

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091530** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.14

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(54) **ДИАЗАИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) 62/607,941

(72) Изобретатель:

(32) 2017.12.20

Дикман Аларик Дж., Додд
Шармпал С., Муссари Кристофер П.,
Уитли Брайан К. (US), Кумар
Сриканта Ратна, Рамачандра Редди
Анупама Канчи (IN)

(33) US

(86) PCT/US2018/066108

(87) WO 2019/126083 2019.06.27

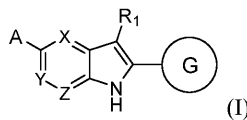
(71) Заявитель:

**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



их N-оксиды или соли, где G, A, X, Y, Z, R₁ и n определены в данном документе. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов сигнального пути Toll-подобного рецептора 7, или 8, или 9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения являются полезными при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

A1

202091530

202091530

A1

ДИАЗАИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/607,941, поданной 20 декабря 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к диазаиндольным соединениям, полезным в качестве ингибиторов сигнального пути Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9), или их комбинациям. В настоящем документе предложены диазаиндольные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и способам ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Члены семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов осуществляет распознавание молекулярных паттернов, происходящих от возбудителей инфекции, включая бактерии, грибки, паразитов и вирусы (см. Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адапторных молекул в консервативный цитоплазматический мотив в рецепторе, называемый доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR), за исключением TLR3, все TLR рекрутируют адапторную молекулу MyD88. Семейство рецепторов IL-1 также содержит цитоплазматический мотив TIR и рекрутирует MyD88 при связывании лиганда (см. Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденной иммунной системы, которые участвуют в защите первой линии. Как паттерн-распознающие рецепторы, TLR защищают от чужеродных молекул, активируемые патогенассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), или при повреждении ткани активируемые дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (DAMP). Всего было идентифицировано 13 членов семейства TLR, 10 у человека, которые локализованы либо на поверхности клетки, либо в эндосомальном компартменте. TLR7/8/9 находятся среди тех, которые расположены эндосомально и распознают одноцепочечную RNA (TLR7 и TLR8) или

неметилированную одноцепочечную DNA, содержащую цитозин-фосфат-гуанин (CpG) мотивы (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать различные воспалительные реакции (продуцирование цитокинов, активация В-клеток и продуцирование IgG, ответная реакция на интерферон I типа). В случае аутоиммунных расстройств аберрантная продолжительная активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению болезненных состояний. Принимая во внимание, что сверхэкспрессия TLR7 у мышей, как было показано, усугубляет аутоиммунное заболевание, было обнаружено, что у мышей нокаут по TLR7 защищает от заболевания у предрасположенных к волчанке мышей линии MRL/lpr. Двойной нокаут по TLR7 и 9 показал дополнительную повышенную защиту.

Поскольку многочисленные состояния могут получить пользу при лечении, включающем модуляцию цитокинов, продукцию IFN и активность В-клеток, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7 и/или TLR8 и/или TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для целого ряда пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу диазаиндольных соединений, которые, как установлено, являются эффективными ингибиторами сигнального пути TLR7/8/9. Эти соединения предложены для применения в качестве лекарственных препаратов с требуемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и показателями токсичности, которые важны для их пригодности в качестве лекарственного препарата.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I), которые используются в качестве ингибиторов сигнального пути Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9 и являются полезными 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, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, 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, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, 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 расстройства, связанного с активностью Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, 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 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.

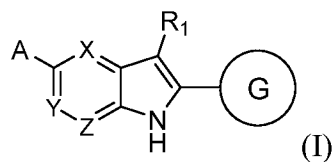
Настоящее изобретение также относится к применению, по меньшей мере, одного из соединений Формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для изготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9, таких как аллергическое заболевание,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

Соединение Формулы (I) и композиции, содержащие соединения Формулы (I), могут применяться для терапии, предотвращения или лечения различных состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, полезны для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или расстройств в различных терапевтических областях, таких как аллергическое заболевание, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде по мере раскрытия изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В первом аспекте настоящее изобретение относится, по меньшей мере, к одному соединению Формулы (I):



его N-оксиду или соли, где:

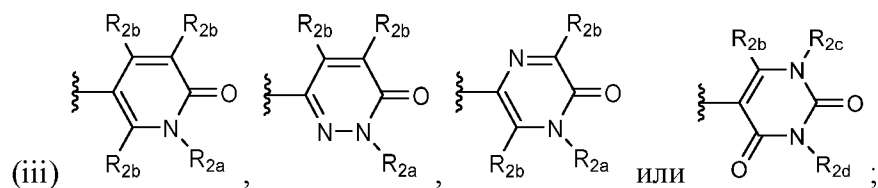
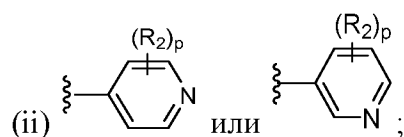
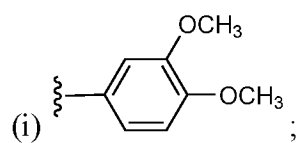
X представляет собой CR_5 или N;

Y представляет собой CR_5 или N;

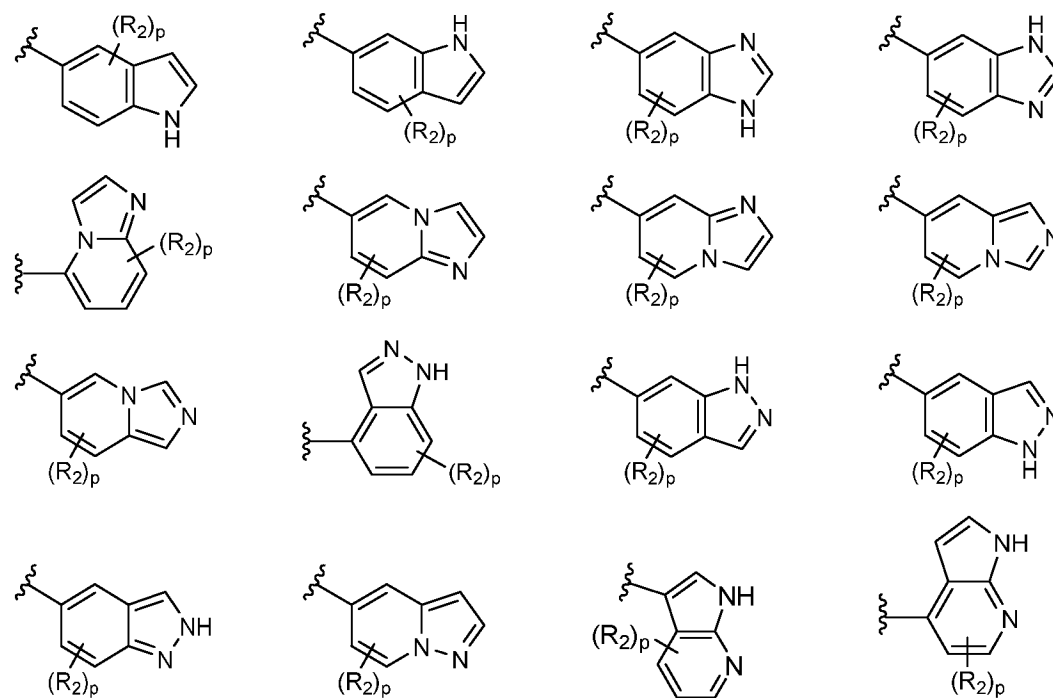
Z представляет собой CR_5 или N;

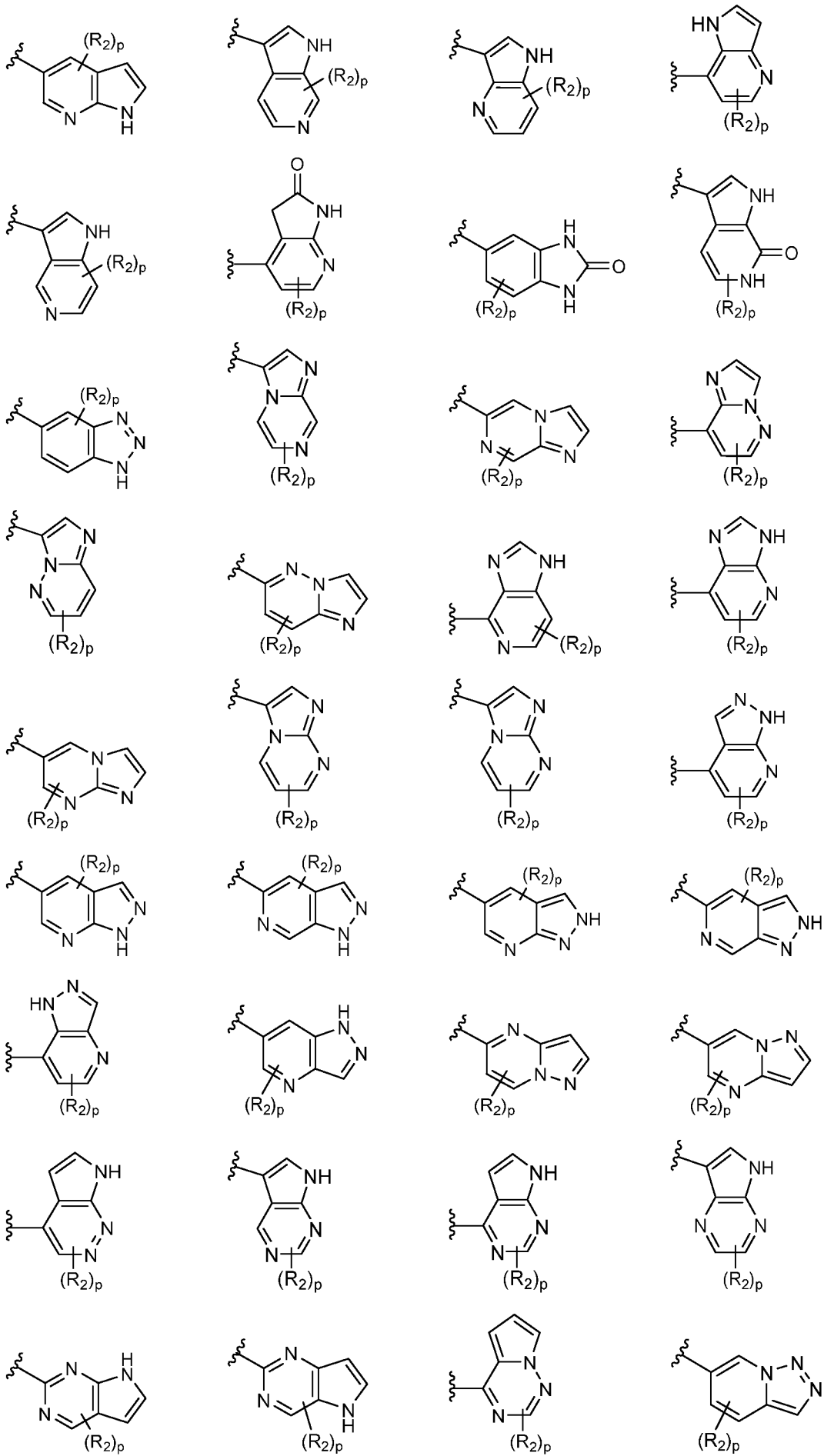
при условии, что один из X, Y и Z представляет собой CR_5 и остальные два из X, Y и Z представляют собой N;

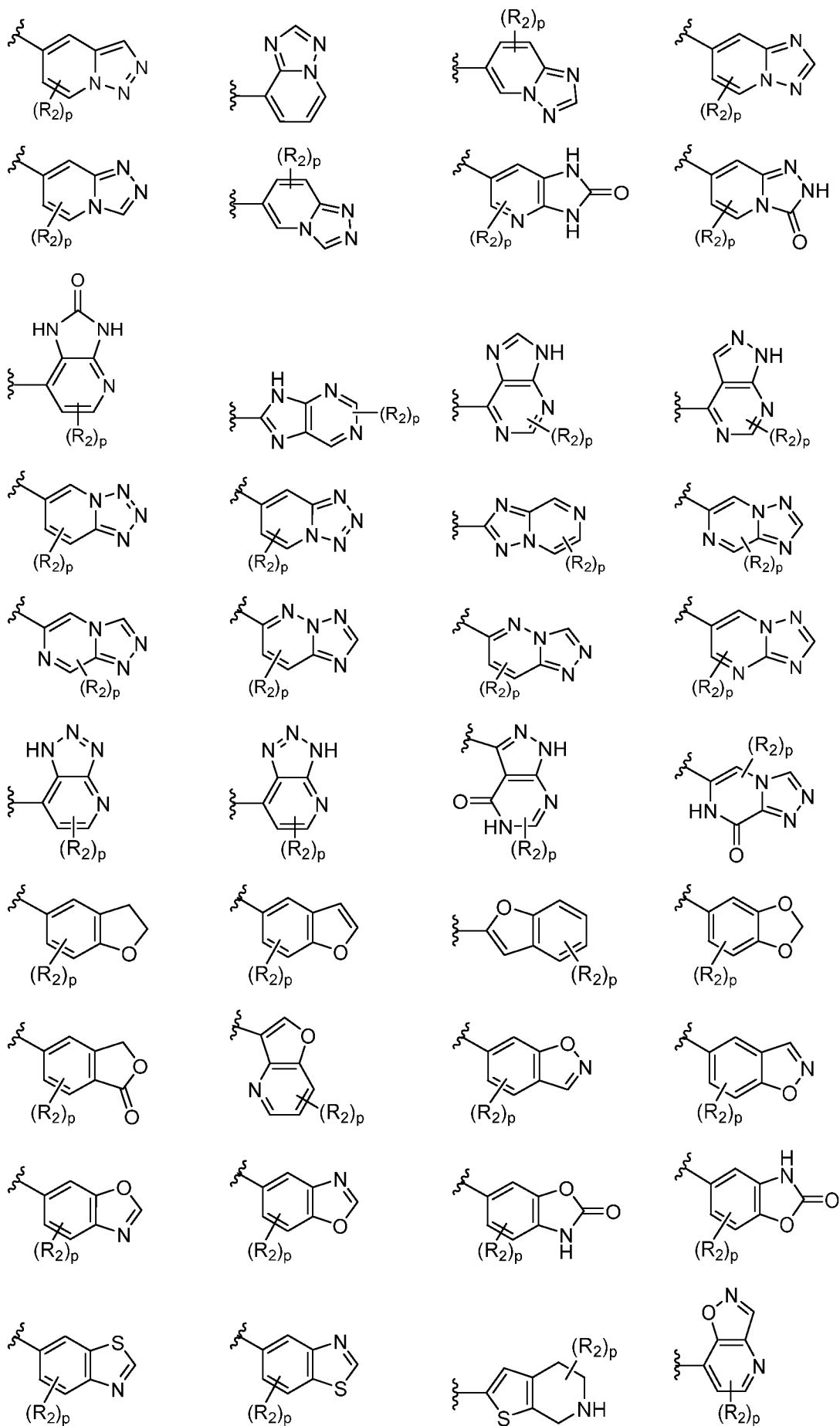
G представляет собой:

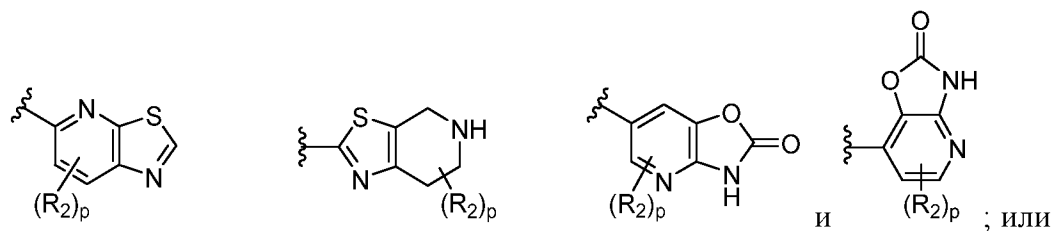


(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:

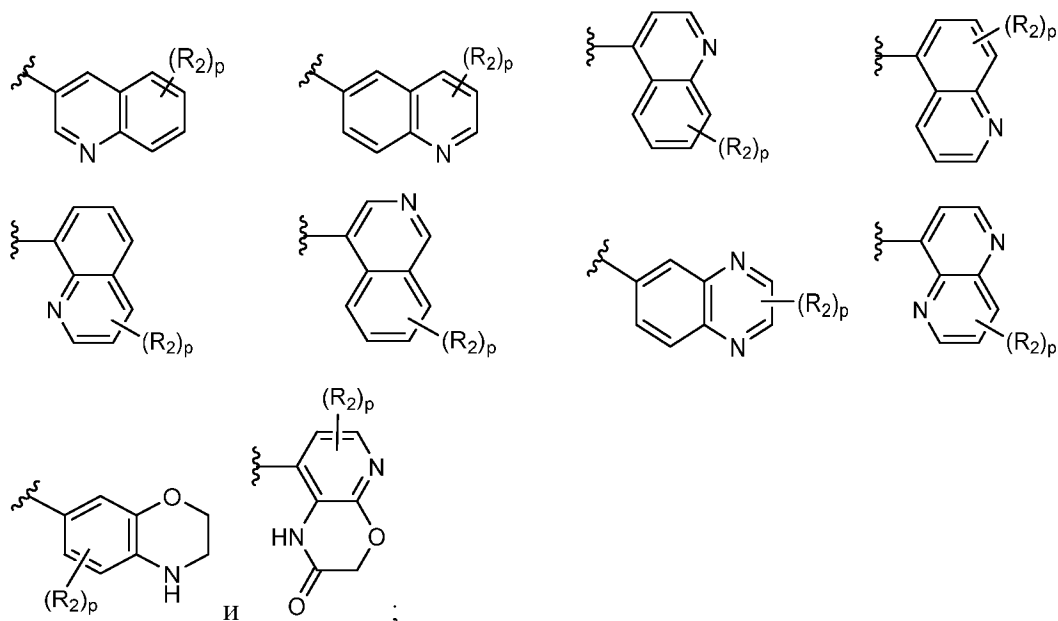








(v) 10-членное гетероциклическое кольцо выбрано из:



A представляет собой:

(i) $-O-L_1-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-L_2-C(O)NR_9R_{10}$;

(iv) $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{11}$, C_{1-3} аминоалкил, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xC(O)R_{11}$,
 $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}$ (пиперидинил), $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)O(CH_2)_{1-2}$ (пиперидинил),
или $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$;

(v) $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, diaзепанила, diaзаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 4 R_{12a} ;

(vi) $-CR_x=CR_x$ (пиперидинил); или

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-б]пиридинила, пиразолила, пиридазинила,

пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозинила, тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротриазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тиооксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от ноля до 2 R_{14a} и от ноля до 3 R_{14b};

L₁ представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$ или $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$;

L₂ представляет собой связь или $-(CR_xR_x)_{1-3}-$;

R₁ представляет собой H, Cl, -CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ гидроксифторалкил, $-CR_v=CH_2$, C₃₋₆ циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-C(O)O(C_{1-3} \text{ алкил})$ или тетрагидропиранил;

каждый R₂ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4} \text{ алкил})$, C₁₋₃ фторалкокси, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5} \text{ гидроксиалкил})$, $-C(O)NR_x(C_{2-6} \text{ алкоксиалкил})$, $-C(O)NR_x(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-NR_y(C_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-NR_xCH_2(\text{фенил})$, $-NR_xS(O)_2(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-NR_xCH_2(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-(CH_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпирозолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, амино-оксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)(\text{тиазолил})$;

R_{2a} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3} \text{ алкил})$, C₃₋₆ циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-CH_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, галоген, -CN, $-NR_xR_x$, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-C(O)O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

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

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

R_5 представляет собой F, Cl, $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-OCH_3$;

R_6 представляет собой:

(i) $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-3}OH$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$ или $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CHFCR_xR_xOH$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-O$ (пиперидинил);

R_7 представляет собой:

(i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$ или $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$; или

(ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x$ (метилпиперидинил), $-NR_x(CH_2)_{2-3}$ (морфолинил), диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2$ (метилфенил), $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_{7a} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, C_{3-6} циклоалкил, диазаспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[5.5]ундеканил, диазепанонил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинонил, пирролидинил или пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-CH_3$;

R_{7b} представляет собой:

(i) C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2-3}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-NR_y(C_{1-2}$ цианоалкил), $-NR_x(C_{1-2}$ фторалкил), $-NR_x(C_{2-4}$ гидроксифторалкил),

$-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$,
 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ или $-\text{OR}_{7d}$; или

(ii) азепанил, азетидинил, diaзепанил, диоксотиморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкил, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (пирролидинил) и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$;

R_8 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

или R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diaзепанонила, diaзепанила, diaзаспиро[3.5]нонанила, diaзаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{8a} представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (метилфенил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (метилпиразолил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (тиофенил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил, пиридинил или пиримидинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил или $-\text{CF}_3$;

R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} гидроксифторалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил) или $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;

R_{9a} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или

октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ гидроксиалкила, C₁₋₃ гидроксифторалкила, C₁₋₃ аминоалкила, -NR_yR_y, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

R₁₀ представляет собой H, C₁₋₄ алкил, -(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂ алкил) или C₃₋₆ циклоалкил;

или R₉ и R₁₀ совместно 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 из которых замещен от нуля до 3 R_{10a};

каждый R_{10a} независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂(метилтриазилил), -CH₂CH₂(фенил), -CH₂CH₂(морфолинил), -C(O)(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_yR_y, -C(O)CH₂NR_yR_y, -NR_yR_y, -NHC(O)(C₁₋₃ алкил), -C(O)(фуранил), -O(пиперидинил), -C(O)CH₂(диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиримидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R₁₁ представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ аминоалкила, -(CH₂)₁₋₂(фенил), -C(O)CH₂NR_xR_x, C₁₋₅ гидроксиалкила, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₂S(O)(C₁₋₃ алкил), оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой F, Cl, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ фторалкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₁₋₂NR_xHS(O)₂(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, C₁₋₃ алкокси, -NR_yR_y, -NR_x(C₁₋₄ фторалкил), -NR_x(C₁₋₂ цианоалкил), -NR_xCH₂NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ гидроксиалкил), -NR_x(CR_xR_xCR_xR_x)O(C₁₋₃ алкил), -NR_x(CH₂C(O)NR_xR_x), -NR_x(C₁₋₃ алкокси), -NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂ алкил), -NR_xC(O)CH₃, -NR_xC(O)(C₁₋₂ фторалкил), -NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x, -NR_xC(O)CH₂NR_yR_y, -NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ гидроксиалкил), -NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -NR_xS(O)₂(C₁₋₂ алкил), -C(O)(C₁₋₅ алкил), -C(O)(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂

алкил), $-C(O)CR_xR_xNR_yR_y$, R_{12b} , $-CR_xR_xR_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-C(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$,
 $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xR_{12b}$, $-N(CH_2CN)R_{12b}$,
 $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xCH_2R_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_{12b}$ или $-OR_{12b}$;
 или два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый из которых замещен от ноля до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-OH$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-4} алкокси, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$ и $-CR_xR_xS(O)_2(C_{1-3}$ алкил);

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, галоген, $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-23} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-CR_xR_xNR_yR_y$, $-CR_xR_xNR_x(C_{1-3}$ цианоалкил), $-CR_xR_xNR_x((CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил)),
 $-CR_xR_xN((CH_2)_{1-2}OCH_3)_2$, $-CR_xR_xNR_x(CH_2C\equiv CR_x)$, $-CR_xR_xNR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$,
 $-(CR_xR_x)_{1-3}CR_xR_xNR_xR_x$, $-CR_x(NH_2)(CH_2)_{1-4}NR_xR_x$, $-CR_xR_xNR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил),
 $-CR_xR_xNR_x(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-2}OH$, $-CR_xR_xNR_x(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$, $-CR_xR_xC(O)NR_xR_x$, $-NR_xR_y$,
 $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ фторалкил), $-NR_xC(O)O(C_{1-3}$ алкил),
 $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)(C_{1-3}$ алкил),
 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-3}OH$, $-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-2}$ цианоалкил),
 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$,
 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-2}$ алкил),
 $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-S(O)_2NR_xR_x$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ алкил);

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил, бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или триазолидинил, каждый из которых замещен от ноля до 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-CH_2C(O)NR_xR_x$, C_{3-6} циклоалкила, $-CH_2$ (фенил),

$-\text{CH}_2$ (пирролил), $-\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{CH}_2$ (метилпиперазинил), $-\text{CH}_2$ (тиофенил), метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$;

каждый R_{14b} представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$;

R_{14c} представляет собой адамантанил, азепанил, азетидинил, C_{3-7} циклоалкил, диазепанил, имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролил, триазолил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из F, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксикала, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (тетрагидрофуранил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, морфолинила, метилпиперидинила, пиперазина, пиридинила и пирролидинила;

L_3 представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{NR}_x-$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}-$;

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

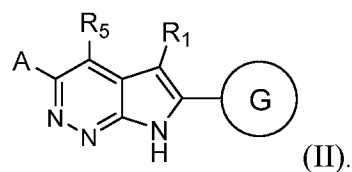
каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

r имеет значения ноль, 1, 2, 3 или 4.

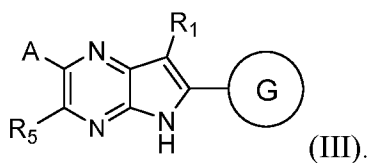
В соединениях Формулы (I), их N-оксиде или солях, где A представляет собой $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$; и R_{12} и R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, и циклическая группа содержит один или более гетероатомов, данная циклическая группа связана с индольным кольцом посредством атома углерода в циклической группе.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где: X представляет собой CR_5 ; Y представляет собой N; Z представляет собой N; и G, A, R_1 и R_5 определены в первом аспекте. Соединения этого варианта осуществления имеют структуру Формулы (II):

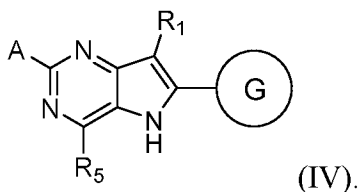


Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где: X представляет собой N; Y представляет собой CR_5 ; Z представляет собой N; и G, A, R_1 и R_5 определены в первом аспекте. Соединения этого варианта осуществления имеют

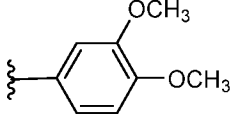
структуру Формулы (III):



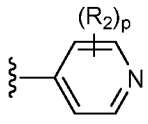
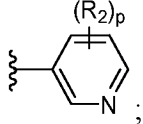
Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где: X представляет собой N; Y представляет собой N; Z представляет собой CR₅; и G, A, R₁ и R₅ определены в первом аспекте. Соединения этого варианта осуществления имеют структуру Формулы (IV):



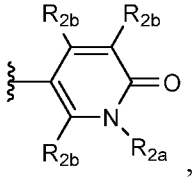
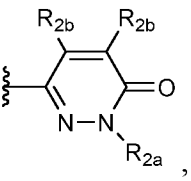
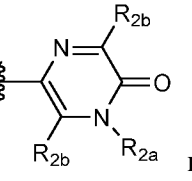
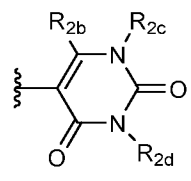
Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I) или его соли, где G

представляет собой:  ; и A, R₁, R₅ и n определены в первом аспекте.

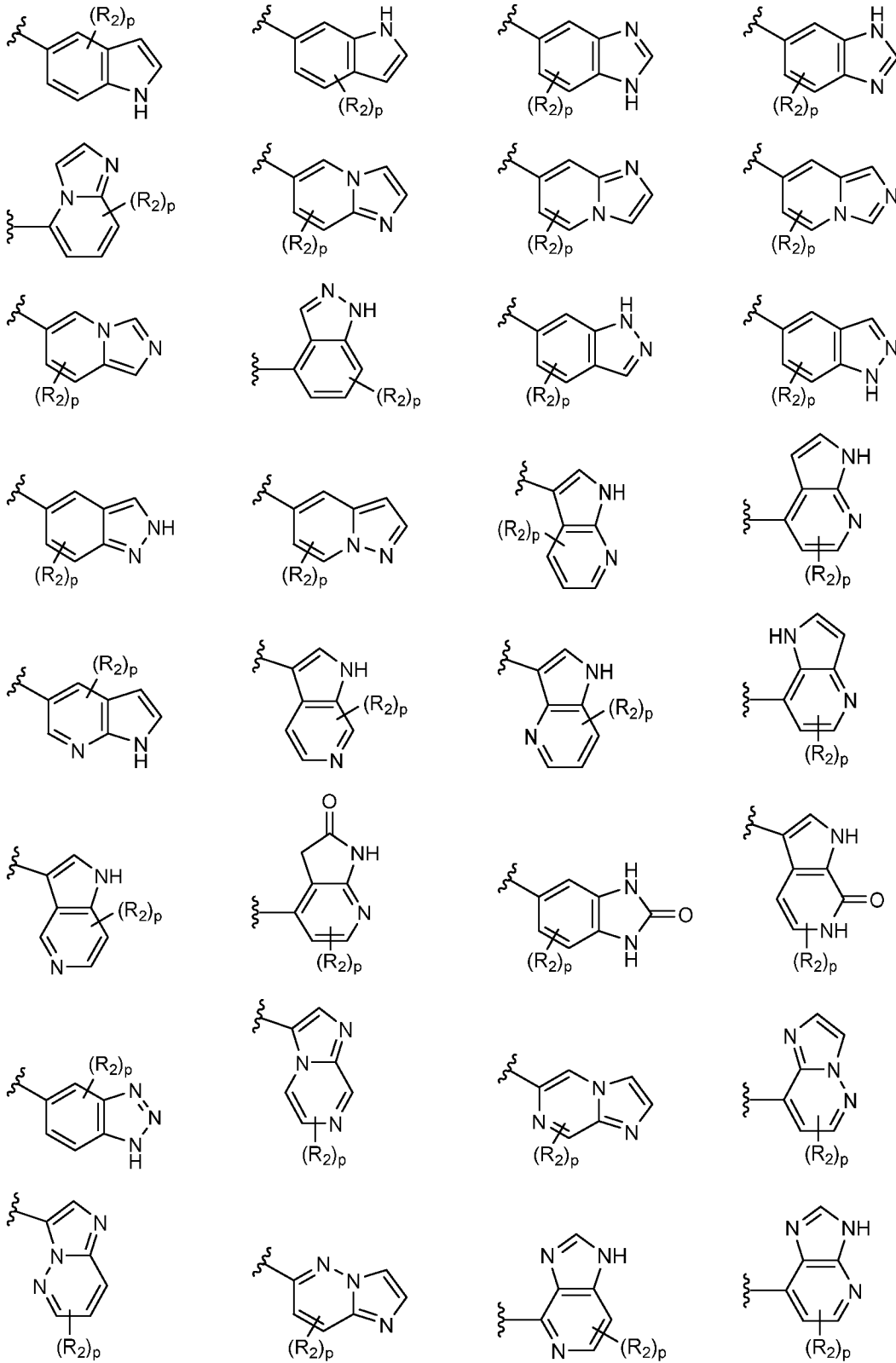
Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли,

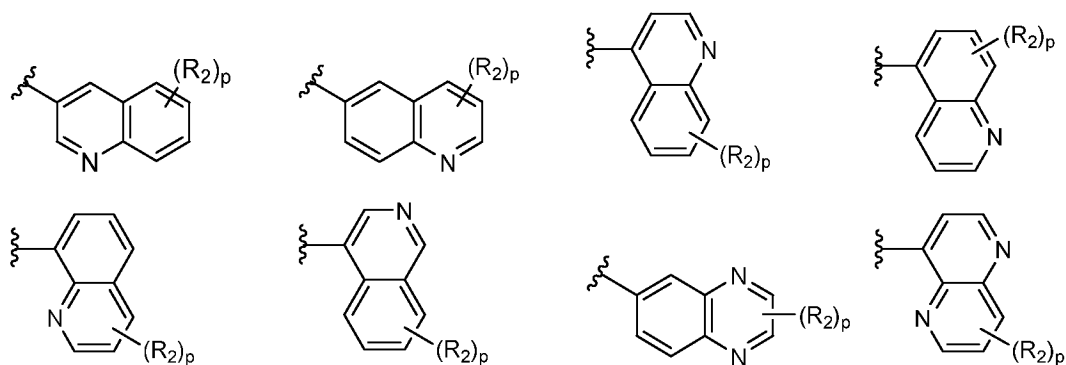
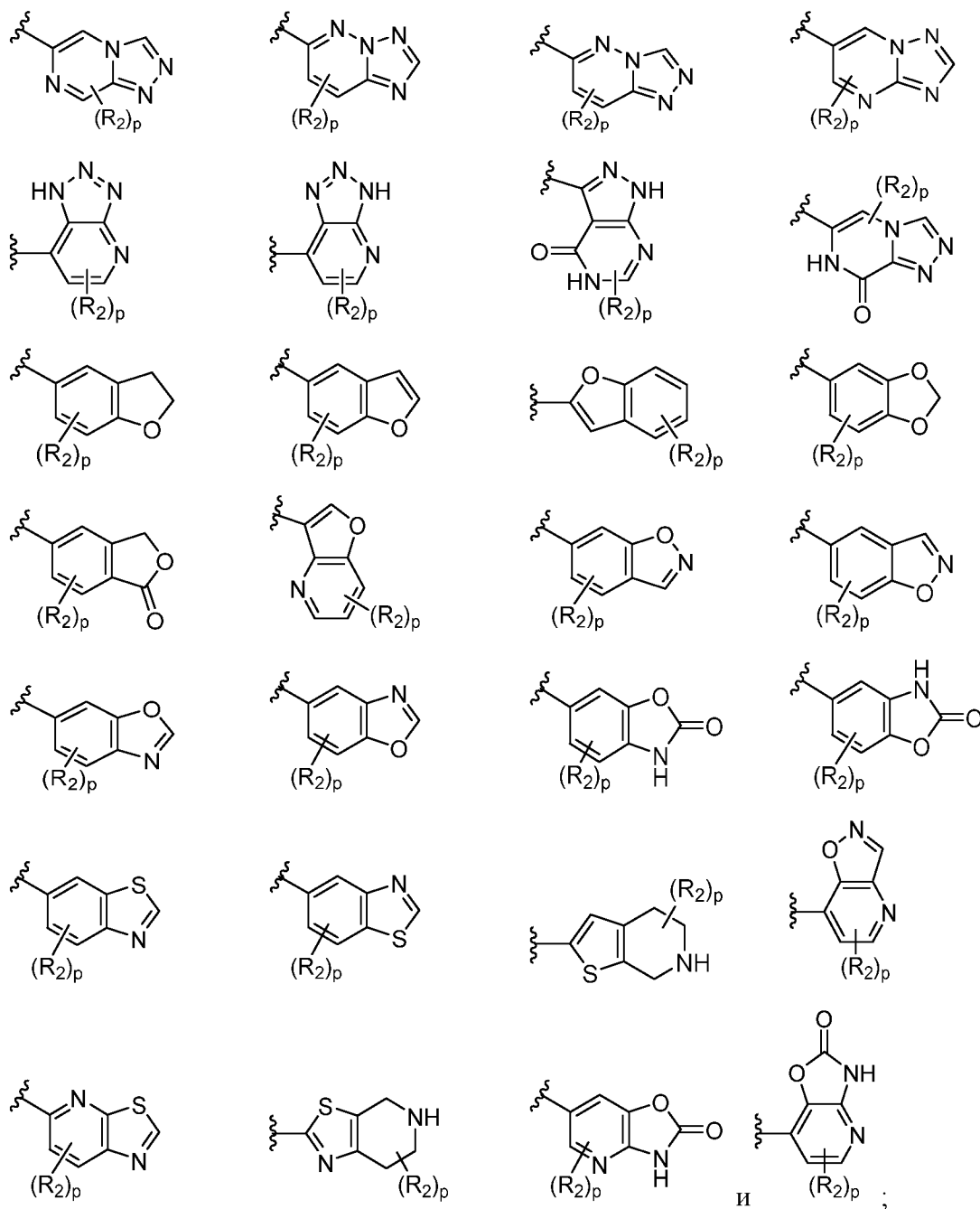
где G представляет собой:  или  ; и A, R₁, R₂, R₅, n и p определены в первом аспекте.

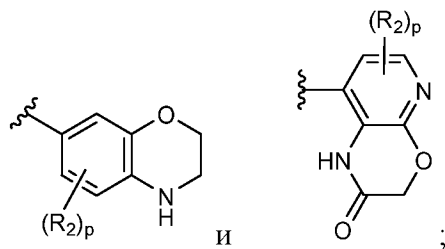
Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I) или его соли, где G

представляет собой , ,  или  ; и A, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, R₅, n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксилалкил, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, C₃₋₆ циклоалкил, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -CH₂(фенил), тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксилалкил, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(циклопропил), -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_x(C₁₋₃ алкил), -CR_x=CH₂ или -CH=CH(C₃₋₆ циклоалкил). Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой -CH₃; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или -CH₃.

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







и А, R₁, R₂, R₅, n и р определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где:

А представляет собой:

(i) –O-L₁-R₆;

(ii) –NR₇R₈;

(iii) –L₂-C(O)NR₉R₁₀;

(iv) –(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ аминоалкил, –(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁,
–CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(пиперидинил), –CH₂NR_xC(O)OCH₂(пиперидинил) или
–CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x;

(v) –CR_xR₁₂R₁₃, где R₁₂ и R₁₃ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C₃₋₇ циклоалкила, диазепанила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{3a};

(vi) –CR_x=CR_x(пиперидинил); или

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-б]пиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинила, тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тиаоксидазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b};

L₁ представляет собой связь, –(CR_xR_x)₁₋₂–, –CH₂C(O)–, –CH₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₂–, –CH₂NR_xC(O)– или –CH₂NR_xC(O)CH₂–;

L₂ представляет собой связь или –(CR_xR_x)₁₋₂–;

R₁ представляет собой H, Cl, –CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ гидроксильный алкил или

$-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил});$

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

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

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

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

R_6 представляет собой:

(i) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CHF}\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-\text{O}(\text{пиперидинил});$

R_7 представляет собой:

(i) R_{7a} , $-\text{CH}_2\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или

(ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{метилпиперидинил})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{морфолинил})$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{метилфенил})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{пирролидинил})$, C_{3-6}

циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_7 представляет собой:

(i) C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2-3}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-NR_y(C_{1-2}$ цианоалкил), $-NR_x(C_{1-2}$ фторалкил), $-NR_x(C_{2-4}$ гидроксифторалкил), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$; или

(ii) азепанил, азетидинил, diaзепанил, диоксотиморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, $-CH_3$ или $-CH_2CN$;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-CH_3$;

R_8 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

или R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diaзепанонила, diaзепанила, diaзаспиро[3.5]нонанила, diaзаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_7 и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{8a} представляет собой $-OH$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1-2}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(CH_2)_{1-2}$ (метилпиразолил), $-(CH_2)_{1-2}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой F или $-CH_3$;

R_9 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-5} гидроксиалкил, C_{2-5} гидроксифторалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$,

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;

R_{9a} представляет собой C_{5-7} циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

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

или R_9 и R_{10} совместно 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 из которых замещен от нуля до 3 R_{10a} ;

каждый R_{10a} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2$ (метилтриазолил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (фенил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 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), $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{O}(\text{пиперидинил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиримидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

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

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

фторалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ гидроксилалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; или два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый из которых замещен от ноля до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} гидроксилалкила, C_{1-2} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил);

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксилалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ цианоалкил), $-\text{CHR}_x\text{NR}_x((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)$, $-\text{CHR}_x\text{N}((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}_x)$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ фторалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил);

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил, бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил,

каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₄ гидроксиалкила, -NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)(C₁₋₂ алкил), -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -CH₂C(O)NR_xR_x, C₃₋₆ циклоалкила, -CH₂(фенил), -CH₂(пирролил), -CH₂(морфолинил), -CH₂(метилпиперазинил), -CH₂(тиофенил), метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) -L₃-R_{14c};

каждый R_{14b} представляет собой F, -CH₃ или -OCH₃;

L₃ представляет собой -(CR_xR_x)₁₋₃-, -CH(NH₂)-, -CR_xR_xNH-, -C(O)-, -C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -NR_x-, -NR_xC(O)-, -NR_xCH₂-, -NR_xCH₂C(O)-, -O- или -O(CH₂)₁₋₂-; и

R_{14c} представляет собой адамантанил, азетидинил, C₃₋₆ циклоалкил, diazepанил, имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из F, -OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ гидроксиалкила, -NR_xR_y, -NR_xC(O)CH₃, -C(O)(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_xR_x, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)(тетрагидрофуранил), -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -CH₂C(O)NR_xR_y, морфолинила, метилпиперидинила, пиперазинила, пиридинила и пирролидинила.

и G, n и p определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где:

A представляет собой:

(i) -O-L₁-R₆;

(ii) -NR₇R₈;

(iii) -L₂-C(O)NR₉R₁₀;

(iv) -CHR_xR₁₁, -CH₂CH₂R₁₁, -CH₂NH₂, -CH₂NHC(O)R₁₁,
-CH₂NHC(O)CH₂CH₂(пиперидинил), -CH₂NHC(O)OCH₂(пиперидинил) или
-CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂;

(v) -CHR₁₂R₁₃, где R₁₂ и R₁₃ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C₃₋₆ циклоалкила, diazasпиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{12a};

(vi) -CH=CH(пиперидинил); или

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-б]пиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинила, тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тиаоксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b};

L₁ представляет собой связь, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂C(O)N(CH₃)-, -CH₂C(O)NHCH₂- или -CH₂C(O)NHCH₂CH₂-;

L₂ представляет собой связь, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- или -CH₂CH₂-;

R₆ представляет собой:

(i) -CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂ или -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, циклогексил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил или -O(пиперидинил);

R₇ представляет собой:

(i) -CH₂(изопропилазаспиро[3.5]нонанил), -CH₂(метилпирролидинил), -C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂, -C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂C(O)OH, -C(O)CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NH₂, -C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -C(O)CH(NH₂)(циклогексил), -C(O)CH(NH₂)(фенил), -C(O)(аминоциклогексил), -C(O)(морфолинил), -C(O)(пирролидинил), пентаметилпиперидинил, метилпиперидинил-пиперидинил, метилпирролидинил-пирролидинил или фенил, замещенный -OCH₂CH₂(пирролидинил) или -OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; или

(ii) циклогексил, замещенный -NR_x(CH₂)₂₋₃N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂NHCH₃,

–NH(метилпиперидинил), –NH(CH₂)₂₋₃(морфолинил), диметиламинопиперидинилом, или пиперазинил, замещенный –CH₃, –CH₂CH₃, –C(CH₃)₃, –CH₂CH(CH₃)₂, –C(O)CH₃, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(метилфенил), –(CH₂)₂₋₃(пирролидинил), циклопентилом, пиридинилом или метилпиперидинилом;

R_{7b} представляет собой:

(i) –CH₃, –CH(CH₃)₂, –C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂CH₂C≡CH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, –CH₂C(O)NR_xR_x, –NR_xR_y, –NR_x(C₁₋₄ гидроксипирролидинил), –NR_y(C₁₋₂ цианоалкил), –NR_x(C₁₋₂ фторалкил), –NR_x(C₂₋₄ гидроксифторалкил), –NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, –NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, –NR_xCH₂CH₂N(CH₃)₂, –NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, –OCH₂CH₂N(CH₃)₂, –C(O)CH₂NR_xR_x, –(CH₂)₁₋₂R_{7d}, –NHR_{7d}, –NH(CH₂)₁₋₂R_{7d} или –OR_{7d}; или

(ii) азепанил, азетидинил, диазепанил, диоксотиморфолинил, морфолинил, оксаазапиро[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b};

каждый R_{7c} независимо представляет собой –CH₃ или –CH₂CN;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C₃₋₆ циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкила, –NH₂, –C(O)CH₃, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, –OCH₂CH₂(пирролидинил) и –OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из –CH₃;

R₈ представляет собой H, –CH₃ или –CH₂CH₃;

или R₇ и R₈ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила и пирролидинила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c};

R_{8a} представляет собой –OH, –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –C(CH₃)₃, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂CH₂CF₃, –C(O)CH₃, –CH₂(циклопропил), –CH₂(метилфенил), –(CH₂)₂₋₃(пирролидинил), –CH₂(метилпиразолил), –CH₂(тиофенил), –NR_xR_x, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} представляет собой $-CH_3$;

R_9 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ или $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$;

R_{9a} представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_{1-3} алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

R_{10} представляет собой H , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или циклопропил;

или R_9 и R_{10} совместно 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 из которых замещен от нуля до 2 R_{10a} ;

каждый R_{10a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (метилтриазилил), $-CH_2CH_2$ (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), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиримидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из F , $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2$ (фенил), $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)CH_3$, оксетанила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{2-4}$
 фторалкил), $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{H}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; или два
 R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, циклопропил,
 диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидропиранил,
 диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил,
 октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил,
 пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил,
 тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый из которых замещен от
 ноля до 4 заместителями, независимо выбранными из F , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H , F , Cl , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CR}_x(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_3)$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил,
 бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, диазепанил, морфолинил, фенил,
 пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил,
 хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил,
 каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, циклобутила, циклопентила, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$,
 $-\text{CH}_2(\text{пирролил})$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпиперазинил})$, $-\text{CH}_2(\text{тиофенил})$,
 метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$;

каждый R_{14b} представляет собой $-\text{CH}_3$;

L_3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{O}-$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

R_{14c} представляет собой адамантанил, азетидинил, циклопропил, циклогексил, диазепанил,
 имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил,
 пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил
 или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из
 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, морфолинила, метилпиперидинила, пиразинила,
 пиридинила и пирролидинила; и

r имеет значения ноль, 1, 2 или 3; и G определен в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли,
 где R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксипалкил или
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил); и G , A, R_5 , n и r определены в первом аспекте. В этот вариант
 осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Также в этот вариант осуществления включены

соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил; и G, A, R_1 , R_5 , R_x , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой $-\text{O-L}_1-\text{R}_6$; и G, R_1 , R_5 , R_6 , L_1 , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых L_1 представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$; и каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-\text{O}(\text{пиперидинил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой $-\text{NR}_7\text{R}_8$; и G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , R_x , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_7 представляет собой:

(i) R_{7a} , $-\text{CH}_2\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или

(ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{метилпиперидинил})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{морфолинил})$, диметиламино пиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{метилфенил})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{пирролидинил})$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_{7b} представляет собой:

(i) C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ или $-\text{OR}_{7d}$;

или

(ii) азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, фенил, пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил), $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-CH_3$; и

R_8 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R_{8a} представляет собой $-OH$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1-2}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(CH_2)_{1-2}$ (метилпиразолил), $-(CH_2)_{1-2}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил или пиридинил; и каждый R_{8b} независимо представляет собой F или $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой $-NR_7R_8$; и G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{7b} представляет собой:

(i) C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2-3}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$;

или

(ii) азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, $-CH_3$ или $-CH_2CN$;

R_{8a} представляет собой $-OH$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$

алкил), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (метилфенил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (метилпиразолил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (тиофенил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил или пиридинил; и

каждый R_{8b} независимо представляет собой F или $-\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ или $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; и G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_x , n и p определены в первом аспекте.

В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} аминоалкила, $-\text{CH}_2$ (фенил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, diazepанила, diazasпиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 4 R_{12a} ; и G, R_1 , R_5 , R_{12} , R_{13} , R_x , R_y , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-2} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил)), $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ цианоалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ фторалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$,

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

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где A представляет собой ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиазинила, пиазоло[3,4-b]пиридинила, пиазолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиазинила, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тиооксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b} ; и G, R_1 , R_5 , R_{14a} , R_{14b} , R_x , R_y , n и p определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ цианоалкил), $-\text{CHR}_x\text{NR}_x((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)$, $-\text{CHR}_x\text{N}((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}_x)$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ фторалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил);

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил,

бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, diaзепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₄ гидроксиалкила, -NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)(C₁₋₂ алкил), -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -CH₂C(O)NR_xR_x, C₃₋₆ циклоалкила, -CH₂(фенил), -CH₂(пирролил), -CH₂(морфолинил), -CH₂(метилпиперазинил), -CH₂(тиофенил), метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) -L₃-R_{14c};

каждый R_{14b} представляет собой F, -CH₃ или -OCH₃; и

R_{14c} представляет собой адамантанил, азепанил, азетидинил, C₃₋₇ циклоалкил, diaзепанил, имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролил, триазолил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из F, -OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ гидроксиалкила, -NR_xR_y, -NR_xC(O)CH₃, -C(O)(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_xR_x, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)(тетрагидрофуранил), -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -CH₂C(O)NR_xR_y, морфолинила, метилпиперидинила, пиразинила, пиридинила и пирролидинила.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), его N-оксиду или соли, где указанное соединение выбрано из следующих:

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин (1);

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин (2);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин (3);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин (4);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин (5);

6-(3,4-диметоксифенил)-2-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин (6);

5-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (7);

5-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (8);

- 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (9);
- 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (10);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (11);
- 5-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (12);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (13);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (14);
- 1-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (15);
- 7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (16);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (17);
- 1-(4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (18);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (19);
- 1-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (20);
- 5-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (21);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (22);
- 7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-(2-метилпиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (23);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (24);
- 4-(7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (25);

- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-биперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (26);
- 1-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (27);
- 1-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (28);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (29);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (30);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (31);
- 2-(4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (32);
- 5-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (33);
- 5-(7-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (34);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (35);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (36);
- 3-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин (37);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метилэтан-1-амин (38);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-амин (39);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (40);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (41);
- 1-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метилметанамин (42);

- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (43);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (44);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (45);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (46);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (47);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (48);
- метил 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилат (49);
- 2-(4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (50);
- 2-(1-((1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (51);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1-((4-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (52);
- 5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (53);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (54);
- (6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанон (55);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамид (56);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (57);
- 6-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (58);
- 6-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (59);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-

б]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (60);
 6-(7-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-
 б]пиразин-6-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (61);
 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)-8-
 метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (62);
 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5H-пирроло[2,3-
 б]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (63);
 6-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)-7,8-диметил-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (64);
 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5H-пирроло[2,3-
 б]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (65); и
 6-(7-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-
 б]пиразин-6-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (66).

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от сущности или существенных признаков настоящего изобретения. Настоящее изобретение охватывает все упомянутые в настоящем документе комбинации аспектов и/или вариантов осуществления изобретения. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для сочетания с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для образования отдельно взятого варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены для образования их подкомбинаций. Варианты осуществления, обозначенные

в данном документе как примерные или предпочтительные, предназначены для иллюстративных целей и не являются ограничивающими.

Если в настоящем документе конкретно не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число.


Используемое здесь выражение «соединения» относится, по меньшей мере, к одному соединению. Например, соединение Формулы (I) включает соединение Формулы (I) и два или более соединений Формулы (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями содержит атомы водорода, достаточные для насыщения валентностей.

Определения, изложенные в данном документе, обладают приоритетом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенными в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, поскольку они используются во всем описании изобретения (если они не ограничены иным образом в конкретных случаях) либо по отдельности, либо как часть большей группы.

На протяжении всего описания специалистом в данной области могут быть выбраны группы и их заместители для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в данной области техники условному обозначению  применяется в представленных структурных формулах для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Термины “гало” и “галоген” в контексте данного документа относятся к F, Cl, Br и I.

Термин “циано” относится к группе -CN.

Термин “амино” относится к группе -NH₂.

Термин “оксо” относится к группе =O.

Термин “алкил” в контексте данного документа относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с прямой 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, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, *n*-пропил и *i*-пропил), бутил (например, *n*-бутил, *i*-бутил, втор-бутил и *трет*-бутил) и пентил (например, *n*-пентил, изопентил, неопентил), *n*-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда числа присутствуют в нижнем индексе после символа “C”, нижний индекс более конкретно определяет

количество атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, "C₁₋₆ алкил" обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью с атомами углерода от одного до шести.

Термин "фторалкил" в контексте данного документа предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенных одним или более атомами фтора. Например, "C₁₋₄ фторалкил" предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или более атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин "цианоалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одной или более циано группами. Например, "цианоалкил" включает -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄ цианоалкил.

Термин "аминоалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одной или более амино группами. Например, "аминоалкил" включает -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ и C₁₋₄ аминоалкил.

Термин "гидроксиалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одной или более гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и C₁₋₄ гидроксиалкил.

Термин "гидроксифторалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одной или более гидроксильными группами и одним или более атомами фтора. Например, "гидроксифторалкил" включает -CHFCH₂OH, -CH₂CHF(C(CH₃)₂)OH и C₁₋₄ гидроксифторалкил.

Термин «циклоалкил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа присутствуют в нижнем индексе после символа «С», этот нижний индекс с большей конкретностью определяет число атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа. Например, "C₃₋₆ циклоалкил" обозначает циклоалкильные группы с атомами углерода от трех до шести.

Термин «алкокси» в контексте данного документа относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе (-OCH₃). Например, "C₁₋₃ алкокси" обозначает алкоксигруппы с атомами углерода от одного до трех.

Термин “алкоксиалкил” в контексте данного документа относится к алкоксигруппе, присоединенной через ее атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту, например, метоксиметильной группе ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Например, “ C_{2-4} алкоксиалкил” обозначает алкоксиалкильные группы с атомами углерода от двух до четырех, такие как $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Соединения Формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизация может использоваться для получения соединений Формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений Формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» обозначает физическую ассоциацию соединения Формулы (I) с одной или более молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В определенных случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» охватывает как фазу раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, ацетонитрильные сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны в данной области.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-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 для получения композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее

99% соединения Формулы (I) («по существу чистое»), которая затем используется или применяется для составления рецептуры, как описано в данном документе. Такие «по существу чистые» соединения Формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать процесс выделения из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составления в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено для осуществления стабильных соединений.

«Терапевтически эффективное количество» предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению в отдельности, или количества заявленной комбинации соединений, или количества соединения по настоящему изобретению в сочетании с другими активными ингредиентами, эффективного для действия в качестве ингибитора TLR7/8/9 или эффективного для лечения или предотвращения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, таких как SLE, IBD, множественный склероз (MS) и синдром Шегрена, и ревматоидный артрит.

В контексте данного документа термины «лечение» или «терапия» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но еще не было диагностировано как имеющее его; (b) ингибирование болезненного состояния, то есть, прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, то есть, осуществление регресса этого болезненного состояния.

Предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно-меченные соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого в других случаях. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает дейтерированные метильные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

ПОЛЕЗНОСТЬ

Иммунная система человека формировалась для защиты организма от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы гарантируют, что различные клеточные компоненты иммунной системы нацелены на чужеродные вещества или организмы, не нанося при этом постоянного или значительного повреждения индивиду. В то время как инициирующие факторы в настоящее время не совсем понятны, при аутоиммунных болезненных состояниях иммунная система направляет свою воспалительную реакцию на органы-мишени у пораженного индивида. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим или первичным поражением целевого органа или тканей; таких как сустав в случае ревматоидного артрита, щитовидная железа в случае тиреоидита Хашимото, центральная нервная система в случае множественного склероза, поджелудочная железа в случае диабета типа I и кишечник в случае воспалительного заболевания кишечника.

Соединения по изобретению ингибируют сигнальный путь Toll-подобного рецептора 7, или 8, или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинации. Соответственно, соединения Формулы (I) полезны при лечении состояний, связанных с ингибированием сигнального пути одного или более из TLR7, TLR8 или TLR9. Такие состояния включают заболевания, связанные с рецепторами TLR7, TLR8 или TLR9, при которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

В контексте данного документа термины «лечение» или «терапия» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предотвращение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к этому болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) подавление болезненного состояния, то есть, прекращение его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или облегчение, уменьшение интенсивности, ослабление или излечение заболевания или расстройства и/или его симптомов.

Ввиду своей активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9, соединения Формулы (I) полезны при лечении заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR7, TLR8 или TLR9, но не ограничиваясь ими, воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, астма, болезнь «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; ауто-воспалительных заболеваний, включая криопирин-связанные периодические синдромы (CAPS), периодический синдром, связанный с рецепторами TNF (TRAPS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагра, подагрический артрит; расстройств метаболизма, включая диабет 2-го типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; деструктивных поражений костей, таких как заболевание, связанное с резорбцией костей, остеоартроз, остеопороз, множественная миелома, связанная с поражением костей; пролиферативных расстройств, таких как острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризация роговицы и инфантильные гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, онкологических и вирусных заболеваний, таких как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусный (CMV) ретинит, СПИД, соответственно.

Более конкретно, определенные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают, без ограничения, панкреатит (острый или хронический), астму, аллергические реакции, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабеты, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, множественный склероз, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит при краснухе, острый синовит, недостаточность β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную форму малярии, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией костей,

отторжения аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, кахексию, обусловленную инфекцией, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, пирез, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию роговицы и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая острый гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и цитомегаловирусный ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при инфаркте миокарда, гипоксию органов, васкулярную гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид синтазой-2 и обыкновенную пузырчатку. В этот вариант осуществления включены способы лечения, при которых состояние выбрано из волчанки, включая волчаночный нефрит и системную красную волчанку (SLE), болезнь Крона, язвенный колит, отторжение аллотрансплантата, ревматоидный артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и обыкновенную пузырчатку. Также включены способы лечения, при которых состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, включая реперфузионные повреждения при церебральной ишемии в результате инсульта и реперфузионное повреждение сердца в результате инфаркта миокарда. Другим способом лечения является тот, при котором заболевание представляет собой множественную миелому.

В одном варианте осуществления соединения Формулы (I) полезны при лечении рака, включая макроглобулинемию Вальденстрема (WM), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), кожную диффузную В-крупноклеточную лимфому и первичную лимфому (CNS).

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцибельных провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS-2), также называемая как циклооксигеназа-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, дополнительные связанные с TLR7/8/9 состояния включают отек, аналгезию, лихорадку и боль, такую как нейромышечная боль, головная боль, боль, вызванная онкологическим заболеванием, зубная боль и боль при артрите.

Соединения по изобретению также могут быть использованы для лечения вирусных инфекций в ветеринарии, таких как лентивирусные инфекции, включая, но не ограничиваясь ими, вирус инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, включая вирус иммунодефицита кошек, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота и вирус иммунодефицита собак.

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

Способы лечения состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут включать введение соединений Формулы (I) отдельно или в комбинации с каждым и/или другими подходящими терапевтическими агентами, полезными для лечения таких состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также предназначено для включения количества комбинации заявленных соединений, которое эффективно для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

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

Вышеуказанные другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут применяться, например, в таких количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference (PDR)*, или, в иных случаях, как

определено специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) могут быть введены до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить состояния, связанные с рецепторами TLR7/8/9, включая заболевания, опосредованные рецептором семейства IL-1, как описано выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические агенты, как описано выше, и рецептуры могут быть составлены, например, с использованием стандартных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательных веществ, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т. д.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области технологии приготовления лекарственных средств.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает композиции, содержащие одно или более соединений Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Состав фармацевтически приемлемых носителей подбирается в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Они включают, без ограничения, тип и природу формулируемого активного агента; субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтическое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного агента, связующих веществ и т. д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения согласно Формуле (I) могут быть введены любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости данного типа лечения или количества соединения Формулы (I), которое необходимо доставить.

В данное изобретение также включен класс фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы (I) и один или более нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ (совместно именуемых в настоящем документе как «вещества-носители») и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения Формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно, в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению, например, могут быть введены перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интрастернально в стандартных дозированных составах, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и основы лекарственного средства. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например, стеарат магния, и распадающееся вещество, такое как кросповидон. Смесь носителей может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде лекарственной формы для перорального применения или инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно изготавливается 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 около 0.1 до 1000 мг, предпочтительно, от около 0.25 до 250 мг и, более предпочтительно, от около 0.5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с использованием стандартных методик.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может, например, доставляться перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Примеры пероральных препаратов включают, но не ограничиваются ими, например, таблетки, троше, пастилки для рассасывания, водные и масляные суспензии, растворимые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции,

предназначенные для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любыми способами, известными в данной области, для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые препараты, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может содержать, по меньшей мере, один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчителей, антиоксидантов и консервантов. Например, таблетка может быть приготовлена путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие агенты и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо без покрытия, либо покрыта известными способами, либо для маскировки неприятного вкуса горького на вкус лекарственного средства, либо для замедления распада и абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым поддерживая действие активного ингредиента в течение более длительного периода. Типичные водорастворимые маскирующие вкус вещества включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные замедляющие вещества включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, 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 могут быть получены, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и, по меньшей мере, одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть приготовлена, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним вспомогательным

веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные вспомогательные вещества, подходящие для изготовления водной суспензии, включают, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один консервант, такой как, например, этил и н-пропил п-гидроксибензоат; по меньшей мере, один краситель; по меньшей мере, один ароматизатор и/или, по меньшей мере, один подсластитель, включая, но не ограничиваясь ими, 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; или 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. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к масляной суспензии может быть добавлен, по меньшей мере, один из подсластителей, уже описанных выше, и/или, по меньшей мере, один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать, по меньшей мере, один консервант, включая, но не ограничиваясь ими, например, антиоксидант, такой как, например, бутилгидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере, с одним суспендирующим агентом и/или, по меньшей мере, с одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты являются

такими, как уже описано выше. Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы могут также содержать, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители; ароматизаторы и красители.

Эмульсия, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) может быть приготовлена, например, 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 получена, но не ограничена ими, например, из растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или маслом, или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, например, природные фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также является предпочтительным включать как масло, так и жир. Вместе, эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов), образуют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу рецептур крема. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат один или с воском, или другие вещества, хорошо известные в данной области.

Соединения Формулы (I) могут также доставляться, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно путем любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Типичные инъеклируемые формы включают, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды-носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Композиции для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекции. Эти растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или более носителей или разбавителей, предусмотренных для использования в составах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (то есть, каптисолом), солюбилизацией соразстворителем (то есть, пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (то есть, Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

Стерильную инъекруемую микроэмульсию масло-в-воде можно получить, например, путем 1) растворения, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения масляной фазы, содержащей соединение Формулы (I), со смесью воды и глицерина; и 3) обработкой этой комбинации для образования микроэмульсии.

Стерильную водную или масляную суспензию можно приготовить в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензия может быть приготовлена с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть приготовлена с использованием стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или суспендирующей среды, таких как, например, стерильные

нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-альфа-токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF) или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, динатрийгидрофосфат, калийгидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут преимущественно использоваться для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут подвергаться обработке в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами для получения лекарственных препаратов для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут подвергаться общепринятым фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать известные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т. д. Таблетки и пилюли дополнительно могут быть приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Количества вводимых соединений и схема приема для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению зависят от множества

факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, степень тяжести заболевания, путь и частоту введения, а также конкретное используемое соединение. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но может быть определен согласно обычной практике с использованием стандартных методик. Суточная доза от около 0.001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно, от около 0.0025 до около 50 мг/кг массы тела и, наиболее предпочтительно, от около 0.005 до 10 мг/кг массы тела, может быть подходящей. Суточная доза может вводиться от одной до четырех доз в день. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу на двухдневный цикл.

В терапевтических целях активные соединения по настоящему изобретению обычно объединяют с одним или более вспомогательными веществами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, который может быть представлен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат, по меньшей мере, одно соединение Формулы (I) и, необязательно, дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и несущей среды. Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат соединение Формулы (I), описанное здесь, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. В контексте данного документа изделие предназначено для включения, но не ограничивается ими, наборов и упаковок. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения воспалительного расстройства и/или аутоиммунного

заболевания (как определено ранее). В другом варианте осуществления в листовке-вкладыше в упаковку указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения воспалительного расстройства и/или аутоиммунного заболевания. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит изделие внутри своих границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для размещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, доставки и/или продажи оптом/частному лицу. Первый контейнер предназначен для включения бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тубика (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для размещения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные пачки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), саше и мешки. Листовка-вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобы или другого метода крепления, или она может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно, листовка-вкладыш в упаковку расположена на наружной стороне второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы листовка-вкладыш в упаковку была физически прикреплена с помощью клейкой ленты, клея, скобы или другого метода крепления. В качестве альтернативы, она может находиться рядом или соприкасаться с внешней стороной второго контейнера, не будучи физически прикрепленной.

Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, ярлык и т. д., в котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация обычно будет определяться регулирующим органом, контролирующим область, в которой должен продаваться товар (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). В одном варианте осуществления на вкладыше в упаковку конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть

изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Например, вкладыш в упаковку представляет собой материал для печати (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу на клеевой основе или пластик, и т. д.), на котором была сформирована необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, что является понятным специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже. Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и способов, описанных в этом разделе. Реакции проводятся в растворителях, соответствующих реагентам и используемым материалам, и являются подходящими для проводимых преобразований. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, выбираются в качестве стандартных условий для этой реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза является понятным, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и в этом случае должны использоваться альтернативные методики. Иногда это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество

альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

ПРИМЕРЫ

Получение соединений Формулы (I) и промежуточных соединений, используемых при получении соединений Формулы (I), можно проводить, используя способы, показанные в следующих Примерах и соответствующих способах. Методики и условия, применяемые в этих Примерах, и конкретные соединения, полученные в этих Примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, как могут быть получены соединения Формулы (I). Исходные материалы и реагенты, используемые в этих Примерах, когда они не получены с помощью способа, описанного в настоящем документе, обычно либо коммерчески доступны, либо указаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

СОКРАЩЕНИЯ

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
anhyd.	безводный
aq.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
CV	объем колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород

h, hr или hrs	час(ы)
HCTU	<i>O</i> -(6-хлорбензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HOAc	уксусная кислота
HCl	соляная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC	жидкостная хроматография
M	молярность
mM	миллимолярность
Me	метил
MeOH	метанол
MГц	мегагерц
min.	минута(ы)
mins	минута(ы)
M ⁺¹	(M+H) ⁺
MS	масс-спектрометрия
n или N	нормальность
NBS	<i>n</i> -бромсукцинимид
nm	нанометр
nM	наномоль
NMP	<i>N</i> -метилпирролидин
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунты на квадратный дюйм
Ret Time	время удерживания
sat.	насыщенный
SFC	хроматография со сверхкритической подвижной фазой
TEA	триэтиламин

TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
XPhos Precatalyst 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, частицы 1.7 мкм; 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°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

QC-ACN-TFA-XB: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод А1: L3 Acquity: колонка: (ЖХ-МС) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; буфер: 0.05% TFA; диапазон градиента: 2%-98% В (от 0 до 1 мин), 98%В (до 1.5 мин), 98%-2% В (до 1.6 мин); время градиента: 1.6 мин; скорость потока: 0.8 мл/мин; продолжительность анализа: 2.2 мин; детектирование: детектор 1: УФ при 220 нм; детектор 2: МС (ESI⁺).

Метод В1: L2 Aquity (4); колонка: (ЖХ-МС) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; буфер: 0.05% TFA; диапазон градиента: 2%-98% В (от 0 до 1 мин), 98%В (до 1.5 мин), 98%-2% В (до 1.5 мин); время градиента: 1.8 мин; скорость потока: 0.8 мл/мин; продолжительность анализа: 2.2 мин; детектирование: детектор 1: УФ при 220 нм; детектор 2: МС (ESI⁺).

(А): колонка Ascentis Express C18 (50 x 2.1 мм, частицы 2.7 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); подвижная фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, скорость потока = 1 мл/мин.

(D): колонка Kinetex XB C18 (75 x 3 мм), частицы 2.6 мкм; растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде:ацетонитриле (98:02); подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде:ацетонитриле (02:98); температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

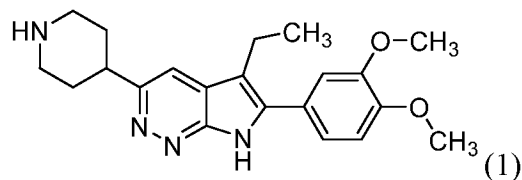
DDL2: колонка Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная

фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 минут, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

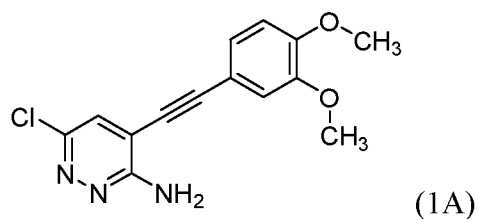
(TS): колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 мм), частицы 1.7 мкм; растворитель А = 100% вода с 0.05% TFA; растворитель В = 100% ацетонитрил с 0.05% TFA; градиент = 2-98% В на протяжении 1 минуты, затем 0.5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

ПРИМЕР 1

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин

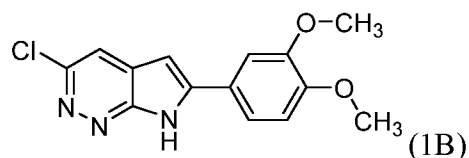


Промежуточное соединение 1А: 6-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиридазин-3-амин



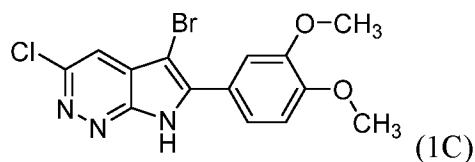
Смесь 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (320 мг, 1.54 ммоль), 4-этинил-1,2-диметоксибензола (260 мг, 1.61 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (53 мг, 0.046 ммоль) и иодида меди (I) (29 мг, 0.15 ммоль) помещали в большую виалу с завинчивающейся крышкой и септой с тефлоновым покрытием. Из виалы откачивали воздух и продували азотом. Процедуру повторяли дважды, и газообразный азот удаляли. Добавляли TEA (15 мл), и виалу герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученные в результате твердые вещества растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0%-100% DCM/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf, с получением 6-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиридазин-3-амин (400 мг, 1.38 ммоль, 90% выход), МС m/z (290, М+Н).

Промежуточное соединение 1В: 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин



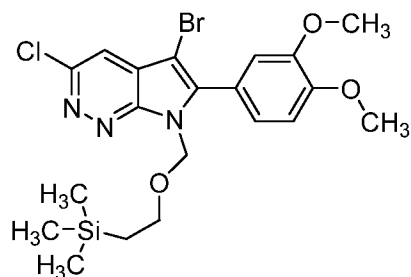
Раствор 6-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиридазин-3-амина (300 мг, 1.0 ммоль), содержащий иодид меди (I) (39 мг, 0.21 ммоль) в NMP (4 мл), нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 190°C в течение 30 секунд. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток разбавляли водой. Полученные в результате твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (250 мг, 0.86 ммоль, 83% выход). МС m/z (290, M+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.94 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 3H).

Промежуточное соединение 1C: 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин



К раствору 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (240 мг, 0.83 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (115 мг, 0.83 ммоль) с последующим добавлением NBS (140 мг, 0.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли этилацетатом (70 мл), выливали в делительную воронку и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl (3 x 20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученные в результате твердые вещества растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0%-100% DCM/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf, с получением 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (180 мг, 0.49 ммоль, 59% выход), МС m/z (368/370, M+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Гц, 1H).

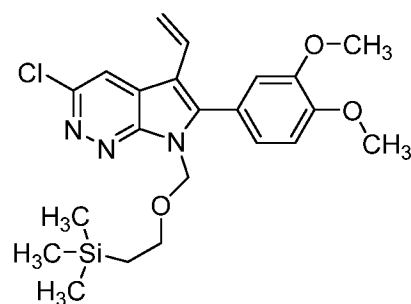
Промежуточное соединение 1D: 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин



(1D)

К раствору 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (160 мг, 0.43 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере азота при -5°C добавляли NaH (21 мг, 0.52 ммоль, 60% в масле). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли SEM-Cl (0.10 мл, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч, разбавляли этилацетатом (50 мл), последовательно промывали 10% водным раствором LiCl (2 x 10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырое вещество растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0%-50% гексаны/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf, с получением 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (172 мг, 0.35 ммоль, 80% выход), m/e (498, $M+1$), который был загрязнен ~5% еще одного алкилсодержащего региоизомера. Использовали как есть на последующих стадиях.

Промежуточное соединение 1E: 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин

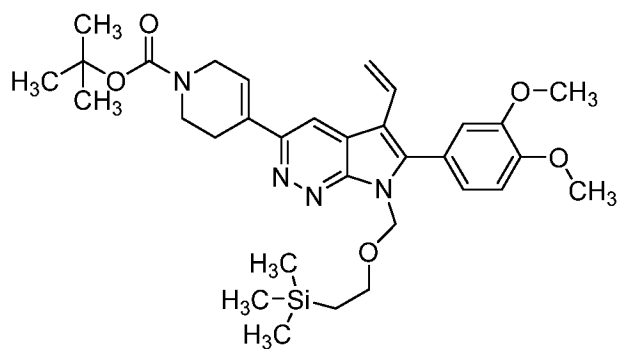


(1E)

К смеси 5-бром-3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (140 мг, 0.28 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0.060 мл, 0.35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 мг, 0.014 ммоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (2 мл) с последующим добавлением водного 3 М раствора трикалия фосфата (0.280 мл, 0.84 ммоль). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaCl (1 мл). Смесь встряхивали, и органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырое вещество растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0%-100% гексаны/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf, с получением 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (100 мг, 0.22 ммоль, 80% выход), m/e (446, M+1). Вещество было загрязнено ~5% другого защищенного SEM региоизомера. Вещество переносили как есть на следующую стадию.

Промежуточное соединение F: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

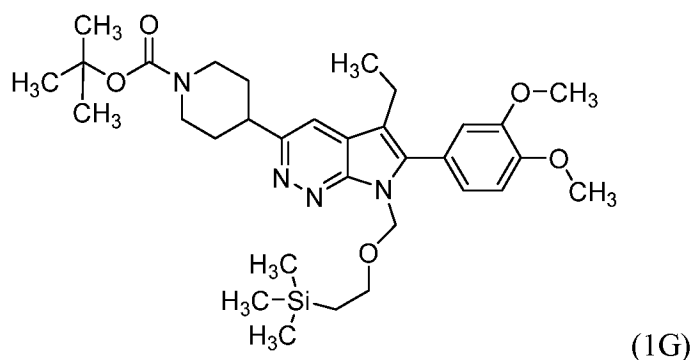


(1F)

К смеси, содержащей 3-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (100 мг, 0.224 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (83 мг, 0.27 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (7.5 мг, 0.012 ммоль), в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (2 мл) с последующим добавлением продутого газообразным азотом 3 М водного раствора трикалия фосфата (0.225 мл, 0.68 ммоль). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой, и систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaCl (1 мл). Смесь встряхивали, и органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырое вещество растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 5%-100% гексаны/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne

ISCO CombiFlash Rf, с получением трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (120 мг, 0.20 ммоль, 90% выход), МС m/z (593, М+Н). Вещество было загрязнено ~5% другого защищенного SEM региоизомера. Вещество переносили как есть на следующую стадию.

Промежуточное соединение G: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В смеси трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-5-винил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (130 мг, 0.219 ммоль) и Pd-C (50 мг, 0.047 ммоль) в метаноле (5 мл) создавали избыточное давление до 50 psi газообразным водородом в сосуде Парра, и смесь встряхивали на аппарате Парра в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Сырое вещество растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 5%-100% гексаны/EtOAc, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf, с получением трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0.084 ммоль, 38.2% выход), МС m/z (597. М+Н). Вещество было загрязнено ~5% другого защищенного SEM региоизомера. Вещество переносили как есть на следующую стадию.

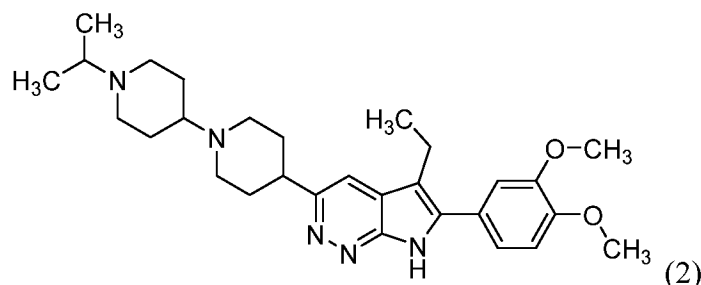
Пример 1

Раствор трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0.034 ммоль) в EtOH (1 мл) обрабатывали 6 М водной HCl (0.25 мл, 1.5 ммоль) и нагревали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток преобразовывали в свободное основание, используя SCX, кислотную ионообменную смолу. UCT, поглотительно-экстракционная колонка, артикул

CUBCX1HL3R3, 300 мг. Применялись следующие условия: соединение растворяли в MeOH (0.5 мл), загружали на колонку, которая была уравновешена метанолом и промыта ~6 мл метанола, и соединение затем элюировали 2 н. аммиаком в MeOH и концентрировали с получением сырого 6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина. Сырое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5% удерживание в течение 2 мин и 5-75% В на протяжении 10 минут, затем 2-минутное удерживание при 75% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением очищенного 6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина, 2 TFA (12 мг, 0.019 ммоль, 57.2% выход), МС m/z (595, М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 2.1 Гц, 1H), 7.42 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Гц, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.41-2.20 (m, 4H), 1.39 (t, J=7.6 Гц, 3H). ВЭЖХ, время удерживания: 5.09 мин; Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0 x 150 мм, с использованием следующих условий: начальный % В = 10 до 100% В на протяжении 12 мин, и удерживание 100% до 15 мин, скорость потока = 1 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = H₂O/MeCN с 0.05% TFA; растворитель А = 95/5 вода/MeCN с 0.05% TFA; растворитель В = 5/95 вода/MeCN с 0.05% TFA.

ПРИМЕР 2

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин

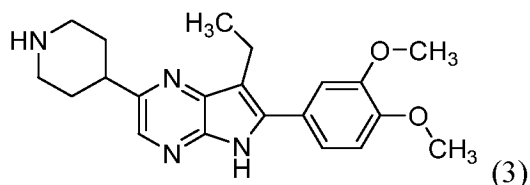


К раствору, содержащему 6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин, 2 TFA (10 мг, 0.017 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-он (7 мг, 0.05 ммоль) и ТЕА (10 мкл, 0.072 ммоль) в DMF (0.5 мл), добавляли триацетоксиборогидрид натрия (20 мг, 0.09 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (5 мкл, 0.09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 20 ч. Сырое вещество разбавляли

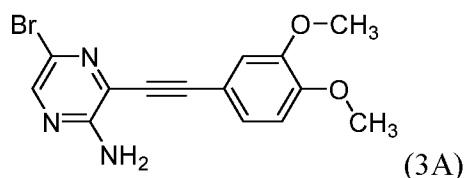
водой/CAN (1/9) (1.5 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5% удерживание в течение 2 мин и 5-75% В на протяжении 10 минут, затем 2-минутное удерживание при 75% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина, 2 TFA (4.5 мг, 5.63 мкмоль, 33% выход), МС m/z (492, М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.74 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.93 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.27-2.00 (m, 7H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 6H). ВЭЖХ, время удерживания: 4.85 мин на колонке Sunfire C18 3.5 мкм, 3.0x150 мм, с использованием следующих условий: начальный % В = 10 до 100% В на протяжении 12 мин и удерживание 100% до 15 мин, скорость потока = 1 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = H₂O/MeCN с 0.05%TFA, растворитель А = 95/5 вода/MeCN с 0.05% TFA; растворитель В = 5/95 вода/MeCN с 0.05% TFA.

ПРИМЕР 3

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин



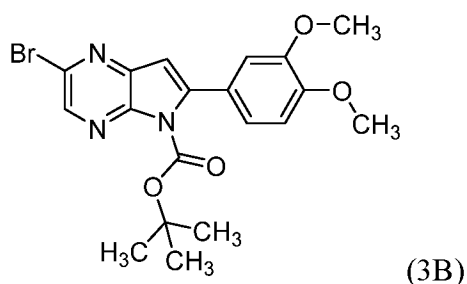
Промежуточное соединение 3А: 5-бром-3-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиазин-2-амин



В 20 мл виалу с септой и крышкой со сбросом давления добавляли 3,5-дибромпиазин-2-амин (500 мг, 1.977 ммоль), DMF (1.98E+04 мкл), триэтиламин (2756 мкл, 19.77 ммоль), иодид меди (I) (37.7 мг, 0.198 ммоль) и тетракиспалладий (114 мг, 0.099 ммоль). Раствор продували N₂ в течение 5 минут. Добавляли 4-этинил-1,2-диметоксибензол (321 мг, 1.977 ммоль), и виалу продували N₂ в течение дополнительных 5 минут. Реакция протекала в течение ночи при 25°C. Желтое твердое вещество удаляли фильтрованием и высушивали

под вакуумом. Фильтрат добавляли к EtOAc (50 мл) и промывали рассолом (3x100 мл). Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью хроматографии (Isco, 40 г, силикагель, 100% гексаны до 70% EtOAc) с получением 5-бром-3-((3,4-диметоксифенил)этинил)пирозин-2-амин (561 мг, 1.6 ммоль, 81.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, время удерживания 1.37 мин [B1]. МС m/z : 334 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 3H), 3.81 (s, 6H).

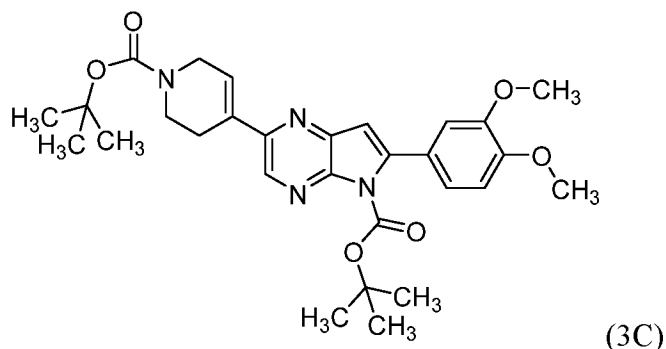
Промежуточное соединение 3В: трет-бутил 2-бром-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*] пирозин-5-карбоксилат



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 5-бром-3-((3,4-диметоксифенил)этинил)пирозин-2-амин (294 мг, 0.880 ммоль), THF (10 мл) и трет-бутоксид калия (247 мг, 2.199 ммоль). Раствор нагревали до 70°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Добавляли насыщенный хлорид аммония (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1x50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в THF (10 мл) и добавляли трет-бутоксид калия (148 мг, 1.320 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0.409 мл, 1.760 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли рассолом (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1x30 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердые вещества очищали с помощью хроматографии (Isco, 24 г, силикагель, 100% гексаны - 100% EtOAc). Подобные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-бром-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пирозин-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (224 мг, 0.516 ммоль, 59%). ЖХ-МС, время удерживания 1.73 мин [B1]. МС m/z : 436 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.49-8.40 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

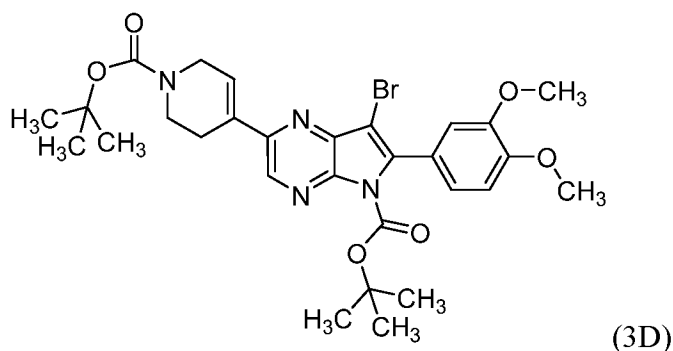
Промежуточное соединение 3С: трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-

тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-5-карбоксилат



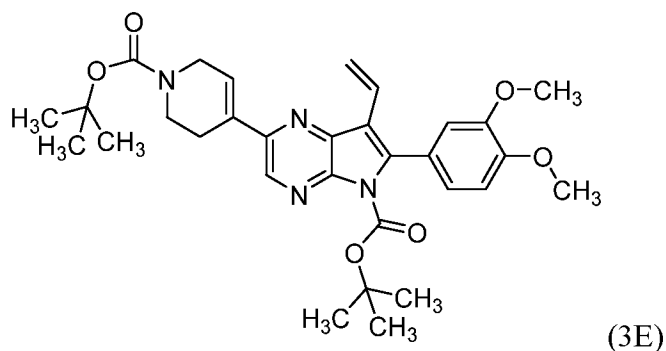
В 20 мл виалу с септой и крышкой со сбросом давления добавляли трет-бутил 2-бром-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-5-карбоксилат (213 мг, 0.490 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (303 мг, 0.981 ммоль) и предкатализатор второго поколения X-Phos (38.6 мг, 0.049 ммоль). Смесь дегазировали N₂ несколько раз. Добавляли трикалий фосфат (490 мкл, 1.471 ммоль) и THF (4905 мкл), и сосуд дегазировали N₂ несколько раз. Виалу нагревали до 65°C в течение 4 часов. Раствор разбавляли рассолом (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Масло очищали с помощью хроматографии, Isco (25 г, силикагель, 100% гексаны - 60% EtOAc/гексан), подобные фракции объединяли и высушивали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-5-карбоксилата в виде желтой пены (240 мг, 0.425 ммоль, 87%). ЖХ-МС, время удерживания 1.88 мин [B1]. МС *m/z*: 537 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.75 (br. s., 2H), 1.51-1.49 (m, 9H), 1.37 (s, 9H).

Промежуточное соединение 3D: трет-бутил 7-бром-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-5-карбоксилат



В 20 мл сцинтилляционную вials добавляли трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-5-карбоксилат (240 мг, 0.447 ммоль) и DMF (2 мл). N-бромсукцинимид (78 мг, 0.438 ммоль) (предварительно перекристаллизованный) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли по каплям на протяжении 30 минут. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь растворяли в воде (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью хроматографии (Isco, 40 г, силикагель, 100% гексан - 60% EtOAc). Подобные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 7-бром-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (64 мг, 0.104 ммоль, 23%). ЖХ-МС, время удерживания 2.00 мин [B1]. МС *m/z*: 615 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.71 (br. s., 1H), 4.20 (d, J=2.4 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, J=5.5 Гц, 2H), 2.80 (d, J=1.5 Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33-1.31 (m, 9H).

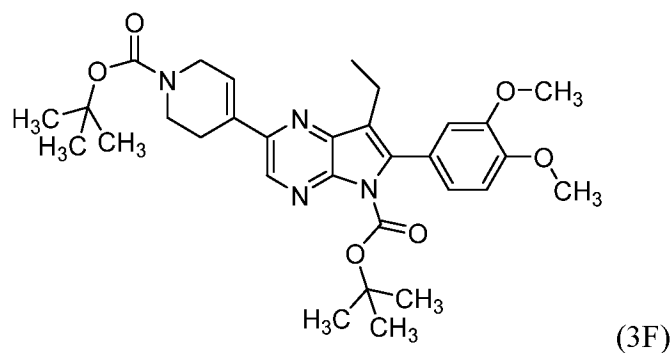
Промежуточное соединение 3E: трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-винил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-5-карбоксилат



В 20 мл вials добавляли трет-бутил 7-бром-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-5-

карбоксилат (102 мг, 0.166 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (56.2 мкл, 0.331 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13.53 мг, 0.017 ммоль) и THF (1657 мкл). Из виалы откачивали воздух и продували N₂ несколько раз. Добавляли трикалий фосфат (166 мкл, 0.497 ммоль), предварительно продутый N₂. Из виалы откачивали воздух и продували N₂ несколько раз. Раствор, ставший темно-желтого/оранжевого цвета, нагревали до 65°C в течение 3 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь добавляли в воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное в результате масло очищали с помощью хроматографии Isco (силикагель, гексаны-EtOAc/гексаны), подобные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-винил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-5-карбоксилата в виде белой пены (52 мг, 0.079 ммоль, 47% выход). ЖХ-МС, время удерживания 2.08 мин [B1]. МС *m/z*: 563 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 6.98 (d, J=1.1 Гц, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 4.19 (d, J=2.6 Гц, 2H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.80 (br. s., 2H), 1.52-1.48 (m, 9H), 1.29 (s, 9H).

Промежуточное соединение 3F: трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-5-карбоксилат



В 20 мл виалу с септой и крышкой со сбросом давления, которую продули азотом, добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (9.84 мг, 0.092 ммоль) и трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-винил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-5-карбоксилат (52 мг, 0.092 ммоль), растворенный в метаноле (1 мл). Добавляли формиат аммония (58.3 мг, 0.924 ммоль), и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут. Через 30 минут ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь пропускали через слой целита и промывали MeOH. Полученное в результате масло очищали с помощью хроматографии (Isco 24 г, силикагель, 100% гексаны - 50% EtOAc/гексаны). Подобные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением прозрачного масла

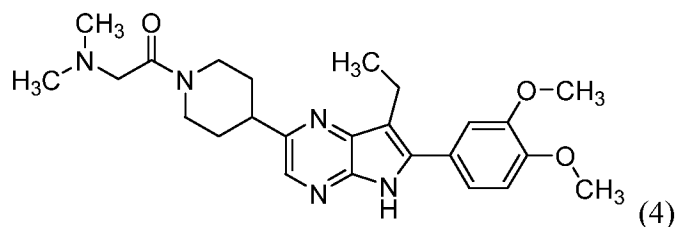
(29 мг). Полученное в результате прозрачное масло обрабатывали 20% TFA/DCM в течение 2.5 часов, после этого ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Раствор концентрировали в потоке N₂ и высушивали под вакуумом с получением 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазина в виде прозрачного, слегка желтого масла (32 мг, 0.045 ммоль, 48% выход). ЖХ-МС, время удерживания 0.89 мин [B1]. МС *m/z*: 367 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.31 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 3:

В гидратационный смеситель с мешалкой в потоке N₂ добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (15.13 мг, 7.11 мкмоль) и трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-винил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-5-карбоксилат (40 мг, 0.071 ммоль), растворенный в MeOH (10 мл). Сосуд герметично закрывали, и смесь гидрировали в течение ночи при давлении 50 psi H₂ при 25°C. Сосуд продували N₂ и удаляли из источника H₂. Раствор пропускали через слой целита в атмосфере азота. Целит промывали DCM (10 мл). Полученный в результате раствор концентрировали под вакуумом с получением прозрачного масла, которое очищали с помощью хроматографии (Isco, 12 г, силикагель, 100% гептан-100% EtOAc), подобные фракции концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-5-карбоксилата в виде прозрачного масла (20 мг, 0.034 ммоль, 47% выход). ЖХ-МС, время удерживания 2.06 мин [B1]. МС *m/z*: 567 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 4

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин

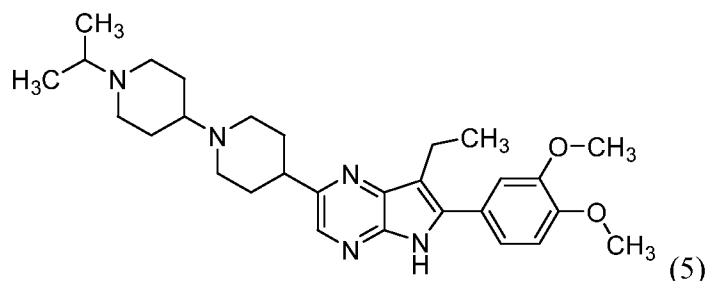


Трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-5-карбоксилат (20 мг, 0.035 ммоль) добавляли в 20 мл сцинтилляционную виалу с DCM (800 мкл) и трифторуксусной кислотой (200 мкл, 2.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, после чего ЖХ-МС показала, что с соединения была полностью снята защита. Раствор концентрировали под

вакуумом, растворяли в MeOH и пропускали через SCX колонку. Колонку промывали 3 объемами колонки MeOH, и свободное основание удаляли из колонки с 2 объемами колонки с помощью 7 н. NH₃/MeOH. Смесь аммиак/метанол концентрировали под вакуумом и растворяли в DMF (1 мл). Добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (7.28 мг, 0.071 ммоль), НАТУ (29.2 мг, 0.071 ммоль) и DIEA (18.49 мкл, 0.106 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, и полученное в результате твердое вещество растворяли в DMF (1.5 мл). Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-85% В на протяжении 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход 1-(4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона составил 1.9 мг, и его расчетная чистота согласно анализу ЖХ-МС составила 97%. ЖХ-МС, время удерживания 1.24 мин [С1]. МС *m/z*: 451 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.51 (d, J=11.8 Гц, 1H), 4.17 (d, J=12.8 Гц, 1H), 3.84 (d, J=13.5 Гц, 6H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.91 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.70 (t, J=10.9 Гц, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.90 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=9.4 Гц, 1H), 1.66 (d, J=12.5 Гц, 1H), 1.33-1.22 (m, 3H).

ПРИМЕР 5

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин

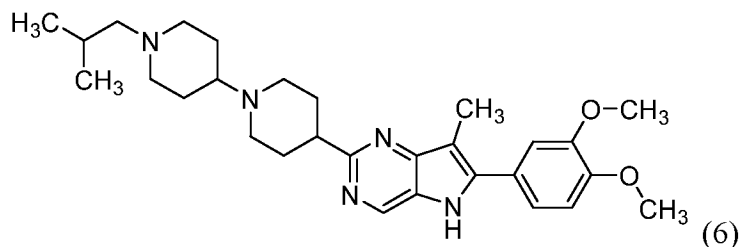


В 20 мл сцинтилляционную виалу добавляли 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин, 3 TFA (31.3 мг, 0.044 ммоль), DMF (884 мкл), TEA (30.8 мкл, 0.221 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-он (12.48 мг, 0.088 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут. Добавляли уксусную кислоту (10 мкл, 0.175 ммоль) и

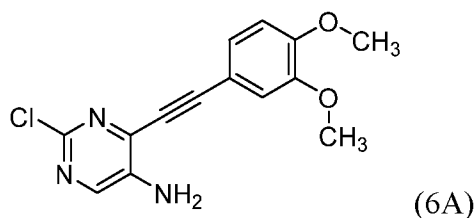
цианоборогидрид натрия (5.55 мг, 0.088 ммоль), реакционную виалу герметично закрывали, и смесь перемешивали в течение ночи при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (200 мкл). Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-100% В на протяжении 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 4.4 мг, и его расчетная чистота согласно анализу ЖХ-МС составила 98%. ЖХ-МС, время удерживания 1.25 мин [C1]. МС m/z : 492 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Гц, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.82 (d, J=13.5 Гц, 6H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.16 (s, 1H), 2.99 (d, J=10.8 Гц, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.27 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.12 (t, J=10.9 Гц, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.77 (d, J=11.1 Гц, 1H), 1.45 (d, J=11.1 Гц, 1H), 1.28 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6.4 Гц, 6H).

ПРИМЕР 6

6-(3,4-диметоксифенил)-2-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин



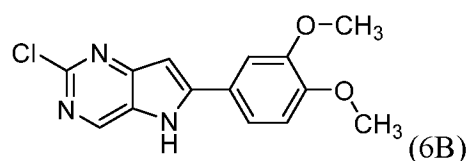
Промежуточное соединение 6А: 2-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиримидин-5-амин



К смеси, содержащей 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (900 мг, 5.5 ммоль), 4-этинил-1,2-диметоксибензол (980 мг, 6.0 ммоль), иодид меди (I) (105 мг, 0.55 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (190 мг, 0.17 ммоль) в виале с завинчивающейся крышкой, добавляли продутый газообразным азотом ТЕА (15 мл). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли

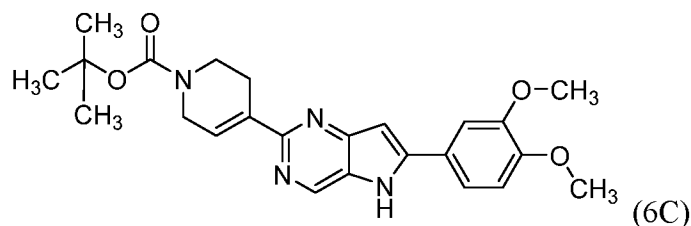
газообразным азотом. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученную в результате кашицу растворяли в смеси THF/DCM/MeOH, адсорбировали на 10 г силикагеля и переносили в пустой картридж. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на 24 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 5%-100% гексаны/EtOAc с получением 2-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиримидин-5-амина (1.3 г, 4.5 ммоль, 82% выход), МС m/z (290, М+Н).

Промежуточное соединение 6B: 2-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин



К раствору, содержащему 2-хлор-4-((3,4-диметоксифенил)этинил)пиримидин-5-амин (1.2 г, 4.14 ммоль) в THF (25 мл), при комнатной температуре добавляли 1 М раствор трет-бутоксид калия в THF (10 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и обрабатывали водной HCl (15 мл, 15.00 ммоль). Смесь концентрировали на роторном испарителе до кашицы (~20 мл). Кашицу разбавляли водой (50 мл), фильтровали, и твердые вещества промывали водой с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве смеси растворителей DCM/MeOH/THF, адсорбировали на 15 г силикагеля и переносили в пустой картридж колонки ISCO. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на 24 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 5%-100% DCM/EtOAc с получением 2-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (800 мг, 2.76 ммоль, 67% выход), МС m/z (290, М+Н). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 3H).

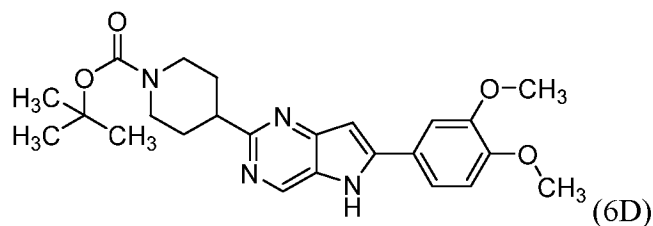
Промежуточное соединение 6C: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К смеси 2-хлор-6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (280 мг, 0.97

ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (448 мг, 1.45 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (XPhos-Pd-G2) (15 мг, 0.02 ммоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (10 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора трикалия фосфата (1 мл, 3.0 ммоль). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 55°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), и органический слой отделяли и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и адсорбировали на 10 г силикагеля и переносили в пустой силикагельный картридж ISCO. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на 24 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 5%-100% DCM/EtOAc с получением трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (350 мг, 0.80 ммоль, 83% выход), MS m/z (437, M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.01 (br s, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.99-3.98 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

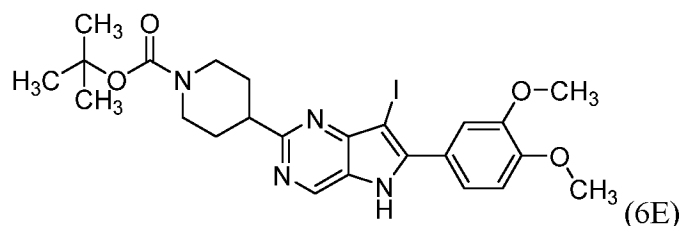
Промежуточное соединение 6D: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В сосуд Парра, содержащий трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (350 мг, 0.80 ммоль) в MeOH (20 мл), добавляли 10% Pd на C (215 мг, 0.20 ммоль) в атмосфере азота. Сосуд Парра помещали в реактор Парра, откачивали, создавали давление с помощью газообразного водорода при 50 psi и встряхивали в течение 5 ч. Реакционную смесь откачивали, снова заполняли газообразным азотом и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM/MeOH, адсорбировали на 5 г силикагеля и переносили в пустой картридж ISCO. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на

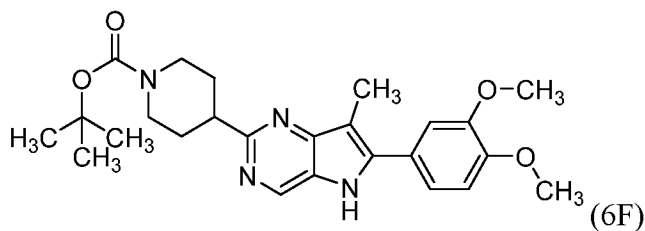
12 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0.68 ммоль, 85% выход), MS m/z (439, M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.79-8.78 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

Промежуточное соединение 6E: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-иодо-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



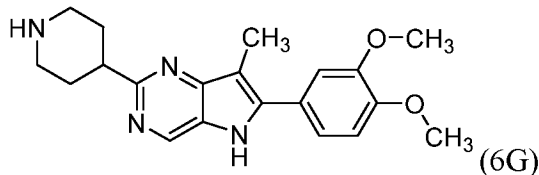
К раствору, содержащему трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (285 мг, 0.65 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли порошкообразный KOH (90 мг, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Раствор, содержащий иод (180 мг, 0.715 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли по каплям на протяжении 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин, разбавляли этилацетатом (75 мл), выливали в делительную воронку и последовательно промывали водой (2 x 10 мл), водным раствором 10% тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM/MeOH, адсорбировали на 5 г силикагеля и переносили в пустой картридж ISCO. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на 12 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 5%-100% EtOAc/DCM с получением трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-иодо-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0.53 ммоль, 82% выход), MS m/z (565, M+H).

Промежуточное соединение 6F: трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-иодо-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (125 мг, 0.22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (8 мг, 0.01 ммоль) и K₂CO₃ (75 мг, 0.55 ммоль) в виале 2 драм, оснащенной септой с тефлоновым покрытием и крышкой, добавляли DMF (3 мл). Систему откачивали и снова заполняли газообразным азотом и добавляли 1 М раствор диметилцинка в гептане (0.9 мл, 0.9 ммоль). Иглу удаляли, и виалу герметично закрывали и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Анализ ЖХ-МС показал продукт вместе с некоторым количеством де-йодированного материала (~10%). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водным насыщенным раствором NH₄Cl (2x5 мл), водным насыщенным раствором NaCl (5 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, адсорбировали на 5 г силикагеля и переносили в пустой картридж ISCO. Картридж присоединяли к хроматографической системе Teledyne ISCO CombiFlash Rf и очищали на 12 г колонке с силикагелем ISCO, которую элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 5%-100% EtOAC/DCM с получением смеси 9/1 продуктов (трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, МС m/z (453, M+H), и трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, МС m/z (439, M+4). Выход (85 мг). Использовали как есть в последующей реакции.

Промежуточное соединение 6G: 6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин



Неочищенный трет-бутил 4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 0.055 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток был осажден из диэтилового эфира (1 мл), который фильтровали и высушивали с получением 6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина, HCl, в виде твердого вещества, МС m/z (353, M+H),

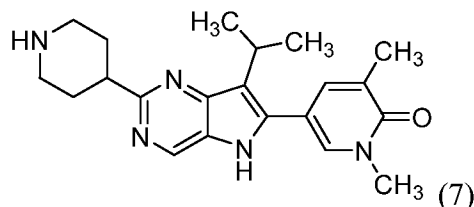
которое было загрязнено безметильным веществом. Использовали как есть на следующей стадии.

Пример 6:

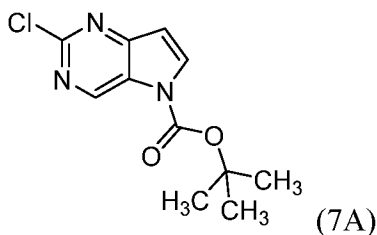
К смеси, содержащей 6-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин, HCl (21 мг, 0.054 ммоль) и 1-изобутилпиперидин-4-он (35 мг, 0.22 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли TEA (0.010 мл, 0.080 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (57 мг, 0.27 ммоль) и с последующим добавлением капли уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 20 ч, разбавляли MeOH (0.5 мл) и DMF (0.5 мл) и 3 каплями TFA. Раствор фильтровали через нейлоновый шприцевой фильтр 0.45 микрон. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-40% В на протяжении 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 6-(3,4-диметоксифенил)-2-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина, 2 TFA (29 мг, 0.040 ммоль, 74.6% выход), МС m/z (492, М+Н). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.98-8.86 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.90-3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.50 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.36-2.02 (m, 9H), 0.97 (br s, 3H), 0.96 (br s, 3H). ВЭЖХ, время удерживания: 1.22 мин, с использованием условий DDL.

ПРИМЕР 7

5-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он

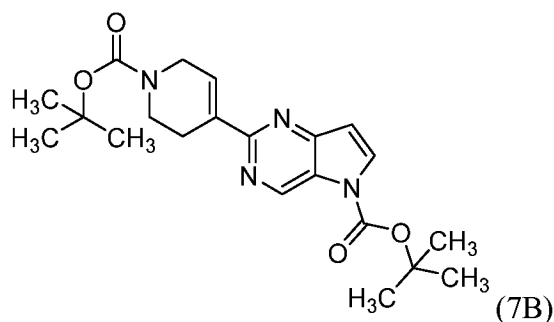


Промежуточное соединение 7А: трет-бутил 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилат



К смеси 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (3.01 г, 19.6 ммоль) и ВОС-ангидрида (4.79 мл, 20.6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли TEA (2.9 мл, 20.6 ммоль) и DMAP (0.250 г, 2.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 40 г колонку с силикагелем ISCO и переносили на хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 20 мин с градиентом 0%-50% этилацетат/гексаны с получением трет-бутил 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (5 г, 19.71 ммоль, 96% выход), МС m/z (254, M+1).

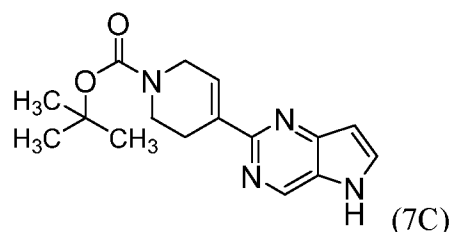
Промежуточное соединение 7В: трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилат



К смеси трет-бутил 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (2.4 г, 9.46 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (3.0 г, 9.93 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0.350 г, 0.475 ммоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (20 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора фосфата калия, трехосновного (9.5 мл, 28.5 ммоль). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и встряхивали с насыщенным водным раствором NaCl (5 мл). Органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 24 г колонку с силикагелем ISCO и переносили на хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 20 мин с градиентом 0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-

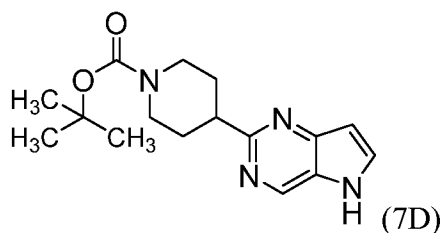
тетрагидропиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (3.65 г, 9.1 ммоль, 96% выход), МС m/z (401, M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.32 (br s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.77 (d, J=3.7 Гц, 1H), 4.21 (br d, J=2.3 Гц, 2H), 3.69 (br t, J=5.4 Гц, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 9H), 1.52 (s, 9H).

Промежуточное соединение 7C: трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилат (3.5 г, 8.74 ммоль) в MeOH (50 мл), обрабатывали порошкообразным КОН (2.50 г, 44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали до ~1/3 объема и добавляли воду (~50 мл). Смесь подкисляли до pH 4 с помощью 1 н. водной HCl и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Экстракты объединяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2.5 г, 8.32 ммоль, 95% выход), МС m/z (301, M+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.11-9.00 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.60 (t, J=2.9 Гц, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 9H).

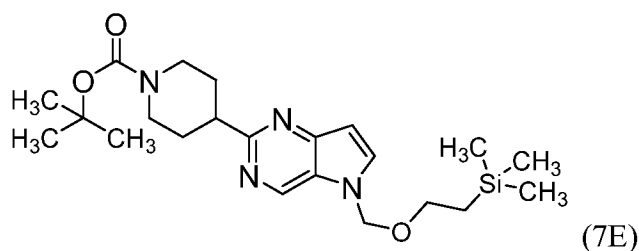
Промежуточное соединение 7D: трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2.65 г, 8.82 ммоль) в этилацетате (75 мл), в атмосфере азота добавляли Pd-C (10%) (1 г, 0.94 ммоль). Реакционную смесь откачивали под вакуумом, и атмосфера была заменена газообразным баллонным водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 ч, продували газообразным азотом и фильтровали через слой целита. Слой целита прополаскивали дополнительным

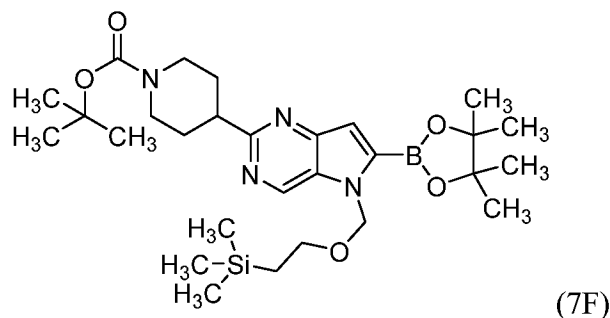
количеством этилацетата, и фильтрат концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 24 г колонку с силикагелем ISCO и очищали, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2.0 г, 6.61 ммоль, 75.0% выход), МС m/z (303, М+Н).

Промежуточное соединение 7E: трет-бутил 4-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



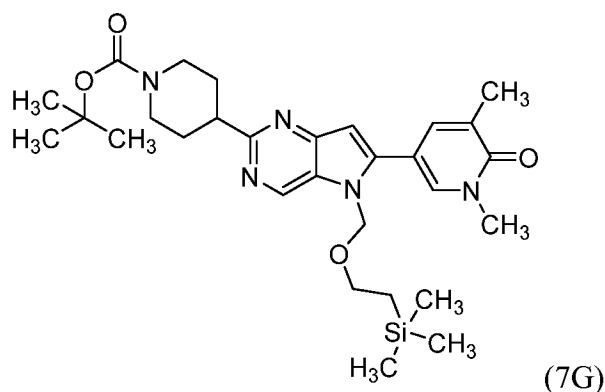
Раствор, содержащий трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (375 мг, 1.24 ммоль) в сухом THF (10 мл), в атмосфере азота охлаждали до 0°C и обрабатывали NaH (62.0 мг, 1.55 ммоль, 60% в масле). Смесь перемешивали в течение 30 мин и обрабатывали SEM-Cl (0.26 мл, 1.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при 0°C и при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), обрабатывали буфером с pH 4 (~5 мл) и выливали в делительную воронку. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl (1x10 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO и очищали, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 0%-100% этилацетат/гексаны с получением трет-бутил 4-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0.809 ммоль, 65.2% выход), m/e (433, М+1). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.93 (s, 1H), 7.53 (d, J=3.2 Гц, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 9H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.01-0.06 (m, 9H).

Промежуточное соединение 7F: трет-бутил 4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил 4-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 0.81 ммоль) в сухом THF (3 мл), охлаждали до -40°C на ацетоновой бане с сухим льдом в атмосфере азота и обрабатывали 2 М раствора LDA (0.506 мл, 1.011 ммоль) в THF/гептане. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч, охлаждали до -78°C и обрабатывали 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (0.206 мл, 1.011 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до $\sim -10^{\circ}\text{C}$ на протяжении 2 ч, обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (~ 10 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь выливали в делительную воронку, и органический слой отделяли и последовательно промывали фосфатным буфером с pH 4 (2 x 10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 0.81 ммоль, 100% выход). Ионизируется как борная кислота, MS m/z (477+H).

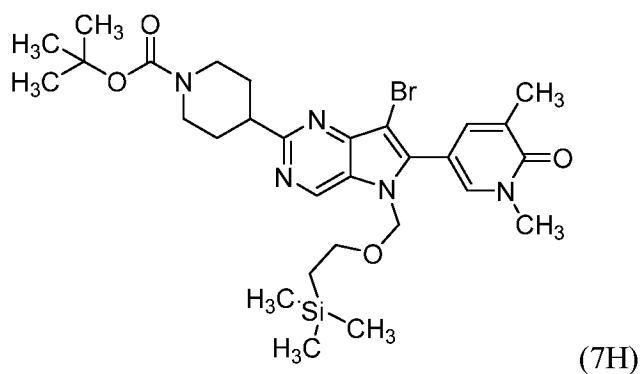
Промежуточное соединение 7G: трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси, содержащей трет-бутил 4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0.72 ммоль), 5-бром-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (145 мг, 0.72 ммоль) и Xphos Pd G2 (14 мг, 0.018 ммоль), в вialsе с заворачивающейся крышкой добавляли

THF (5 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора фосфата калия, трехосновного (0.72 мл, 2.15 ммоль). Вials снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и вials нагревали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO и очищали, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (330 мг, 0.596 ммоль, 83% выход), m/e (554, M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89-8.86 (m, 1H), 7.72 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=2.4, 1.2 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.02 (d, J=0.7 Гц, 9H).

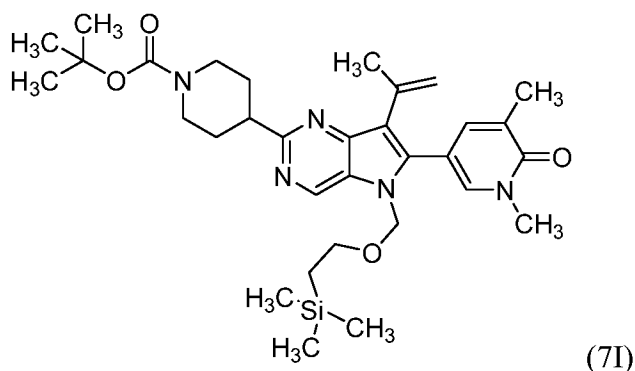
Промежуточное соединение 7H: трет-бутил 4-(7-бром-6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (310 мг, 0.56 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли по каплям раствор, содержащий NBS (100 мг, 0.56 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Экстракты объединяли и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl (2x10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1x20 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO и очищали, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 10 мин с градиентом 0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 4-(7-бром-6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (295 мг, 0.47 ммоль, 83% выход), МС m/z (634, M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=2.4, 1.1 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11-1.90 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

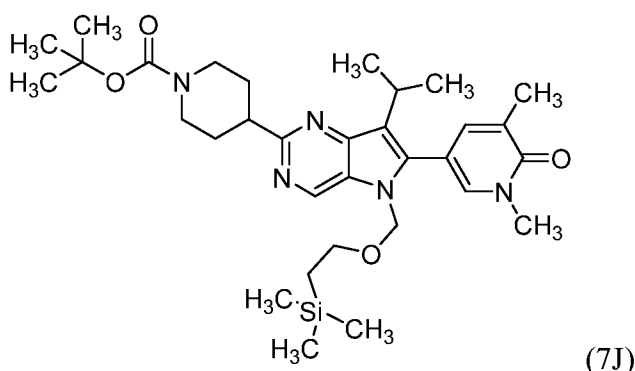
Промежуточное соединение 7I: трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси, содержащей пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (0.135 мл, 0.71 ммоль), трет-бутил 4-(7-бром-6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0.47 ммоль) и Xphos Pd G2 (9.35 мг, 0.012 ммоль), в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (5 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора фосфата калия, трехосновного (0.48 мл, 1.43 ммоль). Виалу снабжали септой с тефлоновым покрытием и крышкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумного коллектора) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и виалу нагревали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на 12 г колонку с силикагелем ISCO и очищали, используя хроматографическую систему Teledyne ISCO CombiFlash Rf. Соединение элюировали на протяжении 10 мин с градиентом

0%-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (265 мг, 0.45 ммоль, 94% выход), МС m/z (594, M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90-8.86 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 9H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение 7J: трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 0.438 ммоль) в этилацетате (5 мл), продували газообразным азотом и добавляли Pd-C (50 мг, 0.047 ммоль). Систему герметично закрывали, откачивали и снова заполняли газообразным баллонным водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 20 ч. Баллон, содержащий водород, удаляли, и реакционную смесь продували газообразным азотом, реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита прополаскивали дополнительным количеством этилацетата. Фильтрат концентрировали, и остаток повторно растворяли в DCM и фильтровали через нейлоновый шприцевой фильтр 0.45 микрон для удаления углеродного остатка. Раствор концентрировали с получением очищенного трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0.436 ммоль, 100% выход), МС m/z (596, M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.83-8.79 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 2H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 9H), 0.94-0.87 (m,

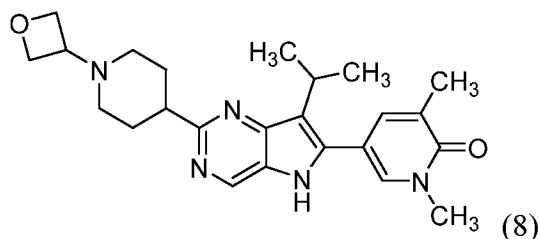
2H), -0.04 (s, 9H).

Пример 7:

К раствору, содержащему трет-бутил 4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (20 мг, 0.034 ммоль) в THF (1 мл), добавляли 1 н. HCl (водн.) (250 мкл, 8.23 ммоль). Реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в смеси ацетонитрил/вода (95/5) (2 мл). Смесь фильтровали через Acrodisc, 13 мм, нейлоновый мембранный шприцевой фильтр 0.45 микрон, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В на протяжении 19 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она, TFA (8.8 мг, 0.018 ммоль, 54.7% выход), МС m/z (366, M+1). ВЭЖХ, время удерживания-0.90 мин с использованием условий DDL.

ПРИМЕР 8

5-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он



Смесь, содержащую 5-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он, HCl (20 мг, 0.050 ммоль), оксетан-3-он (11 мг, 0.15 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (55 мг, 0.25 ммоль), суспендировали в DMF (0.5 мл). Затем добавляли TEA (0.015 мл, 0.10 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (0.05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, разбавляли этилацетатом (2 мл) и промывали водным 1 н. раствором NaOH (1 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода (4/1) (2 мл) и фильтровали через Acrodisc, 13 мм, нейлоновый

мембранный шприцевой фильтр 0.45 микрон и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3-43% В на протяжении 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (4.1 мг, 9.73 мкмоль, 20% выход), МС m/z (422, М+Н). ВЭЖХ, время удерживания: 0.80 мин с использованием условий DDL2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.70-8.65 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 4.55 (br m, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.58-3.52 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.45 (br d, $J=6.6$ Гц, 6H).

Следующие примеры были получены в соответствии с общими способами, описанными в приведенных выше примерах.

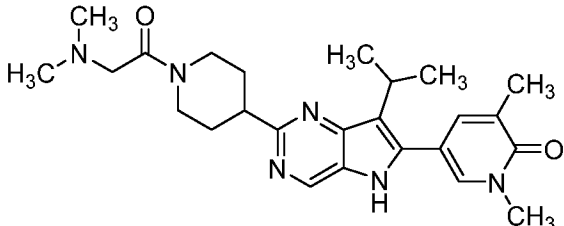
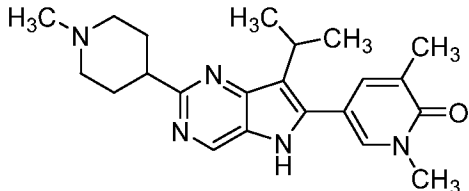
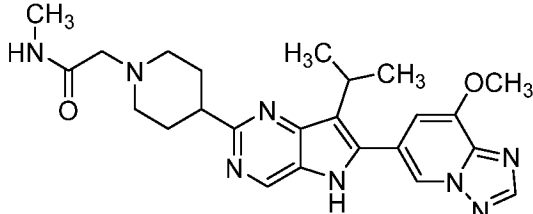
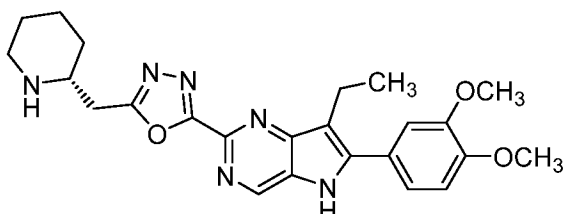
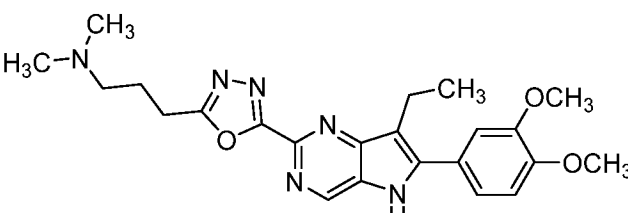
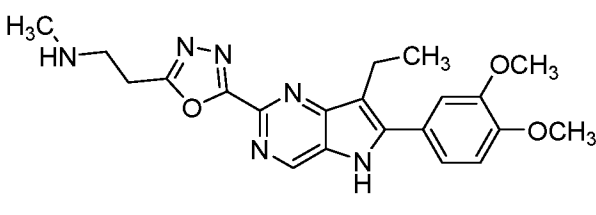
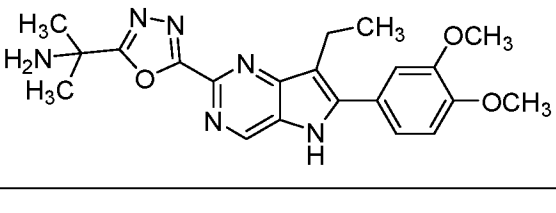
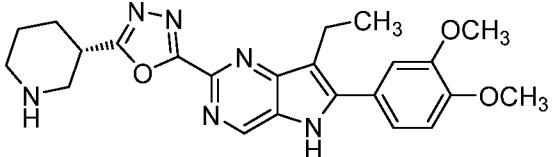
ТАБЛИЦА 1

Пример No.	Структура	ЖХ- МС M ⁺	Время удержива- ния (мин)	Метод ВЭЖХ
9		461.4	0.60	DDL2
10		475.4	0.60	DDL2
11		477	1.26	QC- ACN- AA- XB

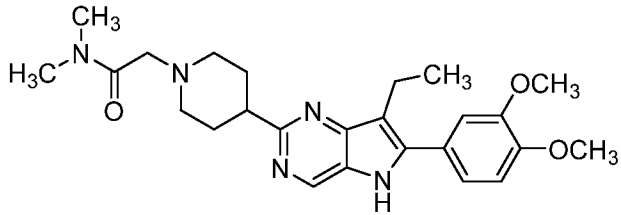
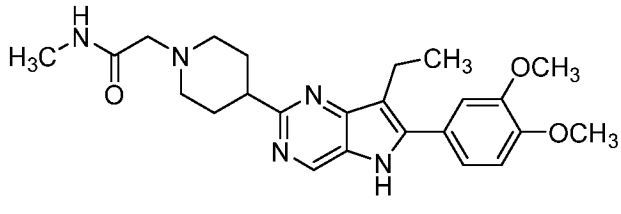
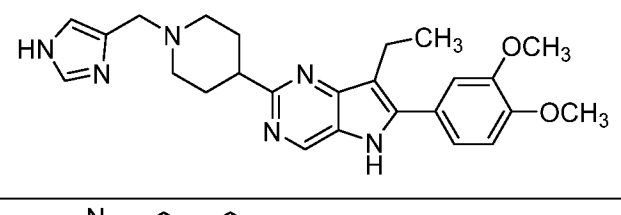
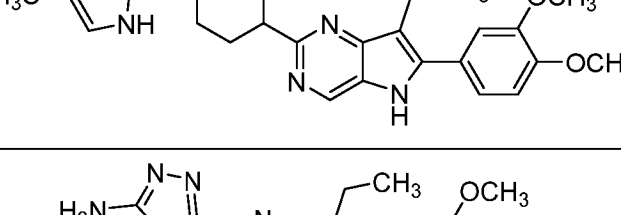
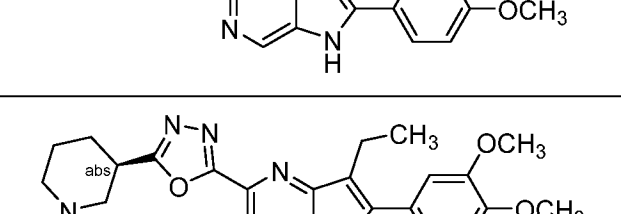
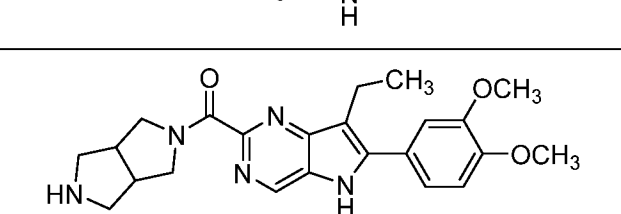
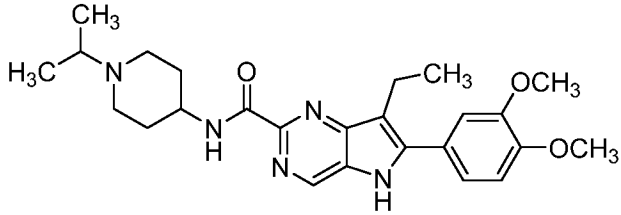

12		436.4	0.85	QC- ACN- TFA- XB
13		474.4	0.65	DDL2
14		448.3	0.55	DDL2
15		464.3	0.61	DDL2
16		472.3	0.6	QC- ACN- TFA- XB
17		381.3	0.86	QC- ACN- TFA- XB
18		466	0.95	DDL2

19		446.4	0.78	QC-ACN-TFA-XB
20		447.9	0.55	DDL2
21		450.2	1.06	QC-ACN-AA-XB
22		506.4	0.9	QC-ACN-TFA-XB
23		447.6	0.82	DDL2
24		431.9	0.54	DDL2
25		473.4	0.87	DDL2

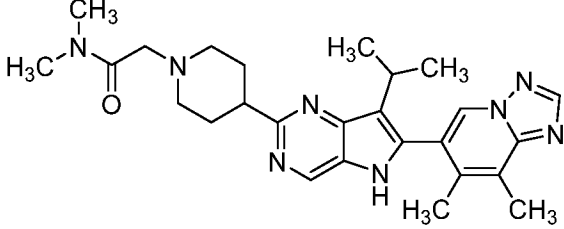
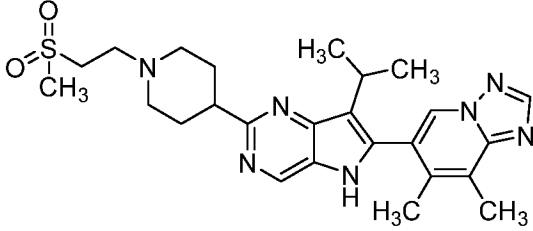
26		492.4	1.28	BCQC- ACN- AA- XB
27		462.4	1.13	QC- ACN- AA- XB
28		475	1.3	QC- ACN- AA- XB
29		461.2	1.09	QC- ACN- AA- XB
30		447.3	1.27	QC- ACN- AA- XB
31		477.2	1.06	QC- ACN- AA- XB
32		451.1	0.84	QC- ACN- TFA- XB

33		450.92	1.16	QC- ACN- AA- XB
34		380.1	0.98	QC- ACN- AA- XB
35		463.4	1.23	QC- ACN- AA- XB
36		449.2	1.092	F
37		437.1	1.043	F
38		409.1	1.001	F
39		409.3	1.208	F
40		435.3	1.082	F

41		421.3	1.045	F
42		395.1	0.985	F
43		435.1	1.052	F
44		421.1	1.022	F
45		435.1	1.052	F
46		449.1	1.101	F
47		435.1	1.055	F
48		423.3	1.188	F

49		452.3	1.19	E
50		438.3	1.3	E
51		447.3	1.06	E
52		461.4	1.11	E
53		367.1	1.35	E
54		435.3	1.37	E
55		422.3	0.89	E
56		452.3	0.98	E

57		477.4	1.18	QC- ACN- AA- XB
58		392.2	1.16	QC- ACN- AA- XB
59		431.4	1.12	QC- ACN- TFA- XB
60		463.2	1.21	QC- ACN- AA- XB
61		498	1.41	QC- ACN- AA- XB
62		448.4	0.97	QC- ACN- TFA- XB
63		429.2	1.19	QC- ACN- TFA- XB
64		390.2	1.02	QC- ACN- AA- XB

65		475.3	1.16	QC- ACN- AA- XB
66		496.4	1.03	QC- ACN- TFA- XB

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Фармакологические свойства соединений по данному изобретению могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Приведенные ниже примеры биологических анализов были проведены с соединениями по изобретению.

Репортерные анализы ингибирования TLR7/8/9

Клетки HEK-Blue™ (InvivoGen), сверхэкспрессирующие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9 человека, использовали для скрининга ингибиторов этих рецепторов, применяя индуцибельный ген-репортер SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Кратко, клетки высевают в 384-луночные планшеты Greiner (15,000 клеток на лунку для TLR7, 20,000 для TLR8 и 25,000 для TLR9) и затем обрабатывают тестируемыми соединениями в DMSO для получения целевого дозозависимого диапазона концентраций 0.05 нМ - 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной температуре клетки затем стимулируют лигандом TLR7 (гардиквимод с конечной концентрацией 7.5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 с конечной концентрацией 15.9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 с конечной концентрацией 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продуцирование SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяются уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (InvivoGen), культуральной среды для клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP, в соответствии со спецификациями производителя. Процент ингибирования определяется как % уменьшения сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных одним агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

ТАБЛИЦА 2

Данные репортерного анализа TLR7/8/9

(Диапазоны: A = <100 нМ; B = от 100 до 1000 нМ; C = > от 1000 до 50000 нМ;

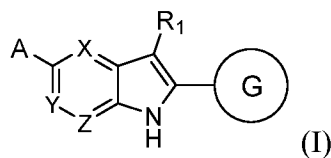
NA-1 = >3125 нМ; NA-2 = > 50000 нМ; NT = не тестировался)

Пример No.	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)		Пример No.	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)
1	B	C	B		34	A	A	C
2	B	B	B		35	A	A	NA-2
3	B	B	B		36	C	B	C
4	B	B	C		37	C	B	C
5	A	B	B		38	C	B	C
6	B	B	B		39	C	C	NA-2
7	A	B	C		40	B	B	B
8	A	A	C		41	C	C	C
9	A	A	C		42	C	B	C
10	A	A	C		43	C	B	C
11	A	A	C		44	C	C	C
12	A	A	C		45	C	C	C
13	A	A	C		46	C	B	C
14	A	A	C		47	C	B	C
15	A	A	C		48	C	B	C
16	A	A	B		49	B	A	C
17	A	A	B		50	B	B	C
18	A	B	B		51	B	B	C
19	A	A	C		52	B	A	C
20	A	A	C		53	NA-2	C	NA-2
21	A	A	B		54	C	B	C
22	A	A	B		55	C	C	C
23	B	A	B		56	C	C	NA-2
24	A	A	C		57	A	A	C
25	B	B	B		58	A	A	B
26	A	A	B		59	A	A	B
27	A	A	C		60	A	A	C

28	A	A	C		61	A	A	NA-2
29	A	A	C		62	A	B	NA-2
30	A	A	NA-2		63	A	A	C
31	A	A	C		64	A	B	B
32	A	A	C		65	A	B	C
33	A	B	C		66	A	A	C

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



его N-оксид или соль, где:

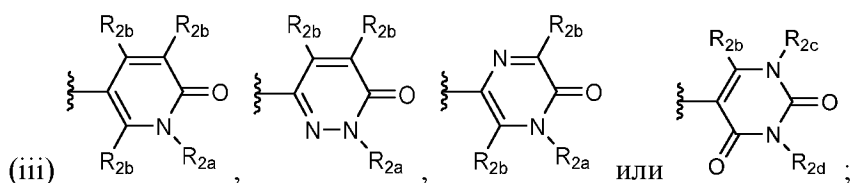
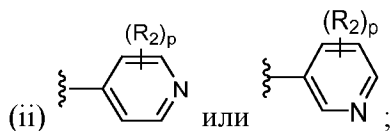
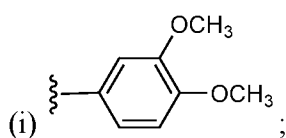
X представляет собой CR₅ или N;

Y представляет собой CR₅ или N;

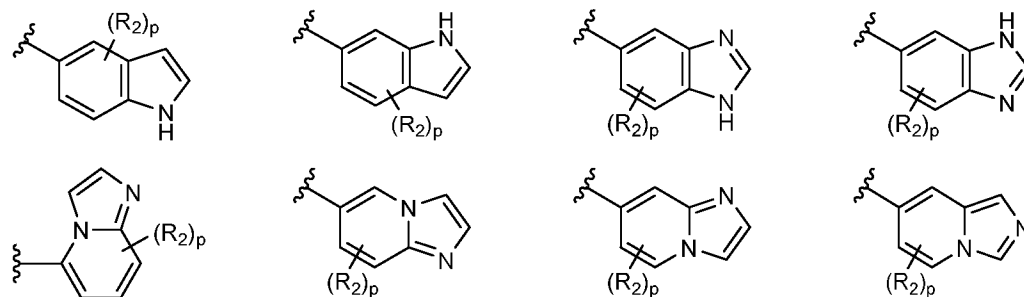
Z представляет собой CR₅ или N;

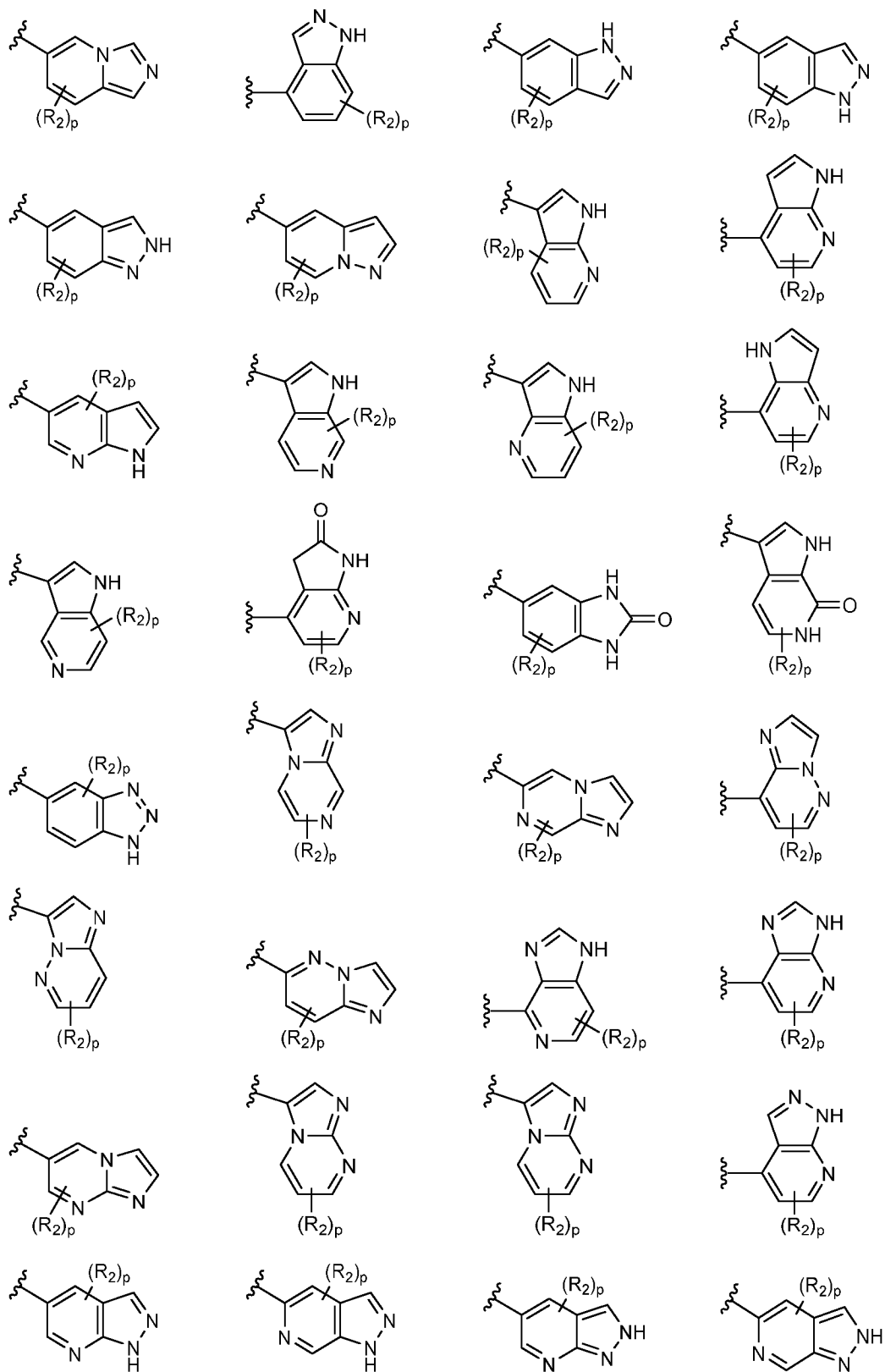
при условии, что один из X, Y и Z представляет собой CR₅, и остальные два из X, Y и Z представляют собой N;

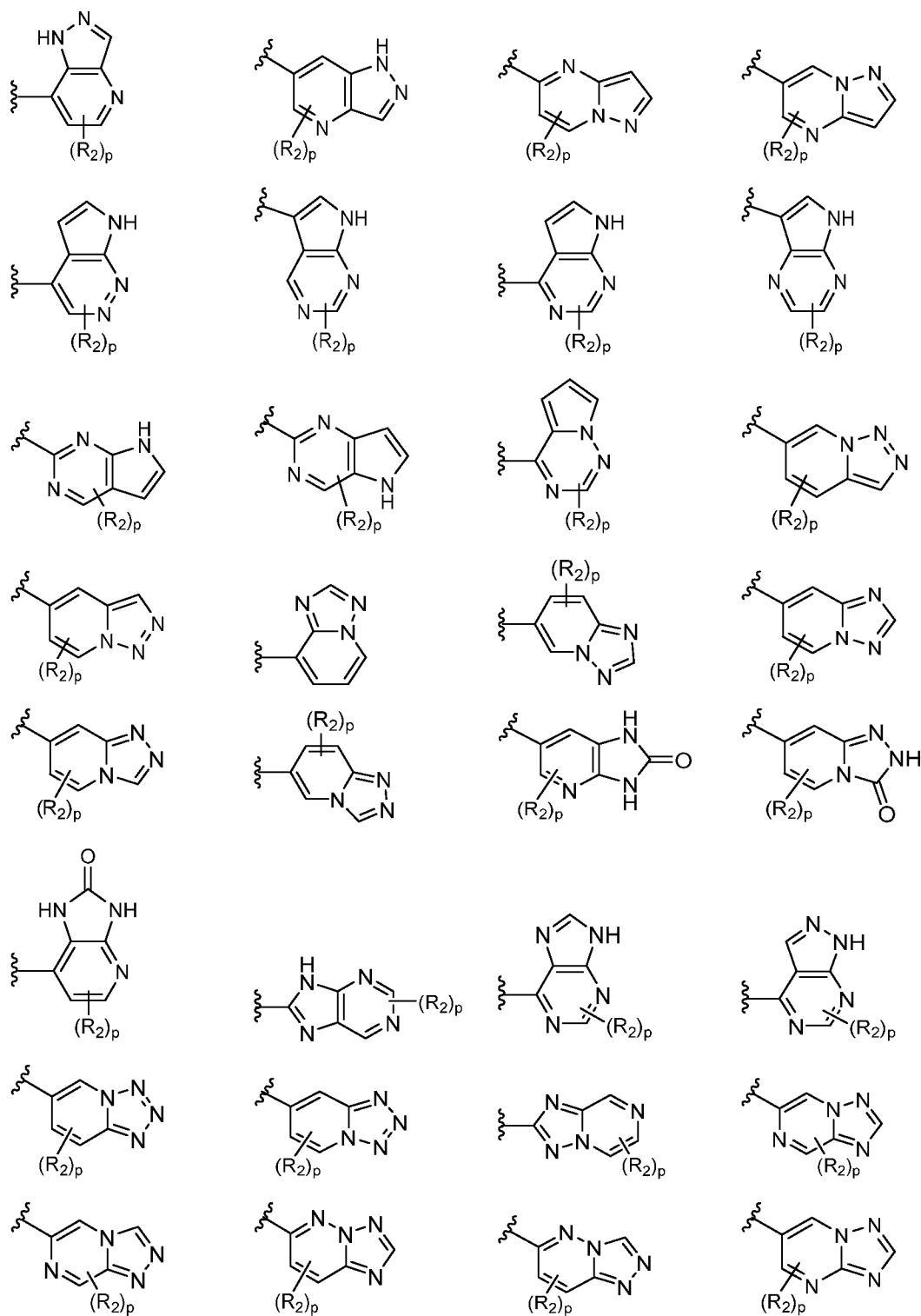
G представляет собой:

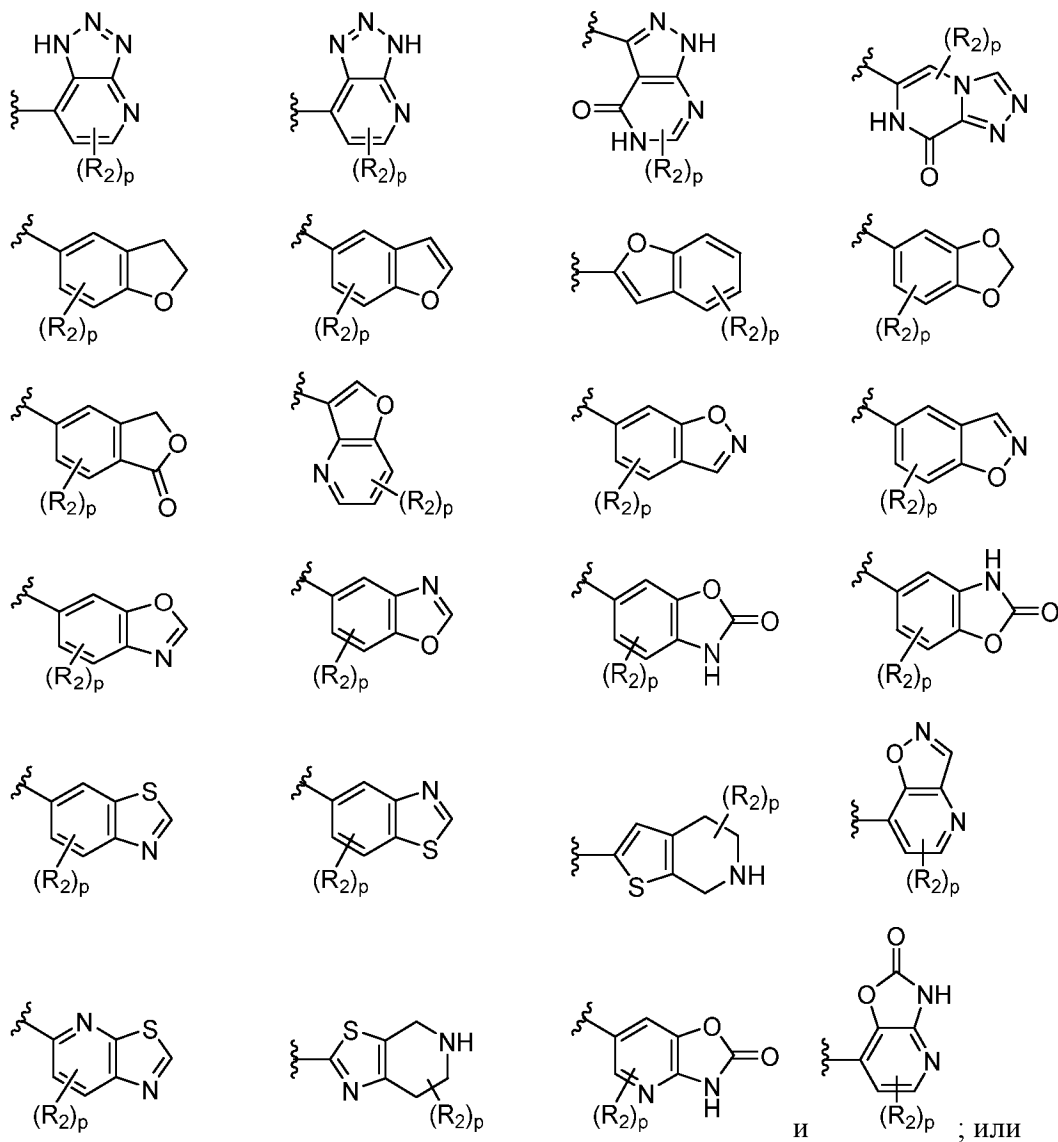


(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

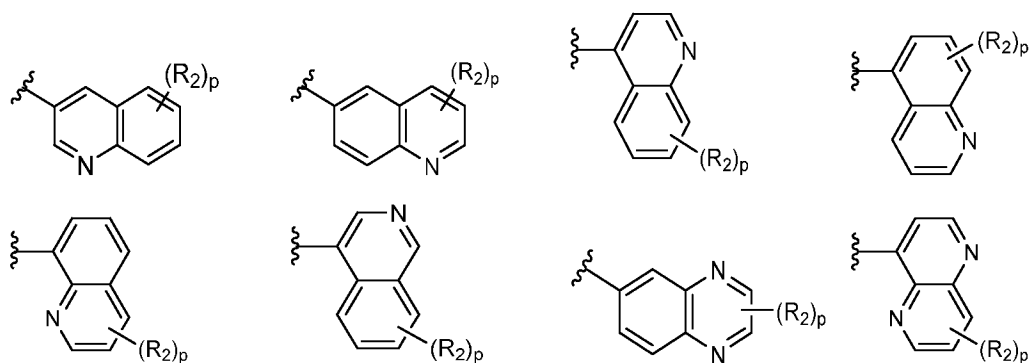


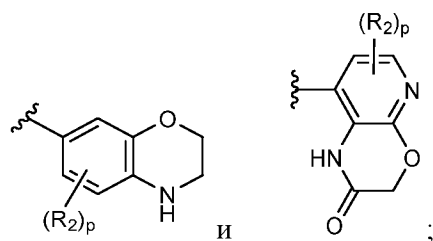






(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:





A представляет собой:

(i) $-\text{O}-\text{L}_1-\text{R}_6$;

(ii) $-\text{NR}_7\text{R}_8$;

(iii) $-\text{L}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

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

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

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

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-б]пиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинила, тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротриазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тиооксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b} ;

L_1 представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ или $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$;

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, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминокислотный алкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 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), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиперазидил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолит, имидазолит, триазолит или $-C(O)$ (тиазолит);

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминокислотный алкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранит, 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, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , и другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

R_5 представляет собой F, Cl, $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-OCH_3$;

R_6 представляет собой:

(i) $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-3}OH$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$ или $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CHFCR_xR_xOH$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C₃₋₆ циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый из которых замещен от ноля до 3 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, Cl, –OH, –CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ фторалкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, –(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ алкил), –NR_xR_x, –(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, –(CR_xR_x)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₃ алкил), –(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_x, –C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_x, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или –O(пиперидинил);

R₇ представляет собой:

(i) R_{7a}, –CH₂R_{7a}, –C(O)R_{7a}, –C(O)CH(NH₂)R_{7a}, –C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂, –C(O)CH(NH₂)(C₁₋₄ алкил), –C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)OH, –C(O)CH(NH₂)(CH₂)₂₋₄NH₂ или –C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂; или

(ii) C₃₋₆ циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из –NR_x(CH₂)₂₋₃NR_yR_y, –NR_x(метилпиперидинил), –NR_x(CH₂)₂₋₃(морфолинил), диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C₁₋₄ алкила, –C(O)CH₃, –(CH₂)₁₋₂OCH₃, –CH₂(метилфенил), –(CH₂)₂₋₃(пирролидинил), C₃₋₆ циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_{7a} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, C₃₋₆ циклоалкил, диазаспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[5.5]ундеканил, диазепанонил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинонил, пирролидинил или пирролил, каждый из которых замещен от ноля до 1 заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкила, –NH₂, метилпиперидинила, метилпирролидинила, –OCH₂CH₂(пирролидинил) и –OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; и от ноля до 4 заместителями, выбранными из –CH₃;

R_{7b} представляет собой:

(i) C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, –(CH₂)₂₋₃C≡CH, –(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ алкил), –(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ алкил), –(CH₂)₀₋₃NR_xR_y, –CH₂C(O)NR_xR_x, –NR_x(C₁₋₄ гидроксиалкил), –NR_y(C₁₋₂ цианоалкил), –NR_x(C₁₋₂ фторалкил), –NR_x(C₂₋₄ гидроксифторалкил), –NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x,

$-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ или $-\text{OR}_{7d}$; или

(ii) азепанил, азетидинил, diaзепанил, диоксотiomорфолинил, морфолинил, оксаазапиристо[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкил, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

R_{7d} представляет собой азапиристо[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (пирролидинил) и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$;

R_8 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

или R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diaзепанонила, diaзепанила, diaзаспиристо[3.5]нонанила, diaзаспиристо[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{8a} представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (метилфенил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (метилпиразолил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (тиофенил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил, пиридинил или пиримидинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил или $-\text{CF}_3$;

R_9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-6} гидроксифторалкил, C_{1-3} аминокалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил) или $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_{9a}$;

R_{9a} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, 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} совместно 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 из которых замещен от нуля до 3 R_{10a} ;

каждый R_{10a} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}$ (метилтриазолил), $-CH_2CH_2$ (фенил), $-CH_2CH_2$ (морфолинил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)CH_2NR_yR_y$, $-NR_yR_y$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)$ (фуранил), $-O$ (пиперидинил), $-C(O)CH_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиримидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-3} аминоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ (фенил), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, C_{1-5} гидроксиалкила, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}S(O)(C_{1-3}$ алкил), оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой F, Cl, -OH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$,

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{HS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x\text{R}_x)\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкокси})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; или два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый из которых замещен от нуля до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-4} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$;

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, галоген, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{1-23} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ цианоалкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x((\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}))$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{N}((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}_x)$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CR}_x(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил),
 $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил);

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил,
 бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, diaзепанил, морфолинил, фенил,
 пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил,
 хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил, каждый из
 которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-2}
 фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил),
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкила, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$,
 $-\text{CH}_2(\text{пирролил})$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпиперазинил})$, $-\text{CH}_2(\text{тиофенил})$,
 метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$;

каждый R_{14b} представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$;

R_{14c} представляет собой адамантанил, азепанил, азетидинил, C_{3-7} циклоалкил, diaзепанил,
 имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил,
 пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил,
 пирролил, триазолил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем,
 выбранным из F, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$
 алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, морфолинила, метилпиперидинила, пиразинила, пиридинила и
 пирролидинила;

L_3 представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
 $-\text{NR}_x-$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}-$;

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

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

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

r имеет значения ноль, 1, 2, 3 или 4.

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

A представляет собой:

(i) $-O-L_1-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-L_2-C(O)NR_9R_{10}$;

(iv) $-(CR_xR_x)_{1-2}R_{11}$, C_{1-2} аминоалкил, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)R_{11}$,
 $-CH_2NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}$ (пиперидинил), $-CH_2NR_xC(O)OCH_2$ (пиперидинил) или
 $-CH_2NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$;

(v) $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-7} циклоалкила, diaзепанила, diaзаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{3a} ;

(vi) $-CR_x=CR_x$ (пиперидинил); или

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразинила, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротриазоло[5,4-c]пиридинила, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинила, тиадиазолила, тиазолила, тиюксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b} ;

L_1 представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-CH_2NR_xC(O)-$ или $-CH_2NR_xC(O)CH_2-$;

L_2 представляет собой связь или $-(CR_xR_x)_{1-2}-$;

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, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₂ аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C₃₋₆ циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил;

R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C₃₋₆ циклоалкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$ или $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

R₅ представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C₁₋₂ алкил или $-\text{OCH}_3$;

R₆ представляет собой:

(i) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CHF}\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C₃₋₆ циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-\text{OH}$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ фторалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-\text{O}(\text{пиперидинил})$;

R₇ представляет собой:

(i) R_{7a}, $-\text{CH}_2\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или

(ii) C₃₋₆ циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{метилпиперидинил})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{морфолинил})$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C₁₋₄

алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$ (метилфенил), $-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (пирролидинил), C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_{7b} представляет собой:

(i) C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-2}$ цианоалкил), $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ фторалкил), $-\text{NR}_x(\text{C}_{2-4}$ гидроксифторалкил), $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$ или $-\text{OR}_{7d}$; или

(ii) азепанил, азетидинил, diaзепанил, диоксотiomорфолинил, морфолинил, оксазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (пирролидинил) и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$;

R_8 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

или R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diaзепанонила, diaзепанила, diaзаспиро[3.5]нонанила, diaзаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{8a} представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (метилфенил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (пирролидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (метилпиразолил), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (тиофенил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил,

метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой F или $-CH_3$;

R_9 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-5} гидроксиалкил, C_{2-5} гидроксифторалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CR_xR_xNHS(O)_2CH_3$ или $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$;

R_{9a} представляет собой C_{5-7} циклоалкил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_{1-3} алкила, $-NR_xR_x$, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

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

или R_9 и R_{10} совместно 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 из которых замещен от нуля до 3 R_{10a} ;

каждый R_{10a} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2$ (метилтриазолил), $-CH_2CH_2$ (фенил), $-CH_2CH_2$ (морфолинил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-NR_xR_x$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)$ (фуранил), $-O$ (пиперидинил), $-C(O)CH_2$ (диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиримидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R_{11} представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} аминоалкила, $-CH_2$ (фенил), $-C(O)CH_2NR_xR_x$,

$-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропириранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-2} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x)\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x)\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; или два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидропириранил, диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропириранил или триазолил, каждый из которых замещен от нуля до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила, C_{1-2} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$;

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ цианоалкил})$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)$, $-\text{CHR}_x\text{N}((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}_x)$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$,

$-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CN})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$;

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил, бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, diaзепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2} \text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{пирролил})$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпиперазинил})$, $-\text{CH}_2(\text{тиофенил})$, метилпиперидинил, изобутилпиперидинил и пиридинил; или

(iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$;

каждый R_{14b} представляет собой F, $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$;

L_3 представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{NR}_x-$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$ или $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}-$; и

R_{14c} представляет собой адамантанил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, diaзепанил, имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из F, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, морфолинила, метилпиперидинила, пиразинила, пиридинила и пирролидинила.

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

A представляет собой:

(i) $-O-L_1-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-L_2-C(O)NR_9R_{10}$;

(iv) $-CHR_xR_{11}$, $-CH_2CH_2R_{11}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)R_{11}$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$ (пиперидинил), $-CH_2NHC(O)OCH_2$ (пиперидинил) или $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

(v) $-CHR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азабицикло[4.1.1]октанила, азепанила, азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, диазаспиро[4.5]деканонила, морфолинила, октагидроциклопента[с]пирролила, пиперидинила, пирролидинила и хинуклидинила, каждый из которых замещен от нуля до 3 R_{12a} ;

(vi) $-CH=CH$ (пиперидинил); или

(vii) ароматическую группу, выбранную из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазолила, индазолила, изохинолинила, оксадиазолила, оксазолила, фенила, пиразинила, пиразоло[3,4-б]пиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила, пиримидинила, пирролила, хинолинонила, хинолинила, хиноксалинила, тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинила, тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидротриазоло[5,4-с]пиридинила, тетрагидротииено[2,3-с]пиридинила, тиadiaзолила, тиазолила, тииоксадиазолила и триазолила, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{14a} и от нуля до 3 R_{14b} ;

L_1 представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-CH_2C(O)N(CH_3)-$, $-CH_2C(O)NHCH_2-$ или $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$;

L_2 представляет собой связь, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_6 представляет собой:

(i) $-CH_2C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2NH_2$ или $-CH_2C(O)NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, циклогексил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или

хинуклидинил, каждый из которых замещен от ноля до 2 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, –OH, –CH₃, –CH₂CH₂CH₃, –C(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂CH₂CH₂CF₃, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂CH₂OH, –CH₂CH(CH₃)OH, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –NH₂, –N(CH₃)₂, –CH₂NH₂, –CH₂CH₂NH₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –C(O)CH₂N(CH₃)₂, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил или –O(пиперидинил);

R₇ представляет собой:

(i) –CH₂(изопропилазаспиро[3.5]нонанил), –CH₂(метилпирролидинил), –C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂, –C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃, –C(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂, –C(O)CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃, –C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂C(O)OH, –C(O)CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NH₂, –C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, –C(O)CH(NH₂)(циклогексил), –C(O)CH(NH₂)(фенил), –C(O)(аминоциклогексил), –C(O)(морфолинил), –C(O)(пирролидинил), пентаметилпиперидинил, метилпиперидинил-пиперидинил, метилпирролидинил-пирролидинил или фенил, замещенный –OCH₂CH₂(пирролидинил) или –OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; или

(ii) циклогексил, замещенный –NR_x(CH₂)₂₋₃N(CH₃)₂, –NHCH₂CH₂NHCH₃, –NH(метилпиперидинил), –NH(CH₂)₂₋₃(морфолинил), диметиламинопиперидинилом или пиперазинилом, замещенным –CH₃, –CH₂CH₃, –C(CH₃)₃, –CH₂CH(CH₃)₂, –C(O)CH₃, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(метилфенил), –(CH₂)₂₋₃(пирролидинил), циклопентилом, пиридинилом или метилпиперидинилом;

R_{7b} представляет собой:

(i) –CH₃, –CH(CH₃)₂, –C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂CH₂C≡CH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, –CH₂C(O)NR_xR_x, –NR_xR_y, –NR_x(C₁₋₄ гидроксиалкил), –NR_y(C₁₋₂ цианоалкил), –NR_x(C₁₋₂ фторалкил), –NR_x(C₂₋₄ гидроксифторалкил), –NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, –NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, –NR_xCH₂CH₂N(CH₃)₂, –NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, –OCH₂CH₂N(CH₃)₂, –C(O)CH₂NR_xR_x, –(CH₂)₁₋₂R_{7d}, –NHR_{7d}, –NH(CH₂)₁₋₂R_{7d} или –OR_{7d}; или

(ii) азепанил, азетидинил, диазепанил, диоксотиморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый из которых замещен от ноля до 1 R_{8a} и от ноля до 3 R_{8b};

каждый R_{7c} независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CN$;

R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителями, выбранными из $-CH_3$;

R_8 представляет собой H , $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

или R_7 и R_8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diaзепанонила, diaзепанила, diaзаспиро[3.5]нонанила, diaзаспиро[5.5]ундеканила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила и пирролидинила, где указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{8a} представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (метилфенил), $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), $-CH_2$ (метилпиразолил), $-CH_2$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} представляет собой $-CH_3$;

R_9 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ или $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$;

R_{9a} представляет собой циклогексил, циклогептил, фуранил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиазолил или октагидроциклопента[с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_{1-3} алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила;

R_{10} представляет собой H , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или циклопропил;

или R₉ и R₁₀ совместно 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 из которых замещен от нуля до 2 R_{10a};

каждый R_{10a} независимо представляет собой –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂OH, –CH₂CH₂OH, –CH₂OCH₃, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂NH₂, –CH₂CH₂NH₂, –CH₂CH₂NH(CH₃), –CH₂C(O)NH(CH₃), –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –CH₂(метилтриазилил), –CH₂CH₂(фенил), –CH₂CH₂(морфолинил), –C(O)CH₃, –C(O)NH₂, –C(O)N(CH₂CH₃)₂, –C(O)CH₂NH(CH₃), –C(O)CH₂N(CH₃)₂, –NH₂, –N(CH₃)₂, –NHC(O)CH₃, –C(O)(фуранил), –O(пиперидинил), –C(O)CH₂(диэтилкарбамоилпиперидинил), метилпиперазинил, пиперидинил, метилпиперидинил, диэтилкарбамоилпиперидинил, изопропилпиперидинил, пиридинил, трифторметилпиридинил, пиридинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R₁₁ представляет собой азетидинил, азаспиро[3.5]нонанил, диоксидотиоморфолинил, гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из F, –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CN, –CH₂(фенил), –C(O)CH₂N(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂CH₂S(O)CH₃, оксетанила и тетрагидропиранила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой –OH, –CH₃, –CH₂CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CF₃, –CH₂CF₃, –CH₂CH₂CH₂CF₃, –CH₂CN, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂C(O)NH(CH₃), –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –CH₂C(O)NH₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, –CH₂NR_xR_x, –CH₂CH₂NH(CH₃), –OCH₃, –NR_xR_y, –NR_x(C₂₋₄ фторалкил), –NR_x(CH₂CR_xR_xH₂OCH₃), –NH(CH₂CN), –N(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, –NH(CH₂C(CH₃)₂OH), –NR_x(CH₂C(O)NH₂), –N(CH₃)(OCH₃), –NR_xCH₂CH₂S(O)₂CH₃, –NHC(O)CH₃, –NHC(O)CH₂CF₃, –NHC(O)CHR_xNH(CH₃), –NR_xC(O)CH₂N(CH₃)₂, –NHC(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), –NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, –NHC(O)CH₂NH(CH₂C(CH₃)₂OH),

$-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})\text{R}_{12b}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$ или $-\text{OR}_{12b}$; или два R_{12a}
 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$;

R_{12b} представляет собой азетидинил, бицикло[1.1.1]пентанил, циклопропил,
 диазабицикло[2.2.1]гептанил, диоксоланил, диоксидотетрагидротиопиранил,
 диоксидотиоморфолинил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил,
 октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксетанил, фенил,
 пиперазинил, пиперазинонил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинуклидинил,
 тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазилил, каждый из которых замещен от нуля
 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

каждый R_{14a} независимо представляет собой:

(i) H, F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}_x(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

(ii) 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил,

бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, циклопентил, циклогексил, diaзепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пирролидинонил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиридинил или тиазолидинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, циклобутила, циклопентила, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{пирролил})$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпиперазинил})$, $-\text{CH}_2(\text{тиофенил})$, метилпиперидинила, изобутилпиперидинила и пиридинила; или

(iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$;

каждый R_{14b} представляет собой $-\text{CH}_3$;

L_3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

R_{14c} представляет собой адамантанил, азетидинил, циклопропил, циклогексил, diaзепанил, имидазолил, индолил, морфолинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетразолил, каждый из которых замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, морфолинила, метилпиперидинила, пиразинила, пиридинила и пирролидинила; и

r имеет значения ноль, 1, 2 или 3.

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

X представляет собой CR_5 ;

Y представляет собой N ; и

Z представляет собой N .

5. Соединение по п. 1 или его соль, где:

X представляет собой N;

Y представляет собой CR₅; и

Z представляет собой N.

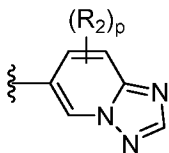
6. Соединение по п. 1 или его соль, где:

X представляет собой N;

Y представляет собой N; и

Z представляет собой CR₅.

7. Соединение по п. 4 или его соль, где:



G представляет собой:

8. Соединение по п. 1 или его соль, где указанное соединение выбрано из следующих:

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (1);

6-(3,4-диметоксифенил)-5-этил-3-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (2);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин (3);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин (4);

6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин (5);

6-(3,4-диметоксифенил)-2-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин (6);

5-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1Н)-он (7);

5-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1Н)-он (8);

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

- d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (9);
- 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (10);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (11);
- 5-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (12);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (13);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (14);
- 1-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (15);
- 7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (16);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (17);
- 1-(4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (18);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (19);
- 1-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (20);
- 5-(7-изопропил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (21);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-изопропил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (22);
- 7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-(2-метилпиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (23);
- 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (24);

- 4-(7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-биперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (25);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1'-изопропил-[1,4'-биперидин]-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (26);
- 1-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (27);
- 1-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (28);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (29);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (30);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (31);
- 2-(4-(6-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (32);
- 5-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)-7-изопропил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (33);
- 5-(7-изопропил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (34);
- 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (35);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (36);
- 3-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин (37);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метилэтан-1-амин (38);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропан-2-амин (39);

- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (40);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (41);
- 1-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метилметанами́н (42);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (43);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (44);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (45);
- (S)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (46);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пирролидин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (47);
- 2-(5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (48);
- метил 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилат (49);
- 2-(4-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (50);
- 2-(1-((1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (51);
- 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-2-(1-((4-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (52);
- 5-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (53);
- (R)-2-(6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)-5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (54);
- (6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)(гексагидропирроло[3,4-

- с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (55);
 6-(3,4-диметоксифенил)-7-этил-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-
 d]пиримидин-2-карбоксамид (56);
 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-
 b]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (57);
 6-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-8-метокси-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (58);
 6-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)-7-изопропил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-8-метокси-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (59);
 2-(4-(7-изопропил-6-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-
 b]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (60);
 6-(7-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-
 ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (61);
 6-(7-изопропил-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-8-
 метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (62);
 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5H-пирроло[2,3-
 b]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (63);
 6-(7-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b] пиразин-6-ил)-7,8-диметил-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (64);
 2-(4-(6-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-7-изопропил-5H-пирроло[2,3-
 b]пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (65); и
 6-(7-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-
 ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (66).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.