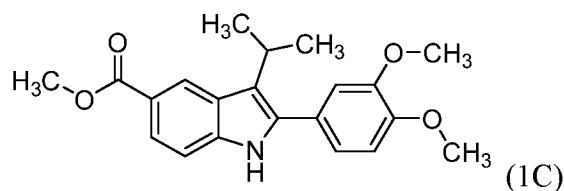
К раствору 5-бром-3-изопропил-1H-индола (4,00 г, 16,80 ммоль) в MeOH (80,00 мл) и DMF (80,00 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,754 г, 1,119 ммоль) и DPPF (2,79 г, 5,04 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и TEA (7,02 мл, 50,4 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при 100 °С с 5 кг давлением в присутствии газообразного СО в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали и 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 колоночной хроматографии с использованием 120 г колонки с силикагелем. Соединение элюировали 35% этилацетата в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (3,42 г, 15,74 ммоль, 94 % выход) в виде масла. Время удерживания при ЖХМС 0,96 мин [G]. МС *m/z*: 218,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1В: Метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат



К раствору метил-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,790 г, 2,69 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли NBS (0,479 г, 2,69 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 20 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% EtOAc в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,582 г, 1,965 ммоль, 73,0 % выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,05 мин [G]. МС *m/z*: 298 [M+2]+H<sup>+</sup>.

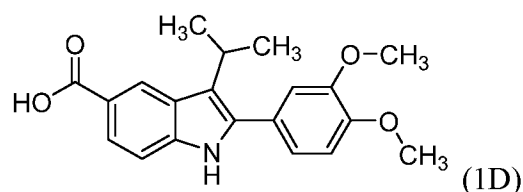
Промежуточное соединение 1C: Метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат



Раствор метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,570 г, 1,925 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (0,736 г, 4,04 ммоль) и карбоната цезия (1,881 г, 5,77 ммоль) в диоксане (12,00 мл) и воде (3,00 мл) дегазировали в течение 30 мин. Затем Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,222 г, 0,192 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии, с использованием 24г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% EtOAc в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,520 г, 1,471

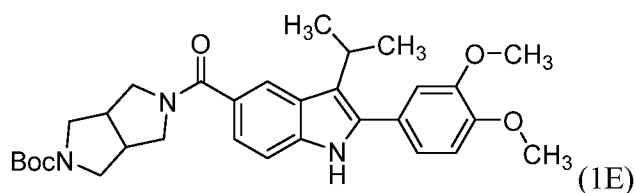
ммоль, 76 % выход) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,13 мин [G]. МС  $m/z$ : 354 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1D: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты



К раствору метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,325 г, 0,920 ммоль) в смеси растворителей THF (8,00 мл), MeOH (4,00 мл) и воды (2,000 мл) добавляли гидроксид лития (0,110 г, 4,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала о наличии исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали и остаток/твердого вещества добавляли к воде (20 мл), промывали EtOAc (1 X 20 мл), затем водную смесь доводили до кислых значений pH 1,5 н HCl, твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,210 г, 0,619 ммоль, 67 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,97 мин [G]. МС  $m/z$ : 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1E: трет-бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,095 г, 0,280 ммоль) в DCM (2,00 мл) и DMF (2,00 мл) добавляли трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,059 г, 0,280 ммоль) и EDC (0,080 г, 0,420 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 мл), объединенные органические экстракты промывали водой

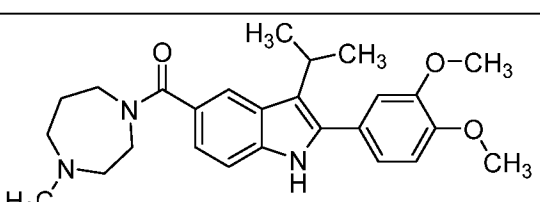
(10 мл), насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 12 г колонки с силикагелем, соединение элюировали чистым этилацетатом, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,101 г, 0,189 ммоль, 67 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,12 мин [G]. МС  $m/z$ : 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 1:

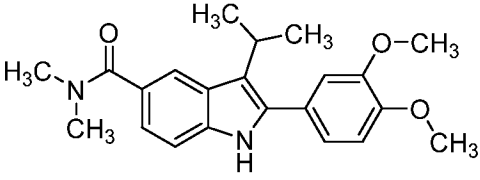
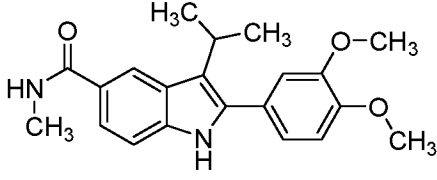
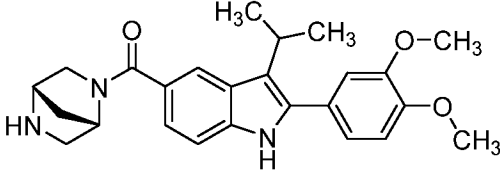
К раствору трет-бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,190 г, 0,356 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 X 5 мл) с получением (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) метанонгидрохлорида (0,161 г, 0,343 ммоль, 96 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,82 мин [G]. МС  $m/z$ : 434,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 11,24 (s, 1 H), 9,22 (bs, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,32 (dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, 1 H), 7,26 (dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, 1 H), 7,15-7,03 (m, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78-3,72 (m, 3 H), 3,65-3,51 (m, 2 H), 3,48-3,27 (m, 3 H), 3,14-2,98 (m, 3 H), 1,45-1,42 (m, 6 H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 1 получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 1.

ТАБЛИЦА 1

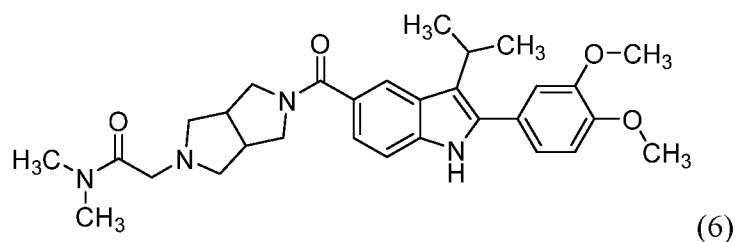
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
2		435,57	436	1,398	Е



3		366,46	367	1,633	F
4		352,43	353	1,478	F
5		419,53	420	1,26	E

### Пример 6

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



К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорида (0,040 г, 0,085 ммоль) в THF (2,00 мл) и DMF (1,00 мл) добавляли TEA (0,036 мл, 0,255 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,016 г, 0,128 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D2. Содержащие соединение фракции объединяли и упаривали досуха с использованием Genevac с получением 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамида (0,032 г, 0,059 ммоль, 69 % выход) в виде

бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,10 мин [Н], МС  $m/z$ : 519,2 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  м.д. 7,91 (s, 1 H), 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, 1 H), 7,12-7,04 (m, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,88-3,82 (m, 3 H), 3,38-3,36 (m, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 2,98 – 2,93 (m, 5 H), 2,86 – 2,42 (m, 5 H), 1,45-1,42 (m, 6 H).

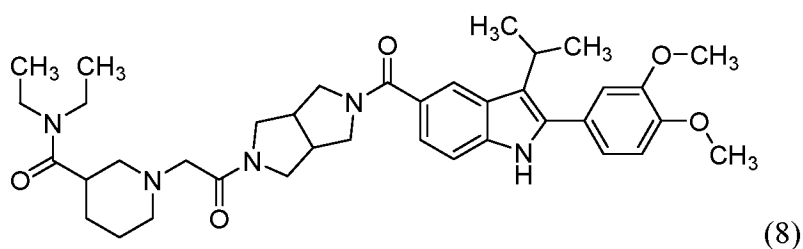
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 2 получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 6

ТАБЛИЦА 2

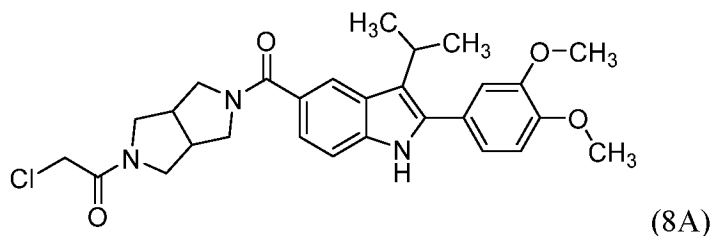
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС $\text{MН}^+$	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
7		504,63	505,4	1,461	Е

Пример 8

1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1Н-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид



Промежуточное соединение 8А: 2-хлор-1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-пропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)этанон



К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-пропил-1Н-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанонгидрохлорида (0,160 г, 0,340 ммоль) в THF (5,00 мл) (соединение растворялось не полностью) добавляли DIPEA (0,178 мл, 1,021 ммоль) при 0

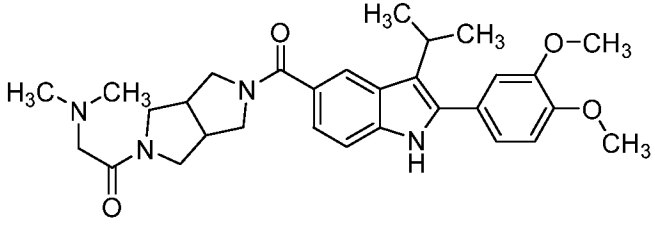
°C (соединение растворялось не полностью). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем хлорацетилхлорид (0,030 мл, 0,374 ммоль) добавляли при той же температуре. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 12 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и наличие 12% исходного вещества. Дополнительное количество хлорацетилхлорида (0,2 экв.) добавляли и реакции позволяли протекать в течение еще 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 20 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением 2-хлор-1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)этанона (0,168 г, 0,329 ммоль, 97 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,08 мин [G]. МС *m/z*: 510,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8:

К раствору 2-хлор-1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (0,100 г, 0,196 ммоль) в THF (2,00 мл) добавляли ТЕА (0,082 мл, 0,588 ммоль) и N,N-диэтилнпекотамид (0,055 мл, 0,294 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч и концентрировали с получением неочищенного соединения. Навеску неочищенного вещества очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием методики D2, содержащую продукт фракцию собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением 1-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида, TFA (0,072 г, 0,089 ммоль, 45 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,08 мин [G]. МС *m/z*: 658,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,21 (s, 1 H), 9,69-9,46 (br m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,38-7,31 (m, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,15-7,04 (m, 3 H), 4,29-2,88 (m, 28 H), 1,92-1,78 (m, 4 H), 1,42-1,40 (m, 6 H), 1,17-1,11 (m, 3 H), 1,09-0,93 (m, 3 H).

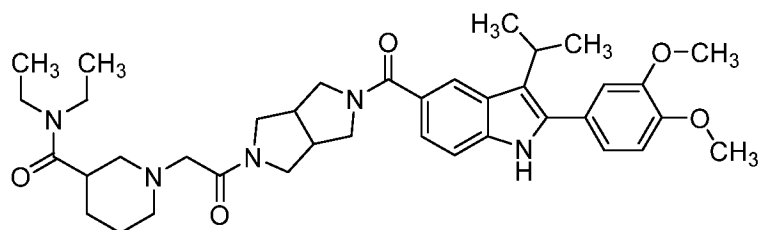
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 8.

### ТАБЛИЦА 3

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
9		518,66	519,4	1,126	F

### Примеры 10 И 11

1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид.



(10-11)

Рацемическую смесь согласно примеру 8 разделяли с получением двух отдельных энантиомеров. Хиральная ВЭЖХ с использованием колонки: Chiralpak IA (250 X 4,6) мм, 5 микрон, Время элюции: 25 мин, Скорость элюции: 0,7 мл/мин, подвижная фаза: 0,2 % DEA н-гексан:этанол:50:50, длина волны: 220 рацемический. После преп очистки, энантиомеры собирали отдельно, концентрировали и лиофилизировали с получением 1-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (0,022 г, 0,032 ммоль, 34,0 % выход) (Пик-1, Хиральная ВЭЖХ вр. удерж.-10,456) в виде белого твердого вещества и 1-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (0,026 г, 0,039 ммоль, 42 % выход) (Пик-2, Хиральная ВЭЖХ вр. удерж.-12,331) в виде белого твердого вещества.

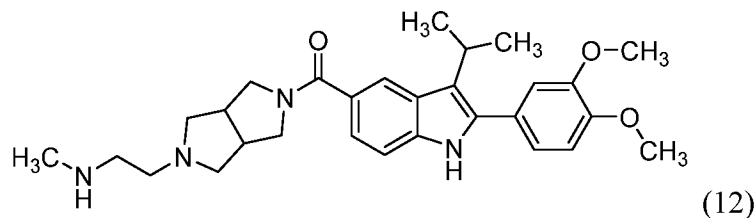
Пример 10: Энантиомер 1: Время удерживания при ЖХМС 1,861 мин [H], МС  $m/z$ : 658,4 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (s, 1 H), 9,69-9,46 (br m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,38-7,31 (m, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,15-7,04 (m, 3 H), 4,29-2,88 (m, 28 H), 1,92-1,78 (m, 4 H), 1,42-1,40 (m, 6 H), 1,17-1,11 (m, 3 H), 1,09-0,93 (m, 3 H).

Пример 11: Энантиомер 2: Время удерживания при ЖХМС 1,853 мин [H], МС  $m/z$ : 658,4 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,21 (s, 1 H), 9,69-9,46 (br m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,38-

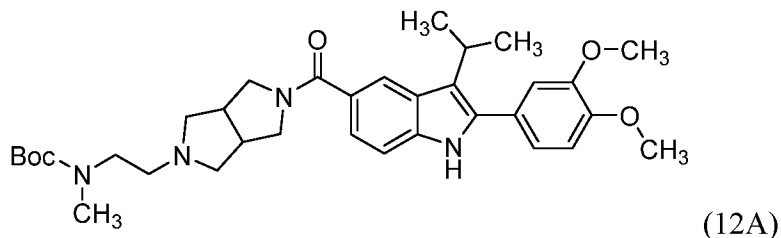
7,31 (m, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,15-7,04 (m, 3 H), 4,29-2,88 (m, 28 H), 1,92-1,78 (m, 4 H), 1,42-1,40 (m, 6 H), 1,17-1,11 (m, 3 H), 1,09-0,93 (m, 3 H).

### Пример 12

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(2-(метиламино)этил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон



Промежуточное соединение 12A: трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этил)(метил)карбамат



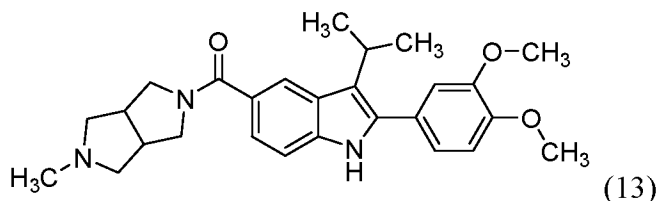
К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорида (0,050 г, 0,106 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли N-Вос-(метиламино)ацетальдегид (0,028 г, 0,160 ммоль) и TEA (0,030 мл, 0,213 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли уксусную кислоту (0,20 мл, 3,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Вновь реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли боргидрид натрия (0,012 г, 0,319 ммоль). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (5 мл). Метанол удаляли из смеси с использованием роторного испарителя, остаток экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этил)(метил)карбамата в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин [H], MS *m/z*: 591,4 (M+H).

### Пример 12:

К раствору трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этил)(метил)карбамата (0,063 г, 0,106 ммоль) в DCM (2,00 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную 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-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(2-(метиламино)этил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (0,014 г, 0,028 ммоль, 26 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,90 мин [E], MS  $m/z$ : 491,2 (M+H): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,20 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,12-7,04 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,76-3,74 (m, 2 H), 3,55-3,42 (m, 3 H), 2,86 -2,74 (m, 4 H), 2,66-2,52 (m, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,48-2,40 (m, 3 H), 1,43 (d, J = 12,4 Hz, 6 H).

### Пример 13

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон

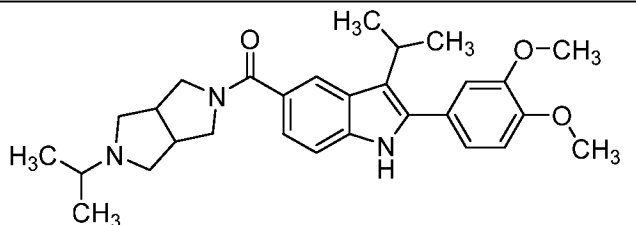
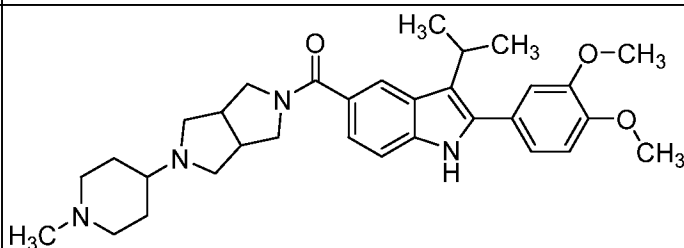


К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорида (0,044 г, 0,094 ммоль) в MeOH (3,00 мл) добавляли формальдегид в воде (0,1 мл, 1,271 ммоль) и уксусную кислоту (0,016 мл, 0,281 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Вновь реакционную смесь охлаждали до 0 °С и боргидрид натрия (10,63 мг, 0,281 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (5 мл). Метанол удаляли из реакционной смеси с использованием роторного испарителя, остаток экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты

промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (0,027 г, 0,058 ммоль, 62 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,966 мин [E], МС *m/z*: 448,2 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 7,93 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,11-7,06 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,89-3,81 (m, 2 H), 3,80-3,72 (m, 2 H), 3,48-3,37 (m, 1 H), 3,09-2,95 (m, 4 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

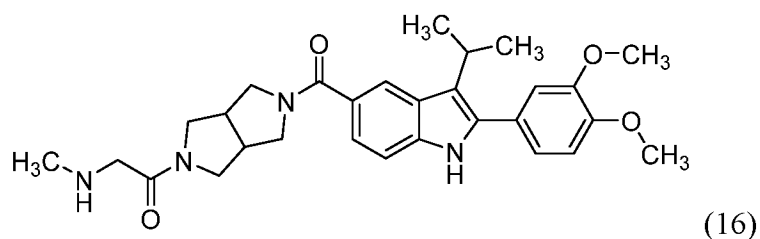
Соединения согласно примерам, указанным в таблице 4 получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 13.

ТАБЛИЦА 4

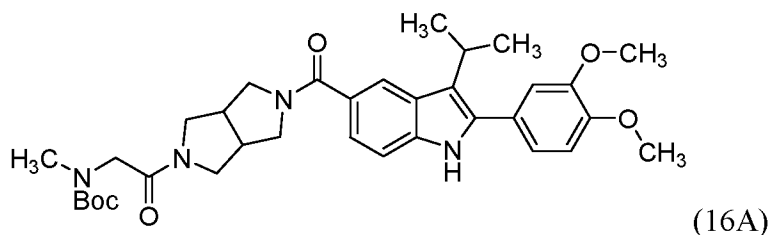
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
14		475,63	476,4	6,564	I
15		530,71	531	1,356	E

Пример 16

1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанон



Промежуточное соединение 16А: трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанонгидрохлорида (0,030 г, 0,064 ммоль) в DMF (3,00 мл) добавляли ТЕА (0,027 мл, 0,191 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусную кислоту (0,018 г, 0,096 ммоль), и НАТУ (0,049 г, 0,128 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-оксоэтил) (метил)карбамата в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,92 мин [G]. МС *m/z*: 505,8 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

Пример 16:

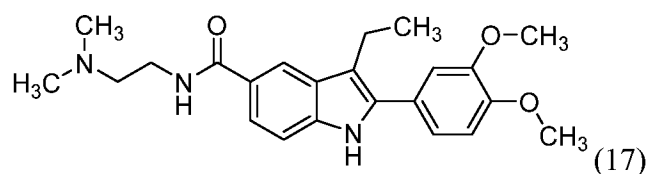
К раствору трет-бутил-(2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,039 г, 0,064 ммоль) в DCM (2,00 мл) добавляли TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС в соответствии с методикой D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-



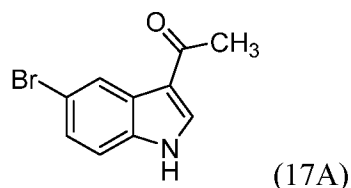
изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанона, TFA (0,015 г, 0,024 ммоль, 38 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,148 мин [E]. МС  $m/z$ : 505,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,20 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,11-7,04 (m, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,80-3,75 (m, 2 H) 3,66-3,58 (m, 2 H), 3,46-3,31 (m, 4 H), 3,27-3,22 (m, 2 H), 3,02-2,97 (m, 1 H), 2,91-2,83 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 8,8 Hz, 6 H).

#### Пример 17

2-(3,4-диметоксифенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид

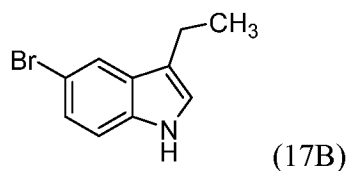


**Промежуточное соединение 17А:** 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанон



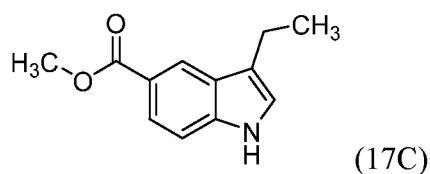
К раствору 5-бром-1H-индола (1 г, 5,10 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,725 мл, 10,20 ммоль) при 0 °С с последующим добавлением хлорид олова(IV) (10,20 мл, 10,20 ммоль) по каплям. Температуру реакционной смеси поднимали до температуры окружающей среды и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. ЖХ/МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили ледяной водой. Желтое твердое вещество выпадало в осадок, и его собирали путем фильтрования. Твердые вещества реакционной смеси сушили воздухом методом вакуумного фильтрования. Остаток промывали водой и сушили в вакууме в течение 12 ч. Высушенные твердые вещества далее растирали с сухим толуолом и собирали с получением 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона (1 г, 82 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,13 мин [D]. МС  $m/z$ : 237 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12,11 (br. s., 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,33-8,29 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,38-7,30 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 17В:** 5-бром-3-этил-1H-индол



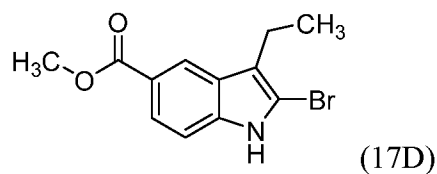
К раствору 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона (3 г, 12,60 ммоль) в THF (30 мл) добавляли ЛАН (6,30 мл, 12,60 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до 55 °С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. ЖХ/МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию медленно гасили ледяной водой. Белый остаток выпадал в осадок. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Органический слой концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на 24 г колонки с силикагелем с использованием петролейного эфира:этилацетата в качестве элюента (8:2). Фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-3-этил-1H-индола (1,8 г, 64 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,35 мин [D]. МС  $m/z$ : 224 (M+H).

Промежуточное соединение 17C: Метил-3-этил-1H-индол-5-карбоксилат



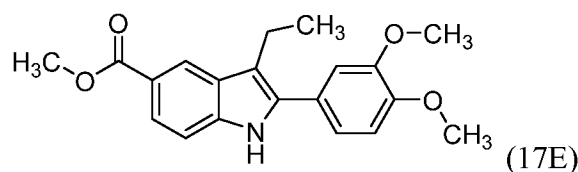
К раствору 5-бром-3-этил-1H-индола (2 г, 8,92 ммоль) в метаноле (20 мл) и DMSO (20 мл) добавляли DPPF (0,990 г, 1,785 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,200 г, 0,892 ммоль). Раствор дегазировали в течение 10 мин с использованием аргона. Реакционную массу насыщали газообразным CO, с последующим добавлением TEA (3,11 мл, 22,31 ммоль). Реакционную массу затем нагревали до 80 °С в присутствии CO в течение 12 ч. ЖХ/МС свидетельствовала об образовании продукта. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали водой, с последующим насыщенным соевым раствором, органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного сложного эфира, который далее очищали методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем. Соединение элюировали петролейным эфиром: этилацетатом (6:4), фракции собирали и концентрировали до метил-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,75 г, 41 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,21 мин [D]. МС  $m/z$ : 204,2 (M+H).

Промежуточное соединение 17D: Метил-2-бром-3-этил-1H-индол-5-карбоксилат



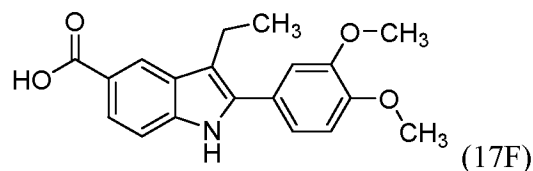
К раствору метил-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,75 г, 3,69 ммоль) в DCE (40 мл) добавляли NBS (0,657 г, 3,69 ммоль) в DCE (40 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. ЖХ/МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили 5 мл раствора сульфита натрия. Летучие вещества удаляли. Остаток переносили в DCM (15 мл), фильтровали и загружали на 40 г колонку с силикагелем, которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном. Фракции собирали и концентрировали с получением метил-2-бром-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,56 г, 53 % выход) в виде белой пены. Время удерживания при ЖХМС 2,36 мин [D]. МС  $m/z$ : 282 (M+H).

Промежуточное соединение 17E: Метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксилат



Метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксилат (0,45 г, 83 % выход) получали сходным образом с описанным для получения промежуточного соединения 1C, с использованием метил-2-бром-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (560 мг, 1,985 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,1 мин [D]. МС  $m/z$ : 340,2 (M+H).

Промежуточное соединение 17F: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоновая кислота



Карбоксилат 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,35 г, 81 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1D, с использованием метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,45 г, 1,326 ммоль) в качестве исходного промежуточного

соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,1 мин [D]. МС  $m/z$ : 326,2 (M+H).

Пример 17:

В сосуд, содержащий 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (10 мг, 0,031 ммоль), HATU (14,02 мг, 0,037 ммоль) и соответствующий амин (0,037 ммоль), добавляли DMF (0,5 мл) и DIPEA (0,016 мл, 0,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Навески 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-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (6,1 мг, 0,015 ммоль, 50 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,037 мин [E]. МС  $m/z$ : 396,2 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11,25 (s, 1 H), 8,25 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,63 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,20-7,10 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,42-3,36 (m, 2 H), 2,92 – 2,86 (m, 2 H), 2,46 – 2,42 (m, 2 H), 2,21 (s, 6 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 5, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 17.

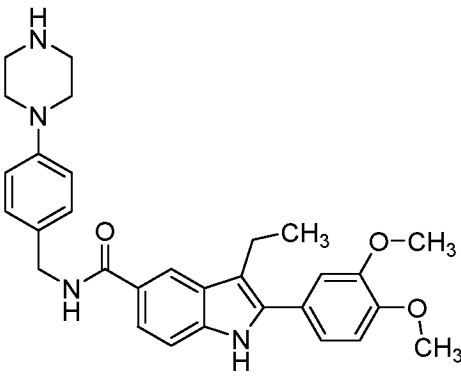
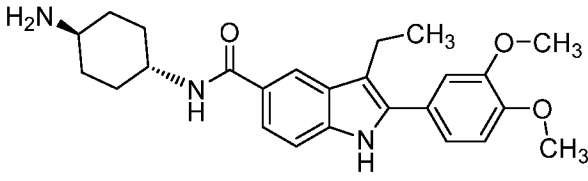
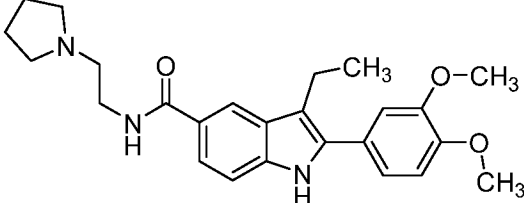
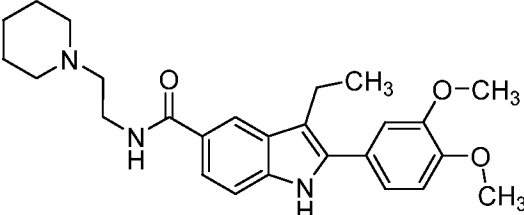
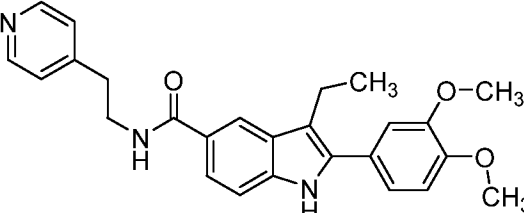
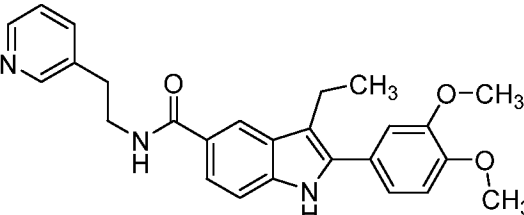
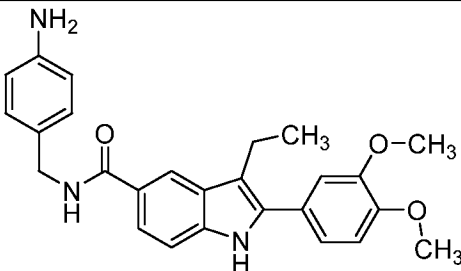
ТАБЛИЦА 5

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
18		428,5	429	1,48	E
19		449,6	450,2	1,054	E
20		420,55	421,2	3,012	E

21		446,51	447	1,42	E
22		429,52	430,2	2,463	E
23		518,68	519,4	1,201	E
24		443,55	444	1,58	E
25		490,65	491,2	1,133	E
26		435,52	436,2	2,181	E
27		422,53	423,2	2,642	E
28		408,5	409,2	2,369	E

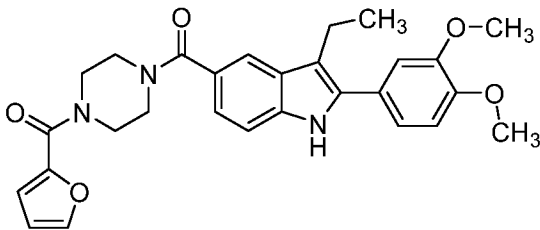
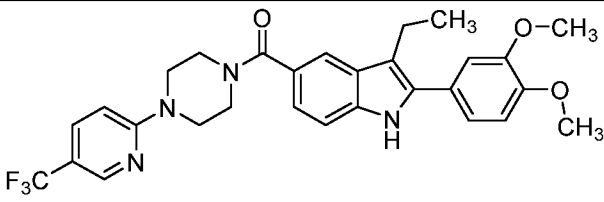
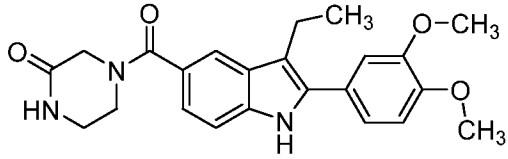
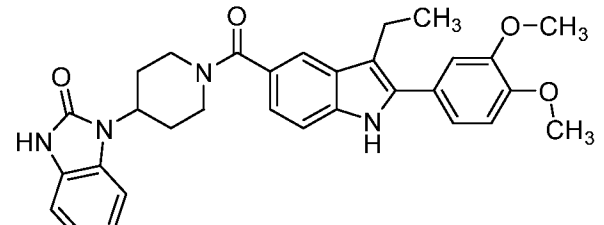
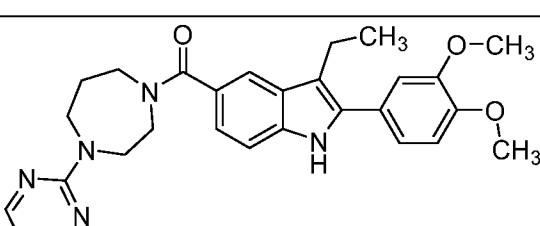
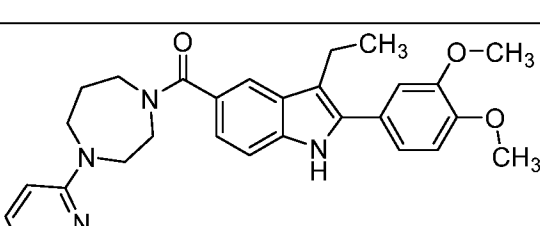
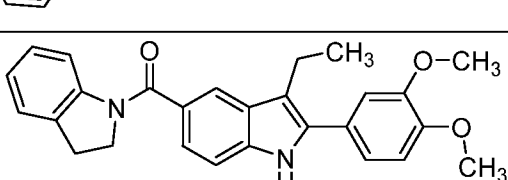
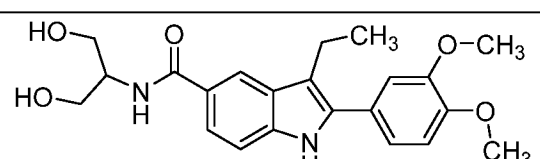
29		421,54	422,3	1,373	E
30		421,54	422,3	1,374	E
31		435,57	436,2	1,077	E
32		420,55	421,3	2,070	E
33		491,63	492,2	2,578	E
34		435,52	436,2	2,124	E
35		449,55	450,2	2,229	E
36		490,65	491,2	2,181	E
37		497,64	498,2	2,924	E

38		435,57	436,2	1,499	E
39		421,54	422,3	1,493	E
40		437,54	438,2	2,130	E
41		451,57	452,3	1,481	E
42		506,65	507,4	1,353	E
43		404,47	405,3	1,681	E
44		415,49	416,2	2,416	E
45		497,61	498,2	2,940	E

46		498,63	499,4	1,262	E
47		421,54	422,2	0,997	E
48		421,54	422,2	1,054	E
49		435,57	436,2	1,203	E
50		429,52	430	1,366	E
51		429,52	430	1,383	E
52		429,52	430,3	1,505	E



53		449,6	450,4	1,238	E
54		435,57	436,2	1,086	E
55		464,61	465,2	1,088	E
56		475,63	476,2	1,204	E
57		471,56	472	1,642	E
58		471,56	472	1,508	E
59		470,57	471	1,711	E

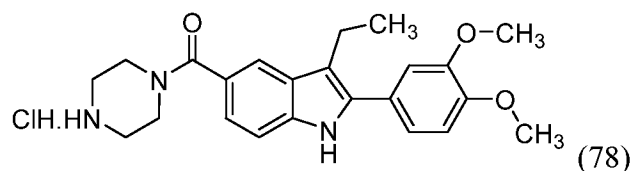
60		487,56	488,3	1,538	E
61		538,57	539,2	3,103	E
62		407,47	408,2	2,091	E
63		524,62	525,2	2,511	E
64		485,59	486,3	1,703	E
65		484,6	485,3	1,792	E
66		426,52	427,3	2,057	E
67		398,46	399,2	2,070	E

68		395,46	396	1,092	E
69		368,43	369,3	1,213	E
70		418,46	417	1,905	E
71		487,62	488	1,51	E
72		410,51	411,3	1,570	E
73		423,56	424,2	1,263	E
74		423,56	424,2	1,092	E
75		409,53	410,2	2,040	E

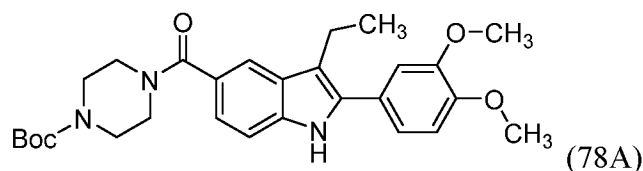
76		409,53	410,2	1,173	E
77		440,54	441,2	2,539	E

### Пример 78

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанонгидрохлорид



Промежуточное соединение 78А: трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил) пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (0,025 г, 0,048 ммоль, 95 % выход) получали в соответствии с методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1Е с использованием 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,03 г, 0,092 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,021 г, 0,111 ммоль) в качестве исходного вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,1 мин [G]. МС  $m/z$ : 494 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 78:

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанонгидрохлорид (0,035 г, 99 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, с использованием трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,081 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,1 мин [G]. МС  $m/z$ : 430

[M+H]<sup>+</sup>; (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 11,25 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 4H), 3,84 (d, J = 12,80 Hz, 6H), 3,51-3,75 (m, 4H), 2,85-2,87 (m, 4H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,60-2,62 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 5H), 1,80 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 1,35-1,39 (m, 3H), 0,99 (d, J = 5,60 Hz, 6H).

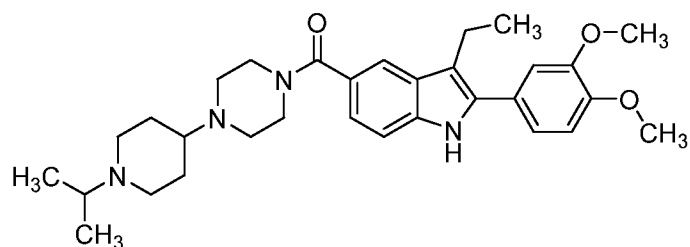
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 6, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78.

ТАБЛИЦА 6

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
79		419,53	420	1,02	Е

Пример 80

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил) метанон



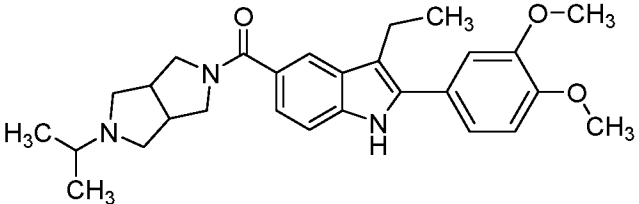
(80)

К раствору (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (35 мг, 0,089 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 1-изопропилпиперидин-4-он (12,56 мг, 0,089 ммоль), ТЕА (0,031 мл, 0,222 ммоль) и уксусную кислоту (5,09 мкл, 0,089 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем триацетоксиборгидрид натрия (18,85 мг, 0,089 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение еще 12 ч. Неочищенное вещество ЖХ/МС свидетельствовала об образовании продукта. Реакционную массу разбавляли этилацетатом, промывали водой, с последующим насыщенным солевым раствором. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС с использованием методики D2,

содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил) пиперазин-1-ил)метанона (0,0027 г, 5,15 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,72 мин [E], МС  $m/z$ : 519,2 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11,25 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 4H), 3,86 (d,  $J = 7,20$  Hz, 6H), 3,77-3,81 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 4H), 2,51-2,64 (m, 4H), 2,49 (d,  $J = 1,60$  Hz, 3H), 1,26 (d,  $J = 7,60$  Hz, 6H), 0,99-1,13 (m, 6H).

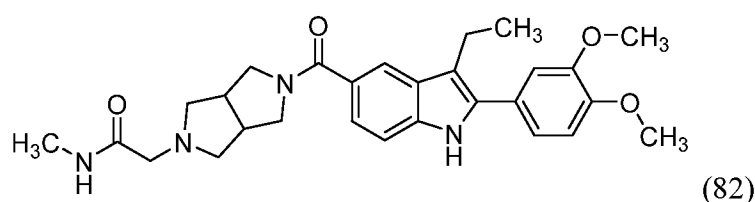
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 7, получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 80.

ТАБЛИЦА 7

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС $\text{MН}^+$	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
81		461,61	462	1,28	Е

Пример 82

2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5- карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид

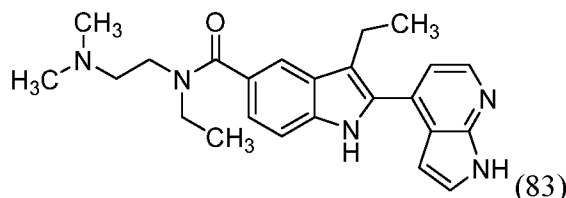


2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5- карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид (0,006 г, 25,4 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 6, с использованием (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) метанона (20 мг, 0,048 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,02 мин [E], МС  $m/z$ : 491 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11,25 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 3,86 (d,  $J = 7,20$  Hz, 6H), 3,77-3,81 (m, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 2H), 2,49 (d,  $J =$

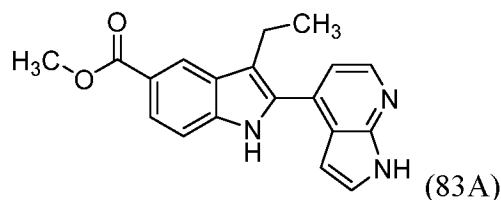
1,60 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

### Пример 83

N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид

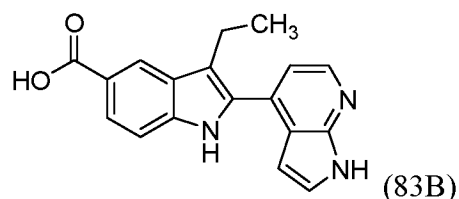


Промежуточное соединение 83А: Метил-3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат



Метил-3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат (0,18 г, 79 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1С, с использованием метил-2-бром-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,2 г, 0,709 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,34 мин [D]. МС  $m/z$ : 320,2 (M+H).

Промежуточное соединение 83В: 3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота



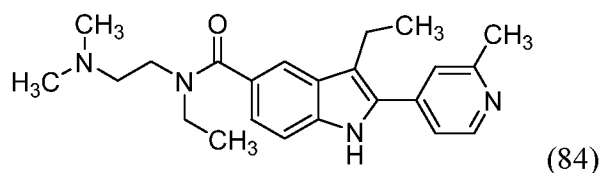
3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту (0,12 г, 60 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1D, с использованием метил-3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (0,18 г, 0,564 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,61 мин [D]. МС  $m/z$ : 306,2 (M+H).

Пример 83:

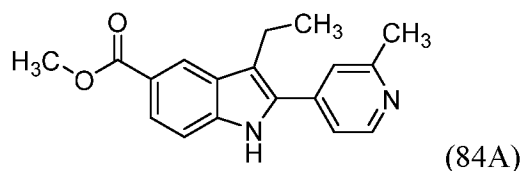
N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (0,006 г, 0,048 ммоль, 30 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 17, с использованием 3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,049 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,06 мин [G]. МС  $m/z$ : 404 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,83 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 1,13 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,28 (t, J=7,50 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,65-2,69 (m, 1 H) 2,95 (q, J=7,53 Hz, 2 H).

Пример 84

N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид

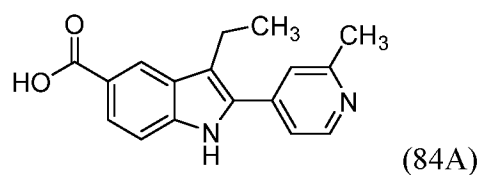


Промежуточное соединение 84А: метил-3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат



Метил-3-этил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат (0,12 г, 62 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1С, с использованием метил-2-бром-3-этил-1H-индол-5-карбоксилата (0,15 г, 0,532 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 2,38 мин [D]. МС  $m/z$ : 295,2 (M+H).

Промежуточное соединение 84В: 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота



3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту (0,1 г, 62 % выход)



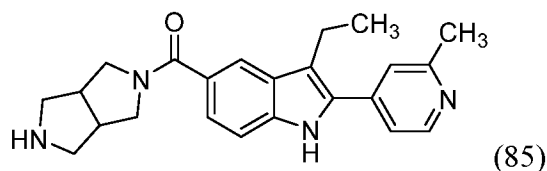
получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 1D, с использованием метил-3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (0,15 г, 0,510 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,61 мин [D]. МС  $m/z$ : 281,2 (M+H).

Пример 84:

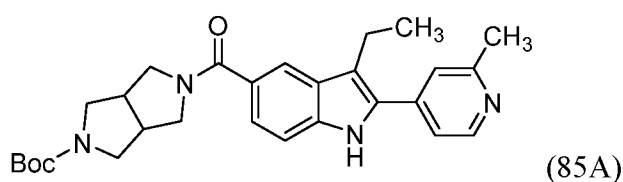
К раствору 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (15 мг, 0,054 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N1-этил-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин (12,44 мг, 0,107 ммоль), DIPEA (0,028 мл, 0,161 ммоль) и HATU (30,5 мг, 0,080 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта. Реакцию гасили водой (5 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок из реакционной смеси. Твердые вещества отфильтровывали и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (0,006 г, 0,007 ммоль, 35 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,78 мин [E]. МС  $m/z$ : 379 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 11,56 (s, 1 H), 8,56 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 2,95 (q, *J*=7,53 Hz, 2 H), 2,65-2,69 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 1,28 (t, *J*=7,50 Hz, 3 H), 1,13 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H).

Пример 85

(3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон



Промежуточное соединение 85A: трет-бутил-5-(3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



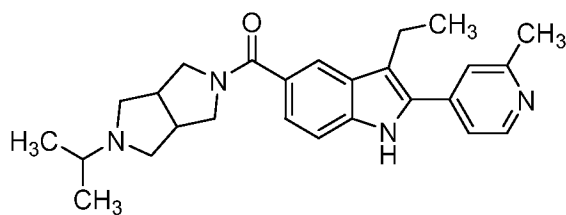
трет-Бутил-5-(3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил)  
гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 84, с использованием 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,1 г, 62 % выход) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,91 мин [E]. МС  $m/z$ : 476 (M+H).

Пример 85:

(3-Этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанон (0,003 г, 11 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, с использованием трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,081 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,54 мин [G]. МС  $m/z$ : 375 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 8,55 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,40 Hz, 1H), 7,40 -7,42 (m, 2H), 7,30 (q, J = 1,60 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,87-3,99 (m, 3H), 3,10-3,28 (m, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,49 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

Пример 86

(3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)(5-  
изопропилгексагидропирроло[3,4с]пиррол-2(1Н)-ил)метанон



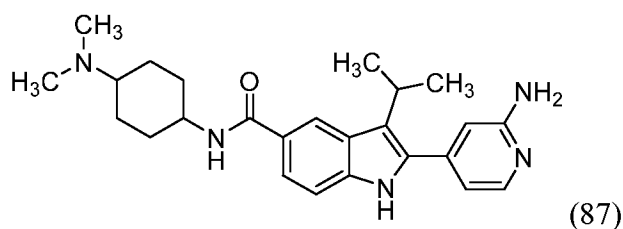
(86)

К раствору (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанонгидрохлорида (20 мг, 0,049 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли пропан-2-он (7,07 мг, 0,122 ммоль), изопропоксид титана(IV) (0,036 мл, 0,122 ммоль), и ТЕА (0,014 мл, 0,097 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную массу охлаждали до температуры окружающей среды, с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (7,65 мг, 0,122 ммоль) и далее перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом

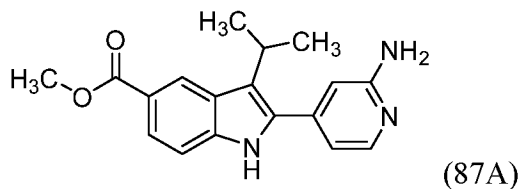
препаративной ЖХМС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (0,007 г, 33% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,93 мин [G]. МС  $m/z$ : 417 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8,55 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,40 Hz, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,30 (q, J = 1,60 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,87-3,99 (m, 3H), 3,10-3,28 (m, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,49 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,20 Hz, 6H).

### Пример 87

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамида

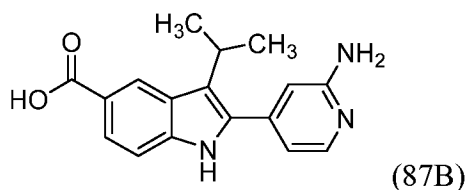


Промежуточное соединение 87А: Метил-2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат



Метил-2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат (350 мг, 67 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1С, с использованием метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (500 мг, 1,688 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,25 мин [D]. МС  $m/z$ : 310,2 (M+H).

Промежуточное соединение 87В: 2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновая кислота



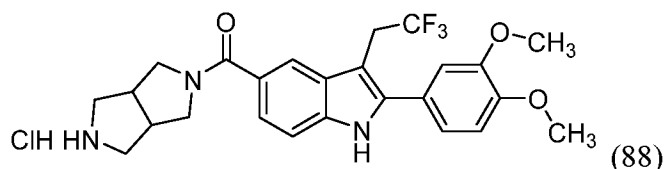
2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (250 мг, 0,846 ммоль, 82 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1D, с использованием метил-2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (320 мг, 1,034 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,61 мин [D]. МС  $m/z$ : 296,3 (M+H).

Пример 87:

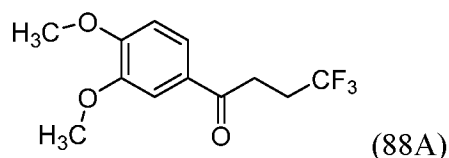
2-(2-Аминопиридин-4-ил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамид (4,7 мг, 0,011 ммоль, 11% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 17, с использованием 2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,102 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,84 мин [G]. МС  $m/z$ : 420 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J=8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,66-6,55 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 2,81 (d,  $J=11,0$  Hz, 2H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,45 (d,  $J=7,0$  Hz, 4H), 0,98 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H).

### Пример 88

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорид



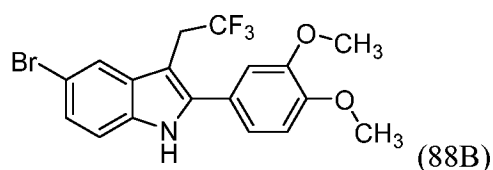
Промежуточное соединение 88А: 1-(3,4-диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-он



К раствору 4,4,4-трифторбутановой кислоты (10 г, 70,4 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0 °С порциями добавляли 1,2-диметоксибензол (9,00 мл, 70,4 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при 0 °С, затем добавляли полифосфорную кислоту (141 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением этилацетата (3 x 100 мл), объединенные

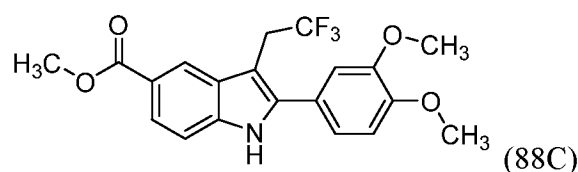
органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной (15,2 г) бесцветной жидкости. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии, с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 15% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением 1-(3,4-диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (8 г, 30,5 ммоль, 43,3 % выход) в виде масла. Время удерживания при ЖХМС 2,305 мин [D]. МС m/z: 263,2 (M+H).

Промежуточное соединение 88В: 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол



К смеси (4-бромфенил)гидразина (1,070 г, 5,72 ммоль), 1-(3,4-диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (1,5 г, 5,72 ммоль) и (4-бромфенил) гидразина (1,070 г, 5,72 ммоль) при комнатной температуре порциями добавляли полифосфорную кислоту (3,40 мл, 5,72 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем перемешивали при 155 °С в течение 10-20 мин. Затем реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения (15,2 г). Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 20-25% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола (900 мг, 2,173 ммоль, 38,0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ время удерживания 2,62 мин [D]. МС m/z: 413,0 (M-H).

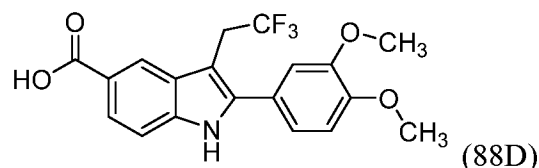
Промежуточное соединение 88С: Метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилат



Метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилат (650 мг,

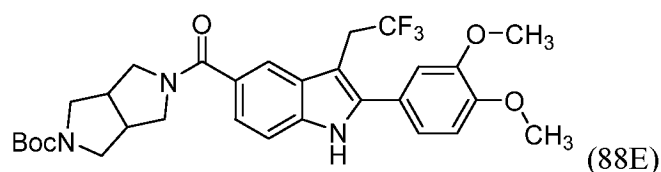
1,652 ммоль, 86 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1А, с использованием 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (800 мг, 1,931 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,0 мин [D]. МС m/z: 394,1 (M+H).

Промежуточное соединение 88D: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота



2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту (160 мг, 0,422 ммоль, 83 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1D, с использованием 5-бром-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбоксилата (200 мг, 0,508 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,86 мин [D]. МС m/z: 378,0 (M-H).

Промежуточное соединение 88E: трет-Бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат



трет-бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (162 мг, 0,282 ммоль, 63,0 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 1E, с использованием 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (170 мг, 0,448 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,99 мин [D]. МС /z: 574,3 (M+H).

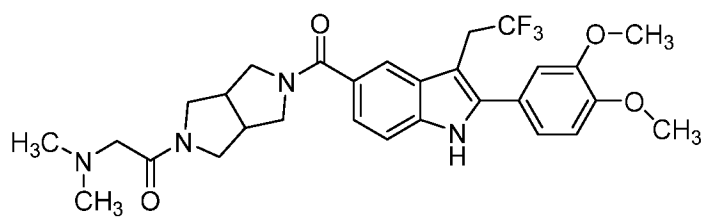
Пример 88:

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанонгидрохлорид (110 мг, 0,216 ммоль, 74 % выход) получали в

соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, с использованием трет-бутил-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (168 мг, 0,293 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,71 мин [F]. МС m/z: 474,3 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 7,85 (s, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,98-3,95 (m, 2 H), 3,93 (s, 6 H), 3,80-3,65 (m, 4 H), 3,62-3,51 (m, 2 H), 3,24-3,15 (m, 4 H).

#### Пример 89

1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он

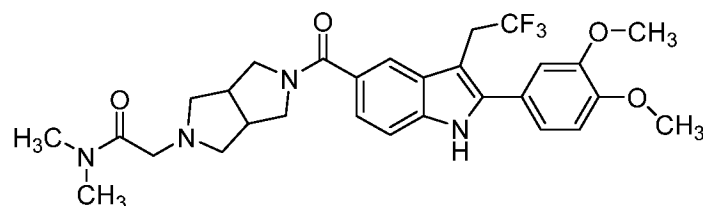


(89)

1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (15 мг) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 17, с использованием (2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорида (20 мг, 0,039 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 0,83 мин [E]. МС m/z: 559,3 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz 1 H), 7,21-7,13 (m, 3 H), 3,85 (s, 6 H), 3,78-3,74 (m, 2 H), 3,65-3,51 (m, 2 H), 3,10-2,91 (m, 4 H), 2,25-2,18 (m, 6 H).

#### Пример 90

2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид



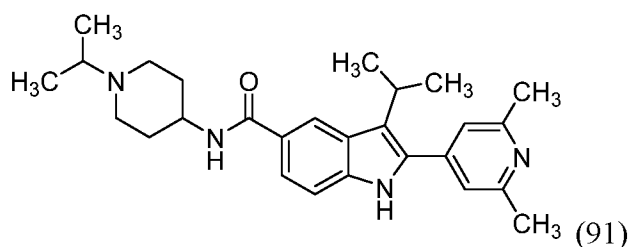
(90)

2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-

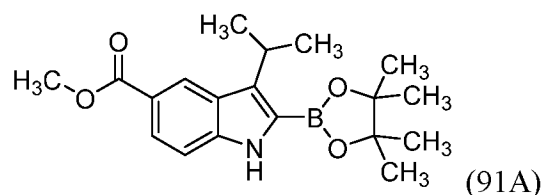
карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид (15 мг) получали в соответствии с методикой, описанной в примере 6, с использованием (2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорида (20 мг, 0,039 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,467 мин [E]. МС m/z: 559,4 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,63 (s, 1H), 7,74-7,77 (m, 1 H) 7,40-7,44 (m, 1 H) 7,26-7,30 (m, 1 H) 7,18-7,22 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 3,85 (d, J=3,70 Hz, 8 H) 3,71-3,80 (m, 2H) 3,21-3,24 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,81 (s, 5 H).

### Пример 91

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



Промежуточное соединение 91A: Метил-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилат

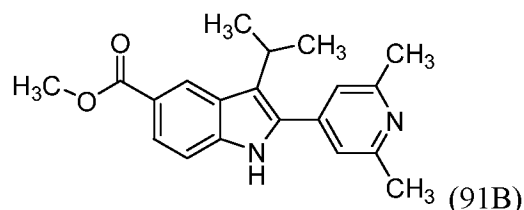


TEA (2,131 мл, 15,19 ммоль) и пинаколборан (3,95 мл, 25,3 ммоль) добавляли к дегазированному раствору метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (1,5 г, 5,06 ммоль), хлорида бис(бензонитрил)палладия(II) (0,194 г, 0,506 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,208 г, 0,506 ммоль) в диоксане (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч в герметично укупоренной пробирке. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 25% этилацетата в петролейном эфире, фракцию собирали и



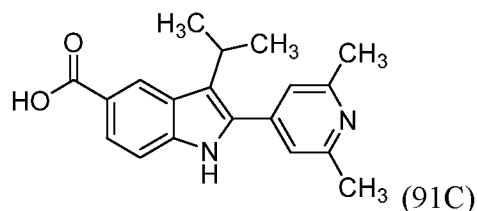
концентрировали с получением метил-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,0 г, 2,91 ммоль, 57,5 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,44 мин. МС  $m/z$ : 344,3 (M+H).

Промежуточное соединение 91B: Метил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат



Перемешиваемый раствор метил-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,00 г, 2,91 ммоль), 4-бром-2,6-диметилпиридина (1,084 г, 5,83 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,855 г, 8,74 ммоль) в диоксане (15,00 мл) и воде (5,00 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (0,238 г, 0,291 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и DCM (30 мл). Оба слоя разделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM (2 X 30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 80 % этилацетата в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением метил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,860 г, 2,67 ммоль, 92 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,27 мин [G]. МС  $m/z$ : 323,6 (M+H).

Промежуточное соединение 91C: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновая кислота



К раствору метил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата

(0,250 г, 0,775 ммоль) в THF (4,00 мл), MeOH (2,000 мл) и воде (1,000 мл) добавляли гидроксид лития (0,093 г, 3,88 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали для удаления THF и MeOH, остаток разбавляли водой (2 мл), затем доводили до нейтральных значений pH с использованием 0,1 М HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, сушили в вакууме с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,204 г, 0,662 ммоль, 85 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,69 мин [G]. MS m/z: 309,3 (M+H).

Пример 91:

К раствору 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты, HCl (0,050 г, 0,145 ммоль) в DMF (1,500 мл) добавляли 1-изопропилпиперидин-4-амин (0,031 г, 0,217 ммоль), TEA (0,2 мл, 1,435 ммоль) и HATU (0,110 г, 0,290 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного вещества. 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-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (0,055 г, 0,123 ммоль, 85 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,425 мин [E]. MS m/z: 433,3 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,37 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, 8,8, 0,4 Hz, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 4,17-4,11 (m, 1 H), 3,48-3,34 (m, 4 H), 3,16-2,98 (m, 2 H), 2,58 (s, 6 H), 2,28 -2,20 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H), 1,53 (d, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 8, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 91.

ТАБЛИЦА 8

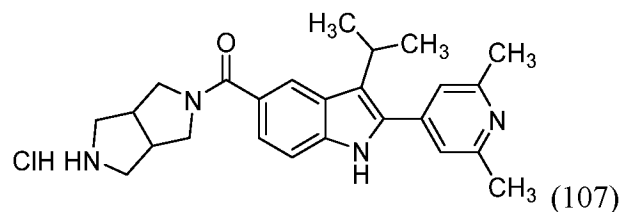
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика

92		404,56	405,2	0,942	F
93		406,57	407,3	1,56	E
94		335,45	336,2	1,725	E
95		392,55	393,2	1,34	E
96		378,52	379,2	1,38	E
97		321,42	322,2	1,569	E
98		471,61	472,4	1,36	QC-ACN- AA-XB
99		411,55	412,2	2,1	QC-ACN- AA-XB

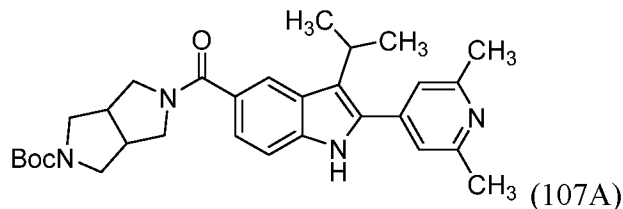
100		412,54	413,1	0,95	QC-ACN-TFA-XB
101		418,59	419,2	0,95	QC-ACN-TFA-XB
102		425,58	426,2	1,58	QC-ACN-TFA-XB
103		426,56	427,4	1,03	QC-ACN-TFA-XB
104		418,59	419,3	0,92	QC-ACN-TFA-XB
105		365,48	366,2	1,47	QC-ACN-AA-XB
106		379,5	380,2	1,72	QC-ACN-AA-XB

Пример 107

(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-пропил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанон, HCl



Промежуточное соединение 107А: трет-бутил-5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат



К раствору 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты, HCl (0,060 г, 0,174 ммоль) в DMF (2,00 мл) добавляли трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (0,055 г, 0,261 ммоль), TEA (0,2 мл, 1,435 ммоль) и NATU (0,132 г, 0,348 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил-5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-карбоксилата в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,78 мин [G]. МС *m/z*: 503,2 [M+H]<sup>+</sup>.

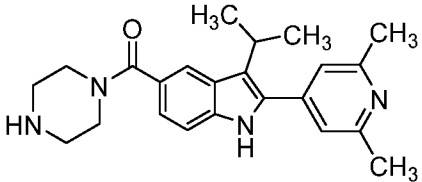
Пример 107:

К раствору трет-бутил-5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (0,087 г, 0,174 ммоль) в диоксане (1,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона, 2 HCl (0,065 г, 0,137 ммоль, 78 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,323 мин [E]. МС *m/z*: 403,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,13 (d,

$J = 0,4 \text{ Hz, } 1 \text{ H), } 7,75 \text{ (s, } 2 \text{ H), } 7,56\text{-}7,53 \text{ (m, } 1 \text{ H), } 7,49\text{-}7,47 \text{ (m, } 1 \text{ H), } 4,00\text{-}4,93 \text{ (m, } 2 \text{ H), } 3,76\text{-}3,52 \text{ (m, } 6 \text{ H), } 3,28\text{-}3,17 \text{ (m, } 3 \text{ H), } 2,80 \text{ (s, } 6 \text{ H), } 1,58 \text{ (d, } J = 6,8 \text{ Hz, } 6 \text{ H).$

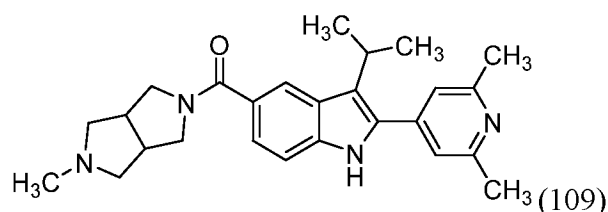
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 9, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 107.

ТАБЛИЦА 9

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
108		376,5	377,1	1,12	QC-ACN-AA-XB

Пример 109

(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон



К раствору (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона, 2 HCl (0,048 г, 0,101 ммоль) в MeOH (3,00 мл) добавляли формальдегид в воде (0,5 мл, 7,26 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и уксусную кислоту (0,20 мл, 3,49 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Вновь реакционную смесь охлаждали до 0 °С и цианоборгидрид натрия (0,032 г, 0,505 ммоль) добавляли. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии исходного вещества и образовании продукта. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием

центробежного испарителя Genevac с получением (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (0,0181 г, 0,043 ммоль, 42,5 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,371 мин [E]. МС  $m/z$ : 417,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  м.д. 7,99 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,33 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, 1 H), 7,24 (s, 2 H), 3,88-3,81 (m, 2 H), 3,78-3,55 (m, 2 H), 3,48-3,40 (m, 1 H), 3,14-2,92 (m, 4 H), 2,58-2,52 (m, 8 H), 2,49 (s, 3 H), 1,51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6 H).

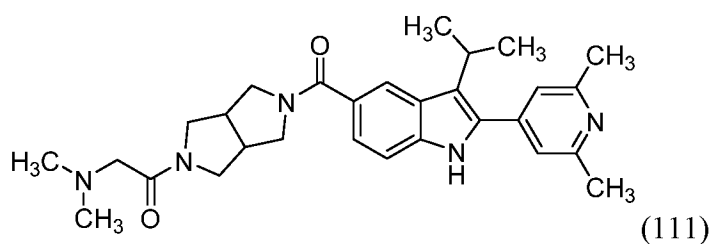
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 10, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 109

ТАБЛИЦА 10

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
110		444,62	445,3	1,463	E

Пример 111

2-(диметиламино)-1-(5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанон

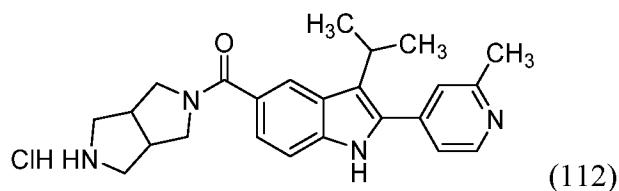


К раствору (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона, 2 HCl (0,025 г, 0,053 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (8,13 мг, 0,079 ммоль) в DMF (2,00 мл) добавляли TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль) и NATU (0,040 г, 0,105 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт

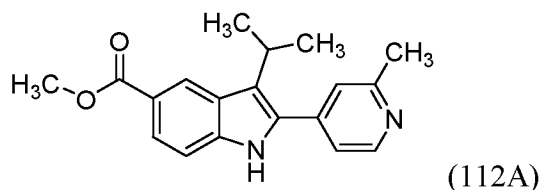
фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(диметиламино)-1-(5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (0,0138 г, 0,027 ммоль, 52 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,393 мин [E]. МС  $m/z$ : 488,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  м.д. 8,02 (s, 1 H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,35 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, 1 H), 7,24 (s, 2 H), 3,98 – 3,90 (m, 2 H), 3,89-3,51 (m, 8 H), 3,49-3,40 (m, 3 H), 2,57 (s, 6 H), 2,53 (bs, 6 H), 1,94 (s, 6 H), 1,50 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6 H).

#### Пример 112

(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метил пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанон, HCl



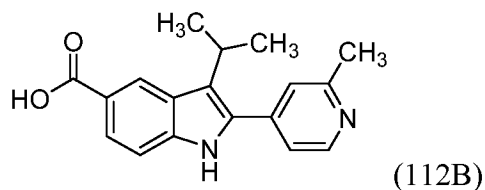
Промежуточное соединение 112A: Метил-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат



Раствор метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (0,400 г, 1,351 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,621 г, 2,84 ммоль) и карбоната цезия (1,320 г, 4,05 ммоль) в диоксане (10,00 мл) и воде (2,500 мл) дегазировали в течение 30 мин. Затем  $Pd(Ph_3P)_4$  (0,312 г, 0,270 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 40 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали этилацетатом, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (0,550 г, 0,856 ммоль, 63 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,76 мин [G]. МС  $m/z$ : 309,6 (M+H);

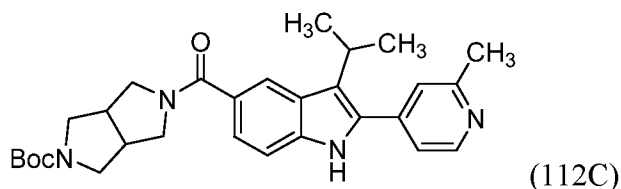


Промежуточное соединение 112В: 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота



К раствору метил-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (0,552 г, 0,859 ммоль) в THF (8,00 мл), MeOH (4,00 мл) и воде (2,000 мл) добавляли гидроксид лития (0,103 г, 4,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали. Смесь растворяли в воде (10 мл) и водный слой промывали EtOAc (20 мл). Водный слой подкисляли 1,5 н HCl при 0 °С. Полученное выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем сушили в вакууме с получением 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,216 г, 0,734 ммоль, 85 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,60 мин [G]. MS m/z: 295,1 (M+H).

Промежуточное соединение 112С: трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат



К раствору 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,679 ммоль) и трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (0,144 г, 0,679 ммоль) в DCM (4,00 мл) и DMF (4,00 мл) добавляли EDC (0,130 г, 0,679 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 12 г колонки с силикагелем. Соединение элюировали этилацетатом, фракцию собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-

карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,201 г, 0,411 ммоль, 60,5 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,88 мин [G]. МС  $m/z$ : 489,3 (M+H).

Пример 112:

К раствору трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,200 г, 0,409 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4н HCl в диоксане (1,00 мл, 4,00 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 X 5 мл) с получением (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанона, HCl (0,162 г, 0,357 ммоль, 87 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,74 мин [E]. МС  $m/z$ : 389,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 11,52 (s, 0,4 H, обмен с CD<sub>3</sub>OD), 8,69 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,00-7,97 (m, 2 H), 7,56-7,48 (m, 2 H), 3,98-3,91 (m, 2 H), 3,78-3,51 (m, 5 H), 3,34-3,16 (m, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 6 H).

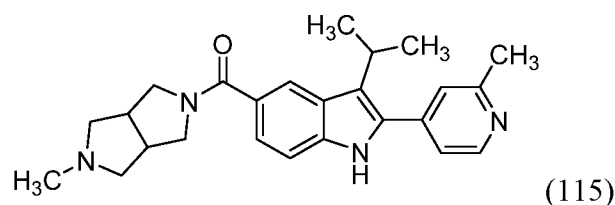
Соединения согласно примерам, указанным в таблице 11, получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения соединения согласно примеру 112.

ТАБЛИЦА 11

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
113		418,59	419	1	E
114		390,53	391,3	0,536	F

Пример 115

(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон



К раствору (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанонгидрохлорида (0,021 г, 0,049 ммоль) в MeOH (2,50 мл) добавляли формальдегид в воде (0,1 мл, 1,271 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл, 1,747 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Вновь реакционную смесь охлаждали до 0 °С и боргидрид натрия (5,61 мг, 0,148 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) метанона (0,009 г, 0,022 ммоль, 45% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,039 мин [E]. МС  $m/z$ : 403,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  м.д. 8,49 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,40 (dd,  $J = 5,2, 1,2$  Hz, 1 H), 7,34 (dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz, 1 H), 3,88-3,78 (m, 2 H), 3,75-3,54 (m, 2 H), 3,50-3,41 (m, 2 H), 3,13-2,87 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H), 2,60-2,51 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6 H).

Соединение согласно следующему примеру получали сходным образом с продуктом согласно примеру 115.

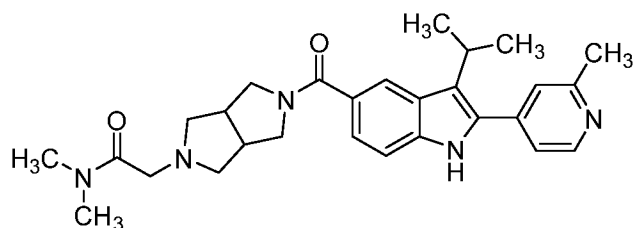
ТАБЛИЦА 12

№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС $MH^+$	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика

116		430,6	431	1,12	E
-----	--	-------	-----	------	---

### Пример 117

2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид

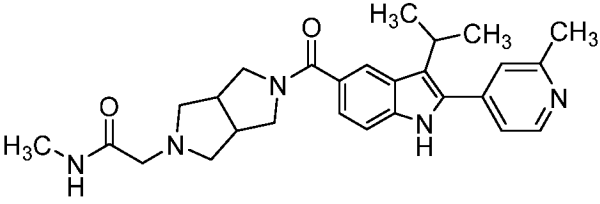


(117)

К раствору (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанонгидрохлорида (0,021 г, 0,049 ммоль) в смеси растворителей THF (2,00 мл) и DMF (0,500 мл) добавляли TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем 2-хлор-N,N-диметилацетамид (9,01 мг, 0,074 ммоль) добавляли. Перемешивание продолжали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамида (0,009 г, 0,018 ммоль, 37% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,172 мин [E]. МС  $m/z$ : 474,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 11,46 (s, 1 H), 8,55 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 7,31 (dd, 6,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,26 (dd, 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 3,74-3,69 (m, 2 H), 3,53-3,45 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,79-2,72 (m, 2 H), 2,60-2,51 (m, 8 H), 1,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6 H).

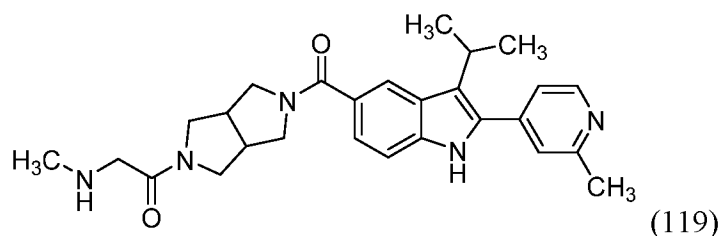
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 13, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 117.

ТАБЛИЦА 13

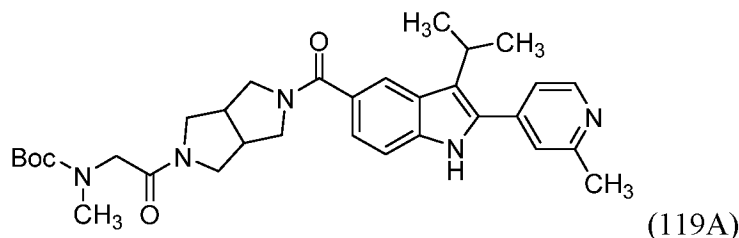
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
118		459,59	460	1,2	Е

### Пример 119

1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-(метиламино)этанон



**Промежуточное соединение 119А:** 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-N,N-диметилацетамид



К раствору (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)метанонгидрохлорида (0,023 г, 0,054 ммоль) в DMF (2,00 мл) добавляли TEA (0,023 мл, 0,162 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбонил) (метил)амино)уксусную кислоту (0,015 г, 0,081 ммоль) и HATU (0,041 г, 0,108 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой, экстрагировали добавлением 10% MeOH в DCM (2 X 10 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил-(2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,039 г, 0,054 ммоль, 99 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,71 мин [Е]. MS *m/z*: 560,8

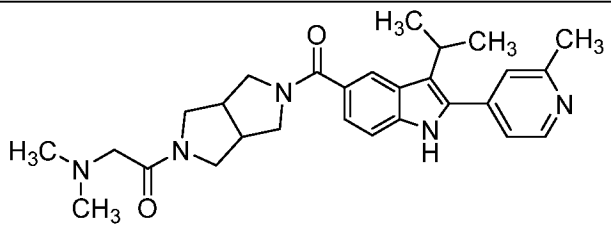
[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 119:

К раствору трет-бутил-(2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (0,030 г, 0,054 ммоль) в DCM (2,00 мл) добавляли TFA (0,15 мл, 1,947 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанона, TFA (0,001 г, 1,692 мкмоль, 3% выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,91 мин [E]. МС *m/z*: 460,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,45 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 7,33-7,27 (m, 2 H), 3,79-3,71 (m, 4 H), 3,43-3,34 (m, 3 H), 3,32-3,17 (m, 3 H), 3,03-2,84 (m, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 7,2 Hz, 6 H).

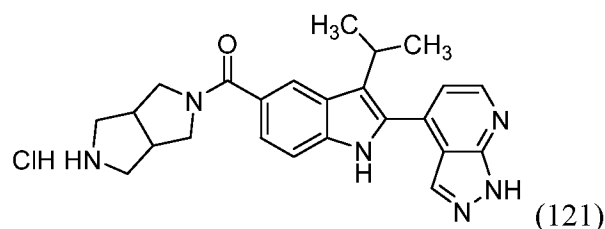
Соединение согласно примеру, указанному в таблице 14, получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 119.

ТАБЛИЦА 14

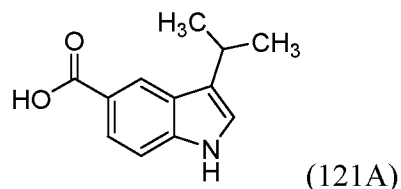
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
120		473,62	474	0,99	E

Пример 121

(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанон, HCl

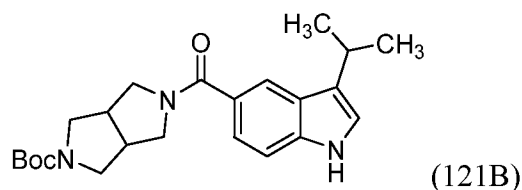


Промежуточное соединение 121A: 3-изопропил-1H-индол-5-карбоновая кислота



К раствору метил-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (1,350 г, 6,21 ммоль) в смеси растворителей THF (12,00 мл), MeOH (6,00 мл) и THF (12,00 мл) добавляли LiOH (0,744 г, 31,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 5 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в воде (5 мл), доводили до кислых значений pH 1,5 н HCl, затем выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (1,015 г, 4,99 ммоль, 80 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,81 мин [G]. MS  $m/z$ : 204,5 [M+H]<sup>+</sup>

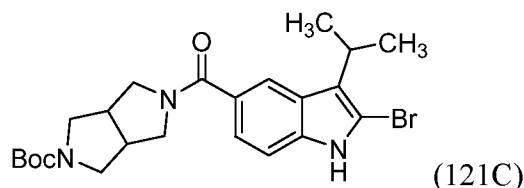
Промежуточное соединение 121B: трет-бутил-5-(3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору 3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,500 г, 2,460 ммоль) и трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,574 г, 2,71 ммоль) в DCM (10,00 мл) и DMF (10,00 мл) растворитель добавляли EDC (0,707 г, 3,69 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакцию гасили водой (10 мл), экстрагировали добавлением DCM (2 X 20 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24

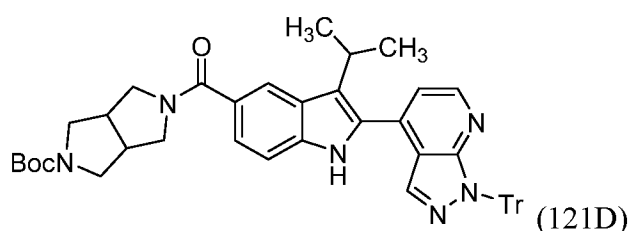
г колонки с силикагелем, соединение элюировали этилацетатом, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,866 г, 2,179 ммоль, 89 % выход) в виде смолистого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,95 мин [G]. МС  $m/z$ : 342,6 [M+H-tBu]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 121C: трет-бутил-5-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-(3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,510 г, 1,283 ммоль) в DCE (25,00 мл) добавляли по каплям NBS (0,206 г, 1,155 ммоль) в DCE (20 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта. Реакцию гасили водой (20 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением DCM (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 90% этилацетата в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,164 г, 0,344 ммоль, 27 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин [G]. МС  $m/z$ : 422,1 [M+2]+H-tBu]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 121D: трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(1-триметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)



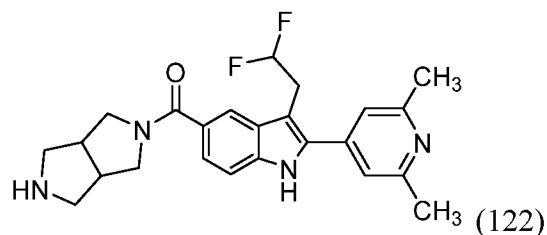
гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,075 г, 0,157 ммоль), трехосновного фосфата калия (0,050 г, 0,236 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тримил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина (0,092 г, 0,189 ммоль) в диоксане (4,00 мл) и воде (1,000 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Затем PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (6,43 мг, 7,87 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. ЖХМС неочищенного вещества свидетельствовала об отсутствии дальнейших изменений в реакционной массе. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и водой (1 мл) и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением DCM (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 12 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 80% этилацетата в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(1-тримил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,060 г, 0,079 ммоль, 50 % выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин [G]. МС *m/z*: 757,5 [M+H]<sup>+</sup>:

Пример 121:

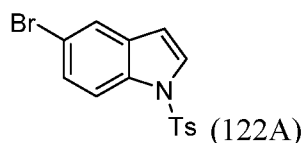
К раствору трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(1-тримил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,032 г, 0,042 ммоль) в диоксане (2,00 мл) добавляли соляную кислоту 4M в диоксане (1,00 мл, 32,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХМС неочищенного вещества показала образование продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную массу концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром (2 X 2 мл) с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанона, HCl (0,002 г, 4,43 мкмоль, 10 % выход) в виде бледного твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин [E]. МС *m/z*: 415,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,8, 0,4 Hz, 1 H), 7,7,41 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,98-3,91 (m, 2 H), 3,78-3,46 (m, 2 H), 3,49-3,38 (m, 3 H), 3,18-2,96 (m, 4 H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 6 H).

### Пример 122

(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон

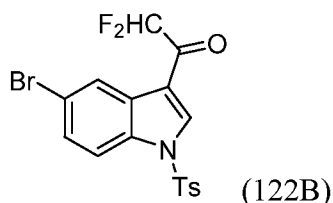


Промежуточное соединение 122А: 5-бром-1-тозил-1H-индол



К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-индола (5,0 г, 25,5 ммоль), TsCl (6,03 г, 31,6 ммоль) и однозамещенного сульфата тетрабутиламмония (0,63 г, 1,855 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли NaOH (50% раствор в воде, 10,20 г, 255 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (20 мл). Полученный два слоя разделяли, водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 50 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 4% этилацетата в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-1-тозил-1H-индола (7,1 г, 20,27 ммоль) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС = 2,230 мин [А]. МС *m/z*: 393,3 (М-Н).

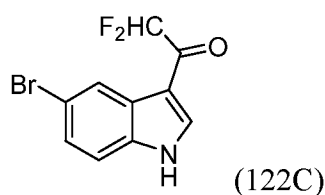
Промежуточное соединение 122В: 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



Дифторуксусный ангидрид (4,47 г, 25,7 ммоль) добавляли к суспензии AlCl<sub>3</sub> (6,85 г, 51,4 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем раствор 5-бром-1-тозил-1H-индола (3 г, 8,57 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакцию гасили ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM (2 X 50 мл), объединенные

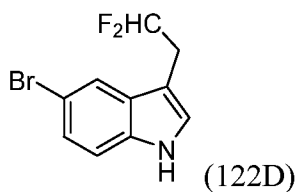
экстракты промывали водным  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием колонки с силикагелем, соединение элюировали 10%  $\text{EtOAc}$  в гексане, фракцию собирали и концентрировали с получением 1-(5-бром-1-тозил-1*H*-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанола (2,21 г, 4,1 ммоль) в виде кристаллического твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС = 2,732 мин [А]. МС  $m/z$ : 428,0 (M+H).

**Промежуточное соединение 122C:** 1-(5-бром-1*H*-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



К раствору 1-(5-бром-1-тозил-1*H*-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанола (0,2 г, 0,467 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4,00 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,45 г, 1,381 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли минимальным количеством воды и нерастворенные твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 1-(5-бром-1*H*-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанола (105 мг, 0,244 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХ время удерживания = 2,233 мин [А]. МС  $m/z$ : 276 (M+2)+H).

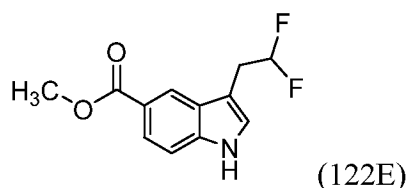
**Промежуточное соединение 122D:** 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1*H*-индол



К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-1*H*-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанола (0,25 г, 0,912 ммоль) в THF (10 мл) добавляли  $\text{NH}_3\text{DMC}$  (1,368 мл, 2,74 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) при 0 °C, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (2 x 25 мл) и водой (2 x 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали при 8% этилацетат/гексан, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-3-(2,2-

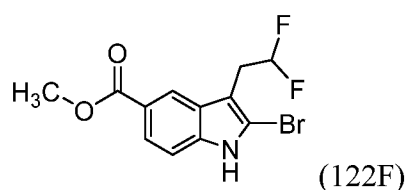
дифторэтил)-1H-индола (120 мг, 0,438 ммоль) в виде масла. Время удерживания при ЖХМС = 2,802 мин [D]. МС  $m/z$ : 260 (M+H).

Промежуточное соединение 122E: Метил-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилат:



К раствору 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индола (3,0 г, 11,53 ммоль) в метаноле (100 мл) и DMF (100 мл) добавляли TEA (3,22 мл, 23,07 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,518 г, 2,307 ммоль) и DPPF (1,918 г, 3,46 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом и перемешивали при 90 °С в атмосфере монооксида углерода (80 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, летучие вещества выпаривали с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате, фильтровали и промывали этилацетатом, объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием колонки с силикагелем 80 г, соединение элюировали 20% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (2,4 г, 10,03 ммоль, 87 % выход) в виде светло-коричневой жидкости. Время удерживания при ЖХМС 0,99 мин [D] МС  $m/z$ : 240,2 (M+H).

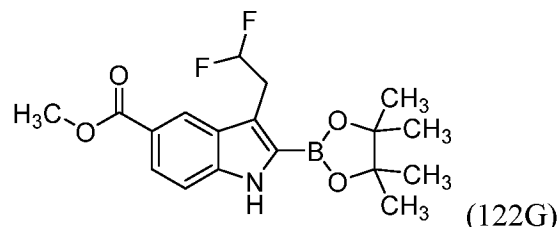
Промежуточное соединение 122F: метил-2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилат:



Раствор NBS (1,607 г, 9,03 ммоль) в DCE (120 мл) добавляли к охлажденному раствору метил-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (2,4 г, 10,03 ммоль) в DCE (120 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. Реакцию гасили холодной водой. Смесь перемешивали в течение 15 мин, органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO с использованием колонки с силикагелем 40 г, соединение элюировали 25% этилацетата в петролейном эфире, фракции

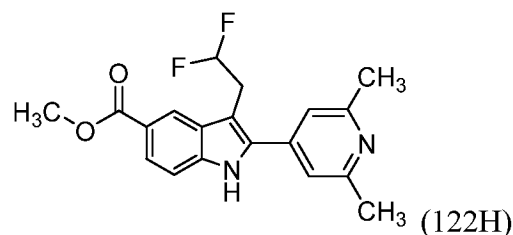
собирали и концентрировали с получением метил-2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,8 г, 5,66 ммоль, 56 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,05 мин, [D] МС  $m/z$ : 320,0 ((M+2)+H).

Промежуточное соединение 122G: метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилат



К раствору метил-2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,6 г, 5,03 ммоль), хлорида бис(бензонитрил)палладия(II) (0,411 г, 0,503 ммоль) и SPhos (0,206 г, 0,503 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли TEA (2,117 мл, 15,09 ммоль) и пинаколборан (6,51 мл, 25,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакцию гасили холодной водой. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием колонки с силикагелем 40 г, соединение элюировали 25% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,3 г, 3,56 ммоль, 71 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,32 мин [G], МС  $m/z$ : 366,3 (M+H).

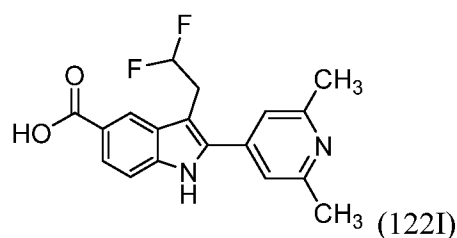
Промежуточное соединение 122H: Метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилат:



К дегазированному раствору метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (1,2 г, 3,29 ммоль) и 4-бром-2,6-диметилпиридина (0,734 г, 3,94 ммоль) в диоксане (30,0 мл) и воде (5,0 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (0,268 г, 0,329 ммоль) и фосфат трикалия (2,093 г, 9,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 5 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием колонки с силикагелем 40 г, соединение элюировали 55-65% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (0,850 г, 2,468 ммоль, 75 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,07 мин [D]. МС *m/z*: 345,2 (M+H);

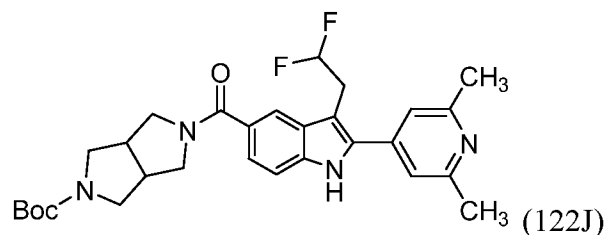
Промежуточное соединение 122I: 3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота



Раствор гидроксид лития (0,087 г, 3,63 ммоль) в воде (2,0 мл) добавляли к раствору метил-3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (0,250 г, 0,726 ммоль) в THF (5,0 мл) и MeOH (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, летучие вещества выпаривали, остаток разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали 10% HCl, перемешивали в течение 30 мин, полученный твердого вещества соединение фильтровали, промывали минимальным количеством воды и петролейного эфира с получением 3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,605 ммоль, 83 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,55 мин [G], МС *m/z*: 331,2 (M+H).

Промежуточное соединение 122J: трет-бутил-5-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-

карбоксилат:



К раствору 3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (0,040 г, 0,121 ммоль) и трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,039 г, 0,182 ммоль) в DMF (4,0 мл) при 0 °С, добавляли TEA (0,051 мл, 0,363 ммоль) и HATU (0,055 г, 0,145 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-5-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,055 г, 0,105 ммоль, 87 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,09 мин [G]. МС  $m/z$ : 525,3 (M+H).

Пример 122:

К раствору трет-бутил-5-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,055 г, 0,105 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4 М диоксан-HCl (0,655 мл, 2,62 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона (2,0 мг, 5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,08 мин [E]. МС  $m/z$ : 425,2 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  м.д. 7,96 (s, 1H), 7,77 (br. s., 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 6,43-6,07 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J=12,1, 7,2$  Hz, 2H), 3,64 (td,  $J=17,7, 3,9$  Hz, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,24-3,10 (m, 3H), 2,75 (s, 8H), 2,04 (s, 1H), 1,29 (br. s., 2H).

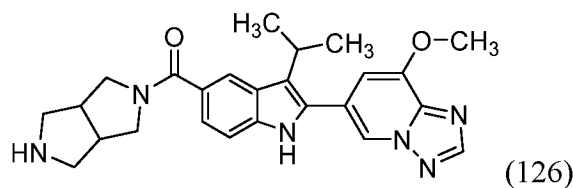
Соединения согласно примерам, указанным в таблице 15, получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 122.

ТАБЛИЦА 15

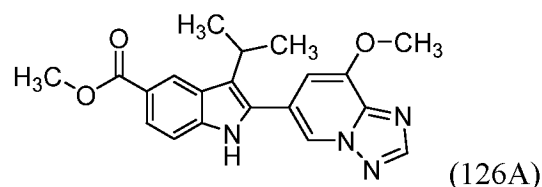
№ Пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
123		454,57	455,2	1,247	Е
124		426,51	427,2	1,299	Е
125		428,53	429,2	1,248	Е

## Пример 126

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



Промежуточное соединение 126А: Метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоксилат:

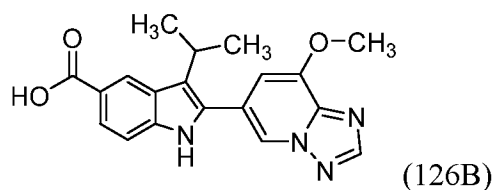


К дегазированному раствору метил-2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (1,0 г, 3,38 ммоль) и 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (1,393 г, 5,06 ммоль) в диоксане (20,0 мл) и вода (5,0 мл)



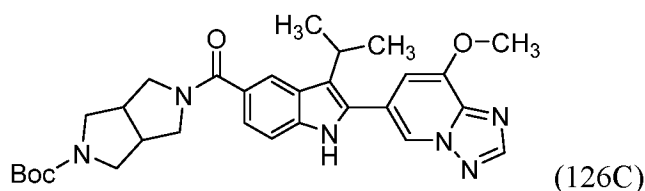
добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (0,276 г, 0,338 ммоль) и фосфат калия (1,764 г, 10,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 95 °С в течение 4 ч в герметично закупоренной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO с использованием колонки с силикагелем 40 г, соединение элюировали 65% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (0,8 г, 2,195 ммоль, 65 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,21 мин [L]. МС *m/z*: 365,5 (M+H).

Промежуточное соединение 126В: 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота:



К раствору метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоксилата (0,620 г, 1,701 ммоль) в смеси растворителей THF (5,0 мл), MeOH (5,0 мл), и воды (2,0 мл) добавляли гидроксид натрия (0,340 г, 8,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 ч, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, летучие вещества выпаривали, остаток разбавляли водой, и доводили до кислых значений pH 1 н раствором HCl. Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,410 г, 1,170 ммоль, 69 % выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,59 мин [L]. МС *m/z*: 351,4 (M+H).

Промежуточное соединение 126С: трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат:



НАТУ (0,043 г, 0,114 ммоль) добавляли к раствору 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,040 г, 0,114 ммоль), трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1Н)-карбоксилата (0,032 г, 0,148 ммоль), ТЕА (0,080 мл, 0,571 ммоль) в DMF (3,0 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в избытке DCM, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (0,065 г, 0,119 ммоль, 105 % выход) в виде коричневого полутвердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,20 мин. (L), МС  $m/z$ : 543,5 (M-H).

Пример 126:

К раствору трет-бутил-5-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (0,060 г, 0,110 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,551 мл, 2,203 ммоль) при 10°С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ методика D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) метанона ( 32,0 мг, 62,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,05 мин [E]. МС  $m/z$ : 445,1 (M+H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 8,56-8,45 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,99 (dd,  $J=12,2, 7,1$  Hz, 2H), 3,86-3,70 (m, 5H), 3,63 (br. s., 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,25 (br. s., 4H), 1,62-1,39 (m, 6H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 16, получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 126.

ТАБЛИЦА 16

№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС МН <sup>+</sup>	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
127		474,61	475,2	1,217	Е
128		446,56	447,2	1,27	Е
129		434,54	435,2	1,27	Е

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 17, получали в соответствии с общей методикой, описанной для приведенных выше примеров.

ТАБЛИЦА 17

№ Пр	Структура	Мол. масса	ЖХМС С МН <sup>+</sup>	Вр. удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
130		425,55	426	1,52	QC-ACN-AA-XB
131		393,53	394,1	1,06	QC-ACN-TFA-XB
132		407,56	408,1	1,1	QC-ACN-TFA-XB

13 3		439,58	439,9	1,38	QC-ACN- TFA-XB
13 4		378,52	379,2	1,55	QC-ACN- TFA-XB
13 5		421,59	422,3	1,72	QC-ACN- AA-XB
13 6		417,51 3	418,2	1,32	QC-ACN- AA-XB
13 7		461,60 6	462	1,2	QC-ACN- AA-XB
13 8		404,55 8	405,3	0,9	QC-ACN- AA-XB
13 9		460,66 6	461,1	1,33	QC-ACN- AA-XB
14 0		418,58 5	419,2	1,21	QC-ACN- TFA-XB
14 1		404,55 8	404,9	1,14	QC-ACN- TFA-XB

14 2		444,62 3	445,3	1,67	QC-ACN- TFA-XB
14 3		418,58 5	419,1	0,94	QC-ACN- TFA-XB
14 4		444,62 3	445,2	1,32	QC-ACN- AA-XB
14 5		487,69	488,4	0,92	QC-ACN- TFA-XB
14 6		444,62	445,5	0,67	B1
14 7		444,62	445,5	0,67	B1
14 8		430,6	431,3	1,34	QC-ACN- AA-XB
14 9		444,62 3	445,2	1,33	QC-ACN- AA-XB
15 0		472,67 7	473,2	0,97	QC-ACN- TFA-XB

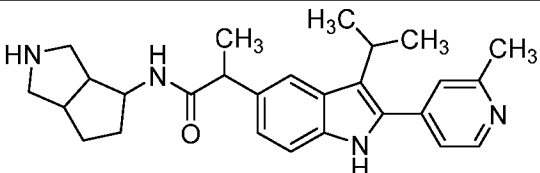
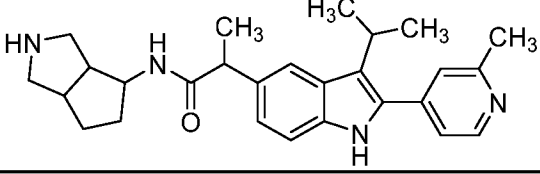
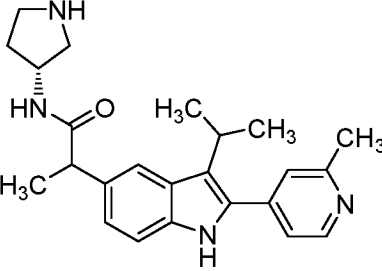
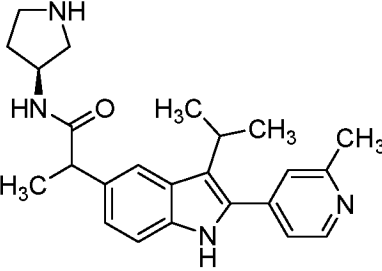
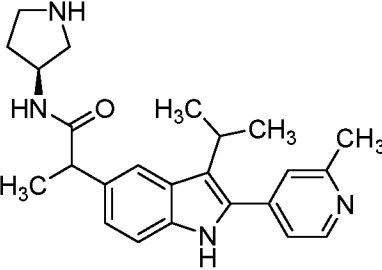
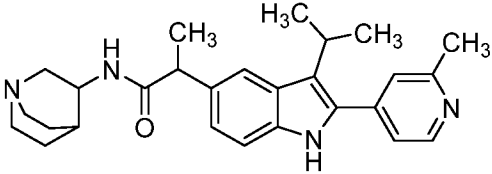
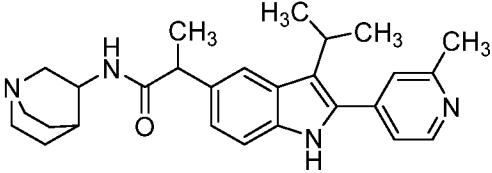
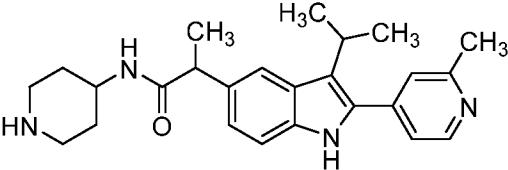
15 1		418,58 5	419,3	0,89	QC-ACN- TFA-XB
15 2		486,70 4	487	1,3	QC-ACN- TFA-XB
15 3		418,58 5	419,2	0,9	QC-ACN- AA-XB
15 4		446,63 9	447,4	1,65	QC-ACN- TFA-XB
15 5		418,58 5	419,3	1,63	QC-ACN- TFA-XB
15 6		432,61 2	433,3	0,94	QC-ACN- TFA-XB
15 7		432,61 2	433,2	1,36	QC-ACN- AA-XB
15 8		432,61 2	433,2	0,94	QC-ACN- TFA-XB
15 9		432,61 2	433,3	0,95	QC-ACN- AA-XB
16 0		418,58 5	419,3	1,61	QC-ACN- TFA-XB

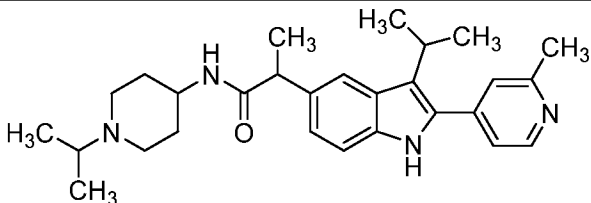
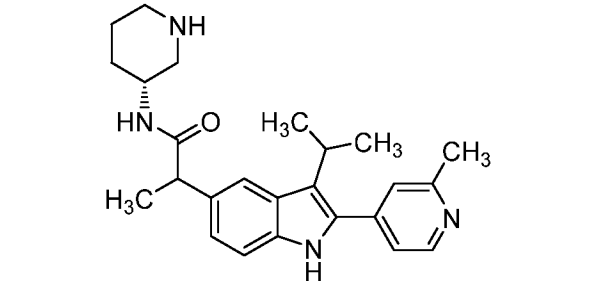
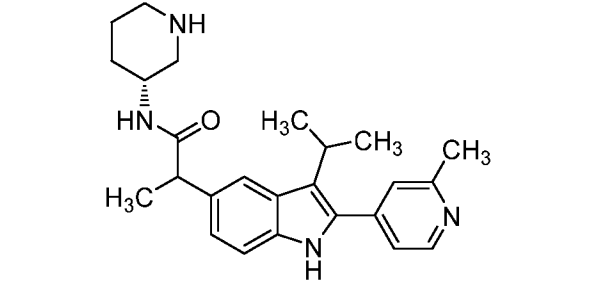
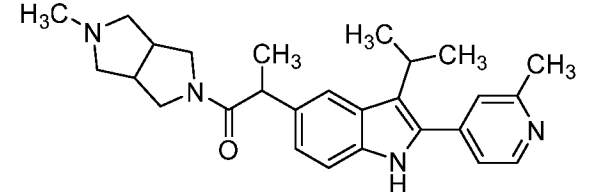
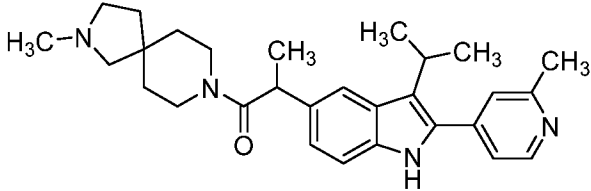
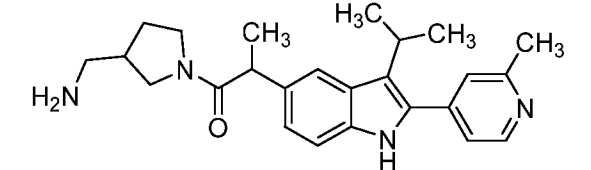
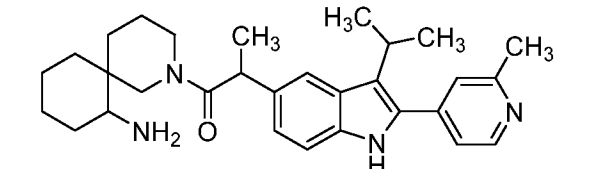
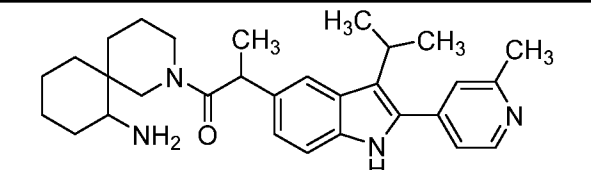
16 1		432,61 2	433,2	1,25	QC-ACN- AA-XB
16 2		458,65	459,3	1	QC-ACN- AA-XB
16 3		432,61 2	433	1,17	QC-ACN- TFA-XB
16 4		432,61 2	433	1,54	QC-ACN- AA-XB
16 5		432,61 2	433,2	0,93	QC-ACN- TFA-XB
16 6		458,65	459,4	0,99	QC-ACN- AA-XB
16 7		432,61 2	433,4	1,62	QC-ACN- TFA-XB
16 8		432,61 2	433,2	1,26	QC-ACN- AA-XB

16 9		432,61 2	433,1	1,29	QC-ACN- AA-XB
17 0		432,61 2	433,2	1,4	QC-ACN- AA-XB
17 1		446,63 9	447,2	1,34	QC-ACN- AA-XB
17 2		446,63 9	447,3	1,34	QC-ACN- AA-XB
17 3		462,63 8	463,3	1,18	QC-ACN- TFA-XB
17 4		474,64 9	475,2	1,31	QC-ACN- AA-XB
17 5		404,55 8	405,2	0,89	QC-ACN- AA-XB
17 6		416,56 9	417,1	1,16	QC-ACN- TFA-XB

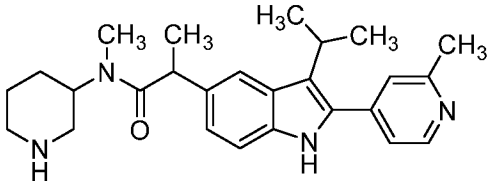
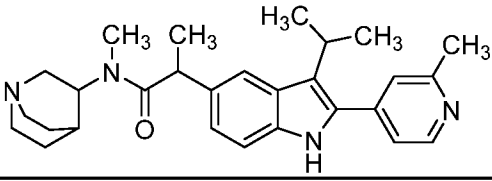
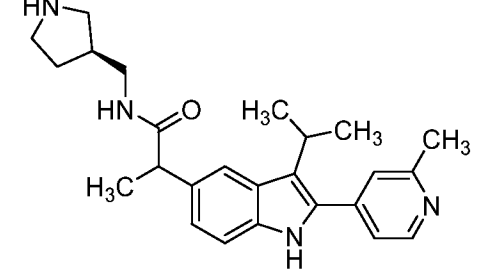
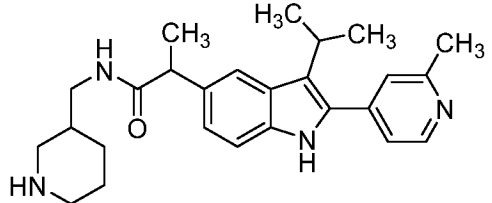
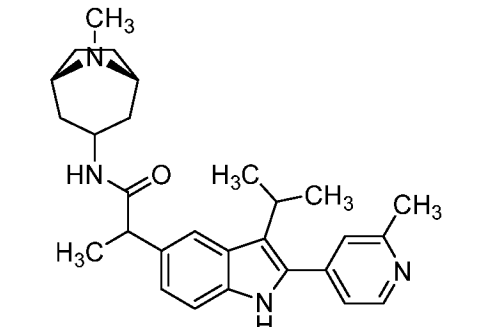
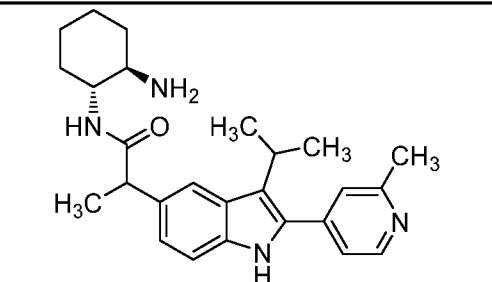
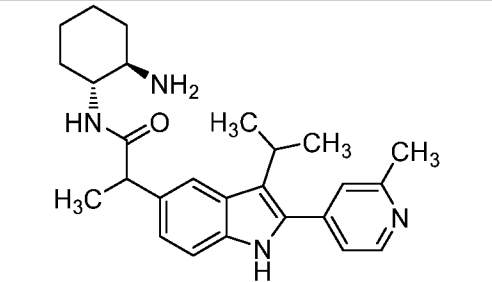


17 7		502,70 3	503,3	1	QC-ACN- TFA-XB
17 8		444,62 3	445,2	0,92	QC-ACN- TFA-XB
17 9		444,62 3	445,3	1,26	QC-ACN- AA-XB
18 0		444,62 3	445,2	0,96	QC-ACN- TFA-XB
18 1		458,65	459,3	0,95	QC-ACN- TFA-XB
18 2		486,70 4	487,2	1,39	QC-ACN- AA-XB
18 3		430,59 6	431,2	1,25	QC-ACN- AA-XB
18 4		458,65	459,4	1,77	QC-ACN- AA-XB
18 5		416,57	417,1	0,97	QC-ACN- TFA-XB

18 6		430,6	431,1	1,11	QC-ACN-AA-XB
18 7		430,6	431,1	1,18	QC-ACN-AA-XB
18 8		390,53	391,3	0,84	QC-ACN-TFA-XB
18 9		390,53	391,3	0,84	QC-ACN-TFA-XB
19 0		390,53	391,3	1,51	QC-ACN-AA-XB
19 1		430,6	431,3	1,53	QC-ACN-AA-XB
19 2		430,6	431,1	1,18	QC-ACN-AA-XB
19 3		404,55 8	405,3	0,83	QC-ACN-TFA-XB

19 4		446,63 9	447,2	0,89	QC-ACN- TFA-XB
19 5		404,56	405,4	1,51	QC-ACN- AA-XB
19 6		404,56	405,3	0,91	QC-ACN- TFA-XB
19 7		430,6	431,1	1,17	QC-ACN- AA-XB
19 8		458,65	459,1	1,21	QC-ACN- AA-XB
19 9		404,55 8	405	0,84	QC-ACN- TFA-XB
20 0		472,67 7	473,4	1,01	QC-ACN- TFA-XB
20 1		472,67 7	473,4	1,81	QC-ACN- AA-XB

20 2		418,58 5	419,4	1,48	QC-ACN- AA-XB
20 3		404,56	405,3	1,12	QC-ACN- AA-XB
20 4		404,56	405,3	0,89	QC-ACN- TFA-XB
20 5		418,58 5	419,1	1,25	QC-ACN- AA-XB
20 6		432,61	433,1	0,95	QC-ACN- TFA-XB
20 7		418,58 5	419,3	0,87	QC-ACN- TFA-XB
20 8		404,56	405,3	1,46	QC-ACN- AA-XB
20 9		418,59	419,1	1,22	QC-ACN- AA-XB
21 0		418,59	419,1	0,88	QC-ACN- TFA-XB

					
21 1		444,62	445,23	0,96	QC-ACN- TFA-XB
21 2		404,56	405,3	1,47	QC-ACN- AA-XB
21 3		418,58 5	419,3	1,39	QC-ACN- AA-XB
21 4		444,62	445,1	0,91	QC-ACN- TFA-XB
21 5		418,59	419,3	1,61	QC-ACN- AA-XB
21 6		418,59	419,3	0,98	QC-ACN- TFA-XB

21 7		418,59	419,1	0,9	QC-ACN- TFA-XB
21 8		418,59	419,3	1,54	QC-ACN- AA-XB
21 9		418,59	419,1	1,18	QC-ACN- AA-XB
22 0		440,97	441	1,17	QC-ACN- AA-XB
22 1		523,12	523,4	1,21	QC-ACN- TFA-XB
22 2		442,99	443,3	1,06	QC-ACN- AA-XB

### **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- $\beta$ , слитого с

пятью сайтами связывания NF-κB 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 стимуляцией 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-κB и AP-1, которые индуцируют выработку SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 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 18.** Данные анализа с использованием репортера для TLR7/8/9 (диапазоны: A =< 100 нМ; B = 100-1000 нМ; C => 1000-50000 нМ; NA-1 => 3125 нМ; NA-2 => 50000 нМ; NT = не тестировали)

№ примера	TLR7 IC <sub>50</sub> (нМ)	TLR8 IC <sub>50</sub> (нМ)	TLR9 IC <sub>50</sub> (нМ)	№ примера	TLR7 IC <sub>50</sub> (нМ)	TLR8 IC <sub>50</sub> (нМ)	TLR9 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	30	49	375	112	335	36	334
2	45	4,0	3011	113	50	0,8	1269
3	153	79	>50000	114	135	2,4	3626
4	145	27	30483	115	147	3,5	1579
5	43	43	1381	116	117	3,6	985
6	180	180	5227	117	730	20	3696
7	343	267	4016	118	4046	165	22744
8	129	126	7519	119	2608	226	2227
9	76	54	5348	120	870	47	752
10	111	114	7630	121	1596	122	3333
11	606	645	36012	122	2264	5654	1460
12	274	175	1216	123	83	25	231
13	61	61	2160	124	128	36	1117
14	40	26	1186	125	19	23	727
15	99	54	429	126	29	233	2411

16	280	194	3937	127	2,5	1,7	916
17	115	7,9	2506	128	3,8	2,6	1399
18	1659	260	13832	129	1,8	2,3	3347
19	104	NT	1392	130	748	818	>50000
20	2312	858	>50000	131	657	979	>50000
21	764	132	37377	132	947	964	NT
22	356	264	37579	133	284	399	>50000
23	362	43	885	134	63	110	1087
24	1791	581	31404	135	202	551	>50000
25	186	14	3710	136	1760	411	>50000
26	1612	931	>50000	137	109	32	840
27	1738	782	>50000	138	52	64	1168
28	1351	220	>50000	139	25	154	1144
29	188	34	6176	140	40	32	1215
30	632	191	4161	141	58	68	895
31	296	NT	4927	142	16	120	790
32	1975	545	5100	143	35	147	562
33	1116	897	16753	144	26	64	672
34	1184	218	>50000	145	554	783	4495
35	595	190	>50000	146	160	122	979
36	138	NT	1934	147	109	92	1212
37	1303	14	9942	148	88	79	2640
38	299	1,2	5266	149	17	277	3051
39	367	2,2	4407	150	22	141	1488
40	545	5,7	8699	151	72	125	2094
41	1141	12	26730	152	31	46	2638
42	751	15	9667	153	159	91	566
43	2495	572	>50000	154	58	256	NT
44	1941	412	44839	155	113	143	2037
45	2238	1037	>50000	156	53	52	922
46	391	60	931	157	6,3	28	997
47	150	NT	2794	158	79	500	3026
48	144	4,8	2696	159	139	18	855
49	144	NT	2409	160	164	1028	5091
50	382	NT	19866	161	42	31	1738
51	705	NT	>50000	162	24	135	3516
52	2384	243	>50000	163	238	676	1877
53	258	8,1	2002	164	331	617	2530
54	206	12	1814	165	61	63	908
55	954	16	2092	166	22	135	8234
56	112	13	2194	167	63	36	2902

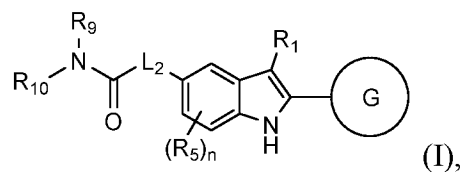


57	577	218	>50000	168	96	44	2674
58	194	110	NT	169	16	7,1	899
59	1141	NT	>50000	170	11	51	1663
60	206	115	>50000	171	67	602	5218
61	4124	1623	10209	172	58	325	1804
62	493	381	>50000	173	57	150	691
63	801	464	13592	174	54	550	2055
64	1278	2187	16637	175	167	36	1014
65	1210	1630	7245	176	260	211	8394
66	3936	1170	>50000	177	128	58	1465
67	1770	412	>50000	178	61	859	1659
68	1707	277	>50000	179	35	1127	4931
69	968	274	>50000	180	147	306	1000
70	441	243	>50000	181	76	1243	1947
71	1630	439	>50000	182	15	81	716
72	579	408	>50000	183	30	103	387
73	25	4,0	4336	184	91	139	533
74	156	16	5884	185	71	554	11855
75	124	7,6	250	186	146	100	599
76	56	3,9	4888	187	223	496	1350
77	714	480	40270	188	458	387	2621
79	296	124	1054	189	268	246	1677
80	177	2,9	836	190	137	211	957
81	418	87	1922	191	175	209	1292
82	515	446	21907	192	71	142	1533
83	16	0,5	2348	193	203	147	3372
84	49	2,1	2521	194	152	106	3891
85	776	160	386	195	273	75	912
86	469	28	1569	196	51	88	866
87	1049	27	438	197	200	130	3289
88	401	278	593	198	46	72	1308
89	914	217	5865	199	443	303	1207
90	866	344	4052	200	12	69	690
91	9,2	2,1	670	201	74	70	1869
92	32	3,2	2473	202	174	534	1348
93	2,9	1,4	594	203	296	365	746
94	18	23	>50000	204	74	119	939
95	50	3,6	516	205	277	341	2461
96	75	7,3	1501	206	517	126	686
97	45	30	>50000	207	172	156	396
98	82	45	>50000	208	1287	2571	7309

99	201	481	1833	209	103	96	685
100	46	320	>50000	210	280	210	718
101	1,9	0,34	776	211	50	51	472
102	185	418	5062	212	821	1473	4998
103	54	192	27053	213	466	241	2643
104	14	12	373	214	107	167	4624
105	33	59	20807	215	148	174	1368
106	51	105	>50000	216	131	159	1057
107	73	58	264	217	167	316	999
108	7,3	1,5	247	218	803	1077	1401
109	18	2,3	116	219	256	182	1751
110	49	11	410	220	141	2,1	NT
111	171	74	668	221	5,2	0,7	2941
				222	22	10	6920

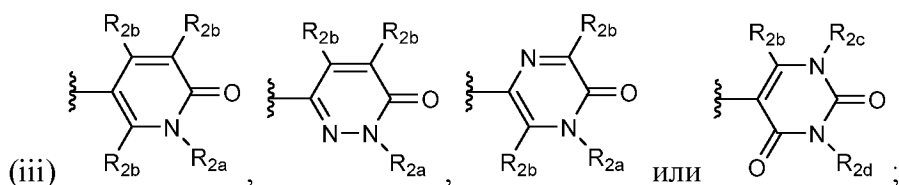
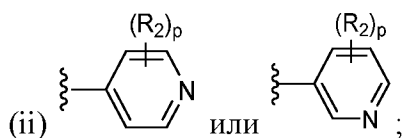
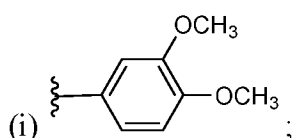
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

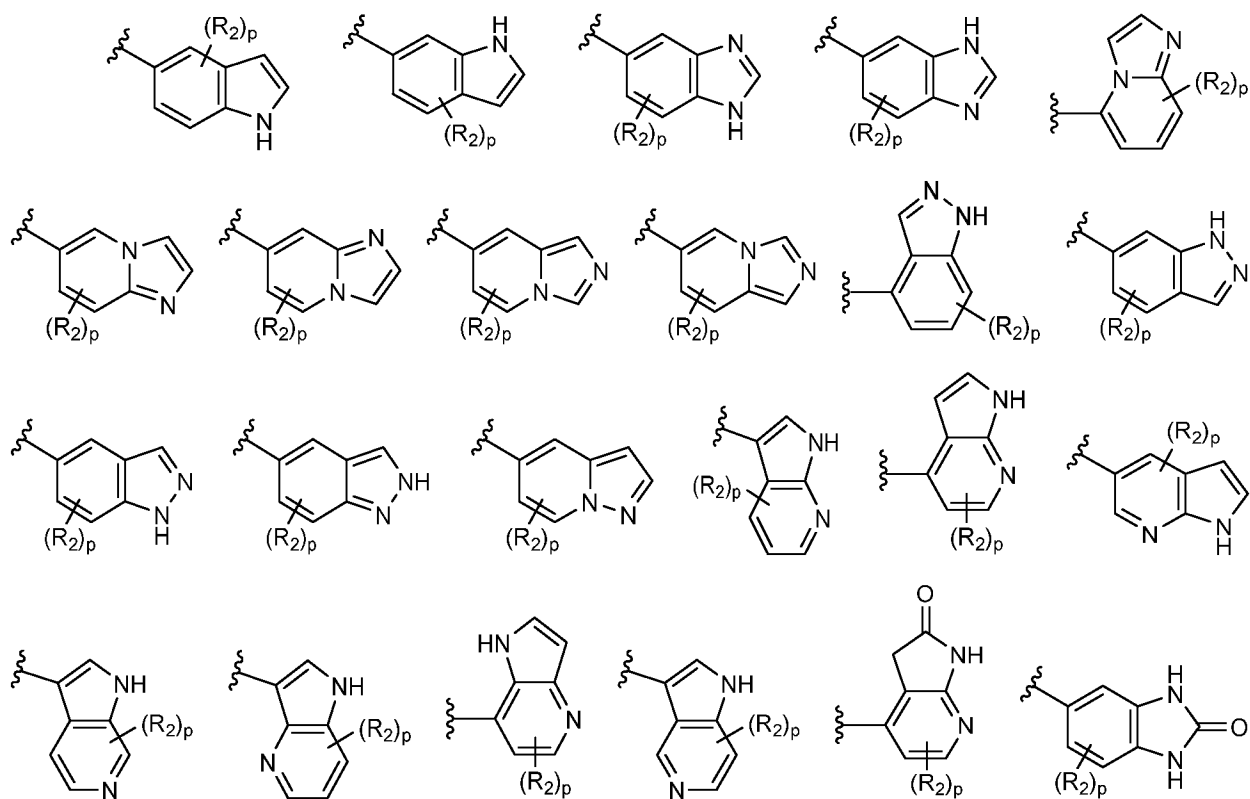


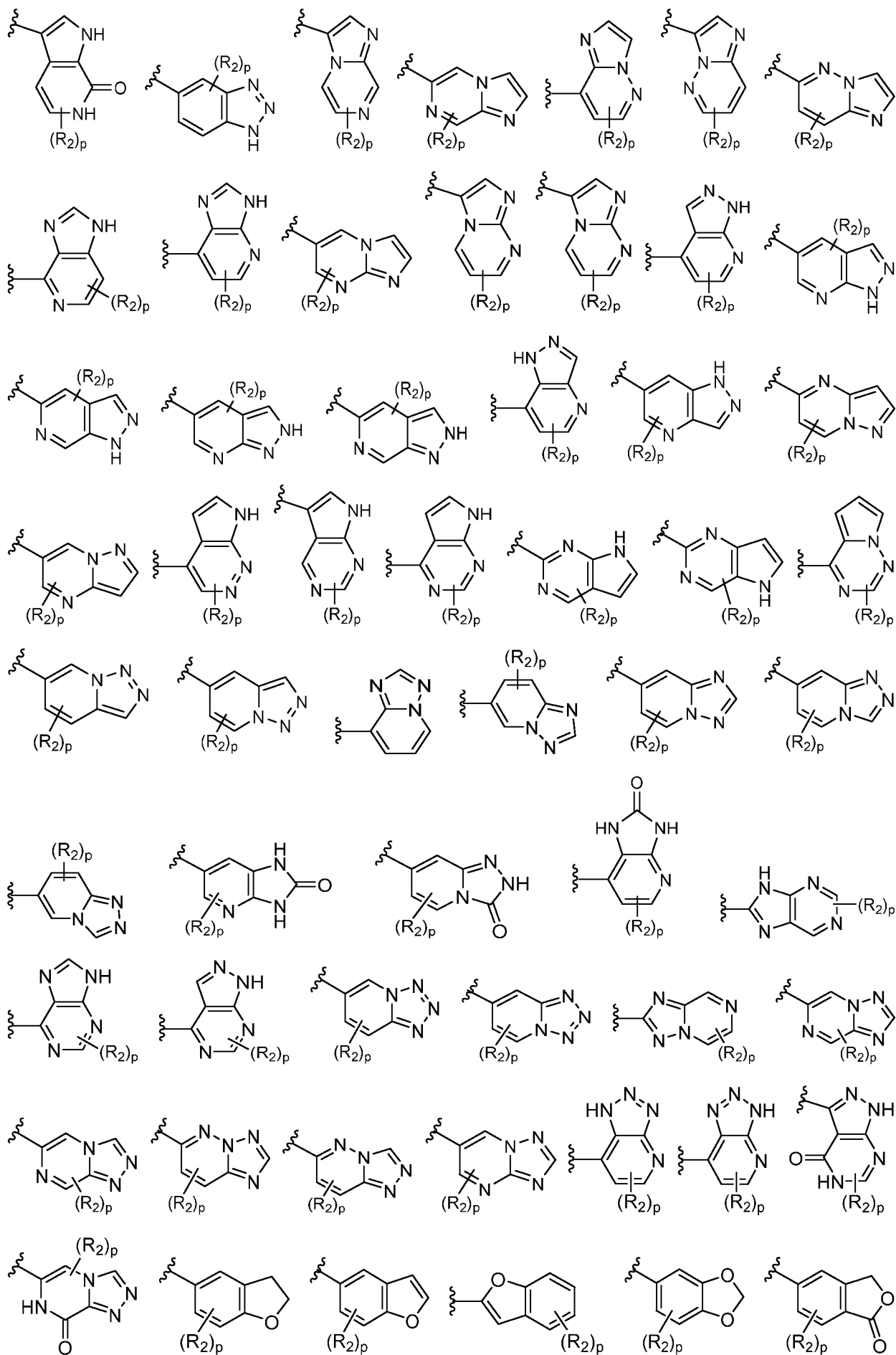
его N-оксид или соль, где:

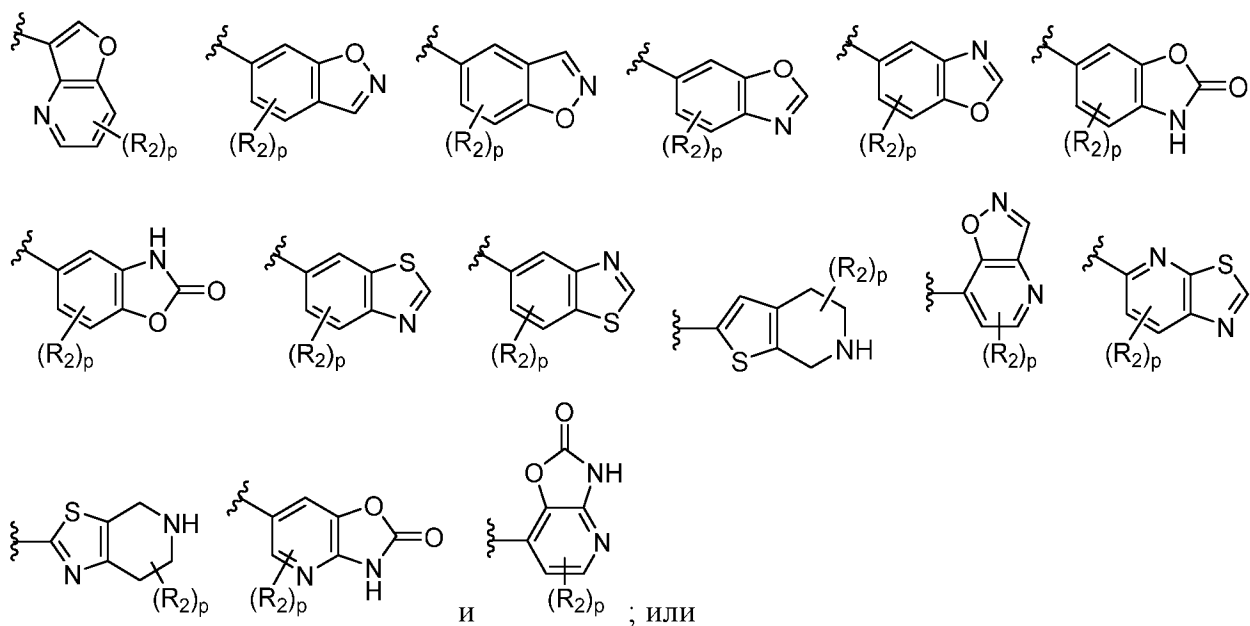
G представляет собой:



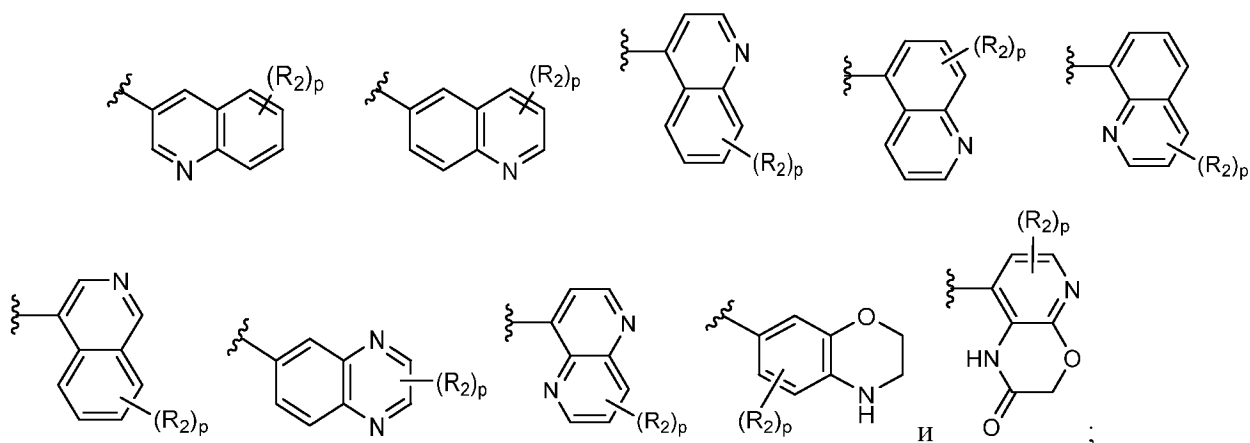
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







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



$L_2$  представляет собой связь или  $-(CR_xR_x)_{1-3}-$ ;

$R_1$  представляет собой H, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  гидроксифторалкил,  $-CR_y=CH_2$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил) или тетрагидропиранил;

каждый  $R_2$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5}$  гидроксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{2-6}$  алкоксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3}$  фторалкил),  $-NR_y(C_{1-4}$  гидроксиалкил),  $-NR_xCH_2$ (фенил),  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_xC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-NR_xCH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-S(O)_2(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил,

диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или  $-C(O)$ (тиазолил);

$R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, галоген,  $-CN$ ,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$  алкил),  $-CR_x=CR_xR_x$  или  $-CR_x=CH(C_{3-6}$  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,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил или  $-OCH_3$ ;

$R_9$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-6}$  гидроксифторалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$ ,  $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$  алкил) или  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ ;

$R_{9a}$  представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 3, независимо выбранными из F, Cl,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-3}$  гидроксиалкила,  $C_{1-3}$  гидроксифторалкила,  $C_{1-3}$  аминоалкила,  $-NR_yR_y$ , оксетанила, фенила, пиперазина, пиперидинила и пирролидинила;

$R_{10}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$  алкил) или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

или  $R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3  $R_{10a}$ ;

каждый  $R_{10a}$  независимо выбран из  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкилаа,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}$ (метилтриазолил),

$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$ ,  $-\text{NR}_y\text{R}_y$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$ ,  $-\text{O}(\text{пиперидинил})$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазина, пиперидинила,  
метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила,  
пиперидинила, трифторметилпиперидинила, пиримидинила и дигидробензо[d]имидазолонила;

$R_v$  представляет собой H,  $\text{C}_{1-2}$  алкил или  $\text{C}_{1-2}$  фторалкил;

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

каждый  $R_y$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

n представляет собой ноль, 1 или 2; и

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

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

$L_2$  представляет собой связь или  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}$ ;

$R_1$  представляет собой H, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-2}$  гидроксиалкил  
или  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$  алкил);

каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$   
фторалкил,  $\text{C}_{1-2}$  цианоалкил,  $\text{C}_{1-3}$  гидроксиалкил,  $\text{C}_{1-2}$  аминоалкил,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$  алкил),  
 $\text{C}_{3-6}$  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),  $-\text{CH}_2$ (фенил) или  
фенил;

$R_{2a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксиалкил,  
 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{CH}_2$ (фенил),  
тетрагидрофуранил или фенил;

каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, F, Cl,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-2}$   
фторалкил,  $\text{C}_{1-3}$  гидроксиалкил,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (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);

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

$R_9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  гидроксиалкил,  $\text{C}_{2-5}$  гидроксифторалкил,  $\text{C}_{1-2}$   
аминоалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ;

$R_{9a}$  представляет собой  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил,  
пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или

октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ , оксетанила, фенила, пиперазина, пиперидинила и пирролидинила;

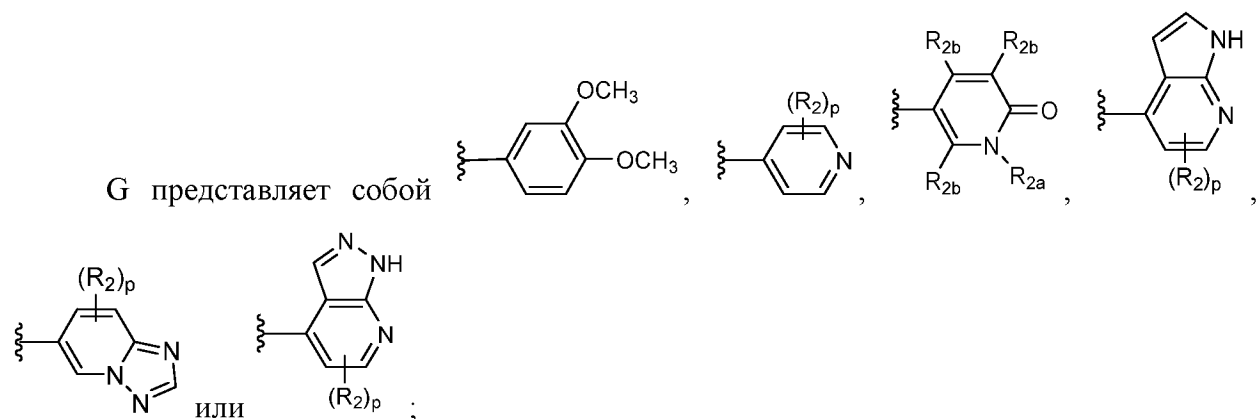
$\text{R}_{10}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$  алкил) или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; или  $\text{R}_9$  и  $\text{R}_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, diazepанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3  $\text{R}_{10a}$ ;

каждый  $\text{R}_{10a}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-3}$  алкила,  $\text{C}_{1-3}$  гидроксиалкила,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2$ (метилтриазилил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})$ (фуранил),  $-\text{O}$ (пиперидинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинила, пиперидинила, метилпиперидинила, диэтилкарбамоилпиперидинила, изопропилпиперидинила, пиридинила, трифторметилпиридинила, пиримидинила и дигидробензо[d]имидазолонила;

$p$  представляет собой ноль или 1; и

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

3. Соединение по п. 1, его  $\text{N}$ -оксид или соль, где:



$\text{L}_2$  представляет собой связь,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$  или  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

каждый  $\text{R}_2$  независимо представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  или  $-\text{NH}_2$ ;



R<sub>2a</sub> представляет собой –CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, Cl или –CH<sub>3</sub>;

R<sub>9</sub> представляет собой –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>CHFCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, –CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или –(CH<sub>2</sub>)<sub>0–3</sub>R<sub>9a</sub>;

R<sub>9a</sub> представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 2, независимо выбранными из –OH, C<sub>1–3</sub> алкила, –NH<sub>2</sub>, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, оксетанила, фенила, пиперазина, пиперидина и пирролидина;

R<sub>10</sub> представляет собой H, –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> или циклопропил;

или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолина, морфолина, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинона, пиперазина, пиперидина и пирролидина, каждый замещен от нуля до 2 R<sub>10a</sub>;

каждый R<sub>10a</sub> независимо выбран из –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), –CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>), –CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>(метилтриазалил), –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фенил), –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолинил), –C(O)CH<sub>3</sub>, –C(O)NH<sub>2</sub>, –C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), –C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –NH<sub>2</sub>, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –NHC(O)CH<sub>3</sub>, –C(O)(фуранил), –O(пиперидинил), –C(O)CH<sub>2</sub>(диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазина, пиперидина, метилпиперидина, диэтилкарбамоилпиперидина, изопропилпиперидина, пиридина, трифторметилпиридина, пиримидина и дигидробензо[d]имидазолонила;

n представляет собой ноль; и

r представляет собой ноль, 1 или 2.

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

R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1–6</sub> алкил, C<sub>1–6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1–6</sub> гидроксифторалкил, C<sub>1–3</sub> аминоалкил, –(CH<sub>2</sub>)<sub>1–2</sub>O(C<sub>1–3</sub> алкил), –(CH<sub>2</sub>)<sub>1–3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, –(CH<sub>2</sub>)<sub>1–2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>,

$-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$ ; и

$\text{R}_{10}$  представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил.

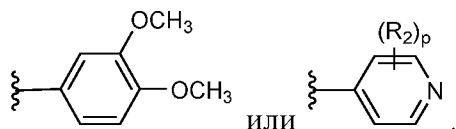
5. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где  $\text{R}_9$  и  $\text{R}_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азабицикло[3.1.1]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, диазабицикло[3.1.1]гептанила, диазабицикло[3.2.0]гептанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[4.4]нонанила, диазаспиро[4.5]деканила, диазепанила, индолинила, морфолинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, каждый замещен от нуля до 3  $\text{R}_{10a}$ .

6. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где  $\text{L}_2$  представляет собой связь.

7. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где  $\text{L}_2$  представляет собой  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ .

8. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где  $\text{L}_2$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

9. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где G представляет собой:



10. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, причем указанное соединение выбрано из следующего: 2-(3,4-диметоксифенил)-5-{октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил}-3-(пропан-2-ил)-1H-индол (1); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанон (2); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N,N-диметил-1H-индол-5-карбоксамид (3); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (4); ((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)метанон (5); 2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло [3,4-с]пиррол-2-ил}-N,N-диметилацетамид (6); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид (7); 1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-

диэтилпиперидин-3-карбоксамид (8); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (9); 1-(2-{5-[2-(3,4-диметоксифенил)-3-(пропан-2-ил)-1H-индол-5-карбонил]-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (10-11); 3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(2-(метиламино)этил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (12); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)метанон (13); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (14); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-(1-метилпиперидин-4-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (15); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанон (16); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (17); (R)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-индол-5-карбоксамид (18); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (19); N-циклогептил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (20); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (21); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (22); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-((2-(пиперидин-4-ил)тиазол-4-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамид (23); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (24); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метанон (25); (R)-1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)пропан-2-он (26); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (27); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (28); (R)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанон (29); (S)-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанон (30); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метанон (31); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метанон (32); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (33); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперидин-4-карбоксамид (34); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)этан-1-он (35); (2-

(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(1-метилпиперидин-4-ил) пиперазин-1-ил)метанон (36); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-фенэтилпиперазин-1-ил)метанон (37); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил) (4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон (38); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-этилпиперазин-1-ил)метанон (39); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил) (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон (40); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон (41); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-ил)метанон (42); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(фуран-2-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (43); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (44); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-((2-фенилтиазол-4-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамид (45); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-индол-5-карбоксамид (46); N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (47); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (48); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (49); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (50); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(пиридин-3-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (51); N-(4-аминобензил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (52); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-индол-5-карбоксамид (53); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)-1H-индол-5-карбоксамид (54); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-индол-5-карбоксамид (55); [1,4'-бипиперидин]-1'-ил(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)метанон (56); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон (57); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон (58); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон (59); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил) метанон (60); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(5-(трифторметил) пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон (61); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперазин-2-он (62); 1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (63); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метанон (64); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(пиридин-2-ил)-1,4-diazепан-1-ил) метанон (65); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(индолин-1-ил)метанон (66);

N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (67); N-(3-амино-3-оксопропил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (68); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-карбоксамид (69); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамидо) метансульфоновая кислота (70); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-метил-3-(метилсульфонамидо)бутил)-1H-индол-5-карбоксамид (71); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1H-индол-5-карбоксамид (72); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-1H-индол-5-карбоксамид (73); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-этил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (74); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-этил-1H-индол-5-карбоксамид (75); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-этил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (76); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N,N-бис(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-карбоксамид (77); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанонгидрохлорид (78); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (79); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил) пиперазин-1-ил) метанон (80); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (81); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид (82); N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (83); N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диэтил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (84); (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (85); (3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4с]пиррол-2(1H)-ил) метанон (86); 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамид (87); (2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил) (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанонгидрохлорид (88); 1-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (89); 2-(5-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид (90); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (91); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанон (92); N-(2-(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамид (93); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-

изопропил-N,N-диметил-1H-индол-5-карбоксамид (94); N-(3-(диметиламино)пропил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамид (95); N-(2-(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксамид (96); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (97); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(4-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)метанон (98); N-бензил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (99); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (100); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (101); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-N-фенэтил-1H-индол-5-карбоксамид (102); N-(3-аминобензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (103); (4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) метанон (104); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (105); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (106); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон, HCl (107); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанон (108); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)метанон (109); (2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (110); 2-(диметиламино)-1-(5-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанон (111); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(2-метил пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанон, HCl (112); 3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (113); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил) метанон (114); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-метилгексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)метанон (115); (3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) метанон (116); 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N,N-диметилацетамид (117); 2-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-N-метилацетамид (118); 1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(метиламино)этанон

(119); 2-(диметиламино)-1-(5-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-он (120); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)метанон, HCl (121); (3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(гексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (122); 3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (123); (3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанон (124); 3-(2,2-дифторэтил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-1H-индол-5-карбоксамид (125); (гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)метанон (126); 3-изопропил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (127); (3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)метанон (128); N-(2-(диметиламино)этил)-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (129); N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (130); N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (131); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (132); (R)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамид (133); N-(2-аминоэтил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамид (134); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамид (135); 3-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-морфолинопропан-1-он (136); 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он (137); (S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)пропанамид (138); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-метилпропанамид (139); (R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамид (140); (R)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)пропанамид (141); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамид (142); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамид (143); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-

N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамид (144); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)пропанамид (145); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамид (146); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамид (147); 1-(6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (148); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он (149); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-он (150); 1-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (151); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (152); 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (153); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (154); (S)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (155); 1-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (156); 1-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (157); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (158); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-2-илметил)пропанамид (159); (S)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пирролидин-3-илметил)пропанамид (160); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамид (161); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамид (162); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-3-илметил)пропанамид (163); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(пиперидин-4-илметил)пропанамид (164); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N,2-диметил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамид (165); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-((1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропанамид (166); N-(4-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамид (167); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-



ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (168); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (169); N-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (170); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-N-(2-(пиперидин-3-ил)этил)пропанамида (171); N-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (172); N-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (173); N-((3-гидроксихинуклидин-3-ил)метил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропанамида (174); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он (175); 1-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (176); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (177); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пропан-1-он (178); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропан-1-он (179); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)пропан-1-он (180); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-он (181); 1-([2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (182); 1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (183); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метил-1-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пропан-1-он (184); 1-(3,6-дiazабцикло[3.2.0]гептан-3-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-метилпропан-1-он (185); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (186); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропанамида (187); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пирролидин-3-ил)пропанамида (188); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((S)-пирролидин-3-ил)пропанамида (189); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((S)-пирролидин-3-ил)пропанамида (190); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (191); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамида (192); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(пиперидин-4-

ил)пропанамид (193); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пропанамид (194); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)пропанамид (195); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)пропанамид (196); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он (197); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-1-(2-метил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пропан-1-он (198); 1-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (199); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (200); 1-(7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (201); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (202); 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (203); 1-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (204); 1-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (205); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропан-1-он (206); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)пропанамид (207); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(((R)-пирролидин-3-ил)метил)пропанамид (208); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамид (209); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)пропанамид (210); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-метил-N-(хинуклидин-3-ил)пропанамид (211); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(((S)-пирролидин-3-ил)метил)пропанамид (212); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-(пиперидин-3-илметил)пропанамид (213); 2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-N-((1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропанамид (214); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (215); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (216); N-(4-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (217); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пропанамид (218); N-(3-аминоциклогексил)-2-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-

ил)пропанамида (219); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1H)-он (220); 2-(5-хлор-1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-циклопропил-3-изопропил-N-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (221); и 2-(5-хлор-1,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-изопропил-N-метил-1H-индол-5-карбоксамид (222).

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

13. Соединение по п. 12 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.