

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390497 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.22(22) Дата подачи заявки
2021.08.12(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 243/36 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) СПОСОБ И СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НЕТОЗА

(31) 63/064,576

(32) 2020.08.12

(33) US

(86) PCT/IN2021/050776

(87) WO 2022/034616 2022.02.17

(71) Заявитель:

ДЖУБИЛАНТ ЭПИПАД ЛЛС (US)

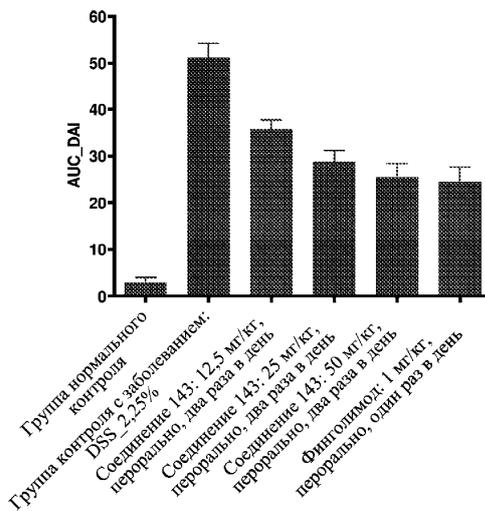
(72) Изобретатель:

Казми Сайед М Ай (US), Раджагопал
Шридхаран, Шиванандан
Дханалакшми (IN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) В изобретении описан способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, включающий введение субъекту описанного в данном документе соединения или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе. Соединение или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе могут быть применены для лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом.



A1

202390497

202390497

A1

СПОСОБ И СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НЕТОЗА

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/064,576, поданной 12 августа 2020 г.; описание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения/предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом. Настоящее изобретение также относится к соединениям, их полиморфам, стереоизомерам, пролекарствам на их основе, их сольватам, сокристаллам, промежуточным соединениям на их основе, их фармацевтически приемлемым солям, метаболитам или композициям на их основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Белок аргинин-деиминаза (PAD) входит в семейство ферментов, которые обеспечивают процесс цитруллинирования в живых тканях (J. E. Jones, *et al.*, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 2009, 12, 616-627). Семейство PAD состоит из отдельных ферментов PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 и PAD6. Ферменты семейства PAD оказывают влияние и регулируют различные физиологические и патологические процессы в организме человека и, следовательно, являются важными. Повышение уровней этих ферментов было обусловлено различными отклонениями в отношении, например, дифференцировки клеток (K. Nakashima *et al.*, J. Biol. Chem., 1999, 274, 27786-27792), плюрипотентности стволовых клеток (M. A. Christophorou *et al.*, Nature, 2014, 507, 104-108), апоптоза (G. Y. Liu, Апоптоз, 2006, 11, 183-196), образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (NET) (Y. Wang *et al.*, J. Cell Biol., 2009, 184, 205-213), регуляции транскрипции (P. Li *et al.*, Mol. Cell Biol., 2008, 28, 4745-4758), процессирования антигена при аутофагии (J. M. Ireland *et al.*, J. Exp. Med., 2011, 208, 2625-2632), воспаления (D. Makrygiannakis *et al.*, Ann. Rheum. Dis., 2006, 65, 1219-1222), ороговения кожи (E. Candi *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2005, 6, 328-340), демиелинизации при рассеянном склерозе (F. G. Mastronardi *et al.*, J. Neurosci., 2006, 26, 11387-11396), регуляции хемокина (T. Loos *et al.*, Blood, 2008, 112, 2648-2656), восстановления повреждения спинного мозга (S. Lange *et al.*, Dev. Biol., 2011, 355, 205-214) и различных нормальных клеточных процессов. Известно, что нейтрофилы концентрируются в местах инфекции, где они уничтожают различные патогены, такие как бактерии, грибы и вирусы, путем окислительной реакции и фагоцитоза (Schonrich *et al.*, Front. Immunol., 2016, 7, 1-7). Однако нейтрофилы также обладают и другим средством

уничтожения патогенов – путем образования NET (Brinkmann *et al.*, *Science.*, 2004, 303 (5663), 1532-1535).

[0003] NET представляют собой паутинообразные структуры с исключенными из нейтрофилов ДНК и белками для капсулирования патогенов. Хотя формирование NET не полностью изучено, оно является хорошо контролируемым процессом. Пептидиларгининдеиминаза типа 4 (PAD4), которая цитруллинирует гистоны для облегчения деконденсации и высвобождения хромосомной ДНК, играет важную роль в данном процессе образования NET или нетоза. Данный процесс фактически формирует компонент врожденной иммунной системы и первую линию защиты от вторжения патогенов (Vogregaard *et al.*, *Immunity*, 2010, 33, 657-670).

[0004] NET состоят из ядерной ДНК, на которую нанизан ряд белков ядерного и гранулярного происхождения, активно выделяемых во внеклеточное пространство и приводящих к гибели клетки, продуцирующей NET (Brinkmann *et al.*, *Science.*, 2004, 303 (5663), 1532-1535). Гибель клеток по данному механизму отличается от апоптоза и некроза и получила название “нетоз” (Zawrotniak *et al.*, 2013, 60 (3), 277–284). Хотя NET полезны для защиты хозяина от патогенов, побочный эффект от устойчивого образования NET также стимулирует многие патогенезы заболеваний, включая те, которые возникают во время вирусных инфекций (Schonrich *et al.*, *Front. Immunol.*, 2016, 7, 1-7). Действительно, избыточное образование NET может вызвать каскад воспалительных реакций, которые вызывают метастазирование раковых клеток, разрушают окружающие ткани, способствуют микротромбозу и приводят к необратимому поражению органов легочной, сердечно-сосудистой и почечной систем. Было показано, что нейтрофилы вызывают метастазирование с помощью нескольких механизмов и преимущественно за счет образования NET. Известно, что цитокины и хемокины, секретируемые опухолями CXCL1 и GCSF, индуцируют образование NET нейтрофилами, что, в свою очередь, приводит к скоплению циркулирующих опухолевых клеток, усилению клеточной адгезии и кровоизлиянию. Было показано, что в раковых клетках без экспрессии PAD4 метастазирование в легких значительно замедляется. Было показано, что опосредованные PAD4 цитруллиновые белки являются основным фактором метастазирования рака толстой кишки в печень. При раке толстой кишки экспрессия PAD4 намного выше при метастазах в печени по сравнению со смежными нормальными тканями или первичным раком толстой кишки и было показано, что некоторые белки ЕСМ сильно цитруллинированы. В экспериментальных моделях метастазов печени нокдаун или фармакологическое ингибирование PAD4 приводит к снижению цитруллинирования и метастазов печени.

[0005] Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) представляют собой внеклеточные сети из хроматина, микробицидных белков и окислительных ферментов, которые высвобождаются нейтрофилами для сдерживания инфекции. Тем не менее, нарушение регуляции NET при формировании или клиренсе может привести к распространению воспаления и микрососудистого тромбоза, в том числе в легких пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Недавно появилось несколько сообщений о роли NET в ARDS и тромбозе микрососудов в сыворотке пациентов с COVID-19 (Sigrun Lange, *et.al.*, *Int J Mol Sci.*, 2020, 21(13), 4662; Chiara Mozzini, *et.al.*, *Thromb Res.*, 2020, 191, 26–27; Betsy J. Barnes, *et.al.*, *J Exp Med.*, 2020, 217(6): e20200652; Carl Nathan., *J Exp Med.*, 2020, 217(9), e20201439; Yu Zuo, *et.al.*, *JCI Insight.*, 2020, 5(11), e138999). Цитруллинированный гистон 3 (Cit H3) и миелопероксидаза (MPO)-DNA являются специфическими маркерами NET и их уровень повышен в сыворотке пациентов с COVID-19.

[0006] В последнее время в нескольких публикациях сообщается об участии NET в различных болезненных состояниях, таких как RA, псориаз, тромбоз, SLE, ARDS, идиопатический легочный фиброз, кистозный фиброз и т. д. Известно, что PAD4 участвует в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и более конкретно, в цитруллинировании гистонов, которое происходит во время нетоза (Cedervall., *J et al.*, *Oncoscience*, 2015, 2(11), 900-901). Таким образом, фермент PAD4 связан с заболеваниями, характеризующимися ненормальными уровнями нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET).

[0007] Ассоциированный с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулит (AAB) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением мелких кровеносных сосудов. При васкулите происходит снижение переносимости фермента миелопероксидазы (MPO) и протеиназы (PR3), что приводит к образованию ANCA либо к MPO, либо к PR3. В AAV микроскопический полиангиит (MPA) является подтипом, который в основном обусловлен непереносимостью MPO, а почки являются основным органом, пораженным MPA. При этом васкулите MPO-ANCA образование NET является ключевым фактором патогенеза и компоненты данного пути могут быть ценными прогностическими маркерами, а также терапевтическими мишенями для данного заболевания.

[0008] Гнойный гидраденит (HS) представляет собой болезненное и изнуряющее хроническое воспалительное заболевание пилосебацейного комплекса и анатомических областей, богатых апокриновыми железами. Он поражает 1–4% западного населения, характеризуется рецидивирующими болезненными абсцессовидными узелками с

неприятно пахнущим гнойным оттоком, свищевыми ходами и рубцами в подмышечных впадинах, паховой области, аногенитальной области и других интертригинозных областях. Сообщалось о большом количестве нейтрофилов в пораженной коже пациентов с HS. Нейтрофилы при HS готовы к формированию NET, и эти структуры ассоциированы с тяжестью и прогрессированием заболевания. Кроме того, сыворотка при HS содержит аутоантитела, нацеленные на компоненты NET, цитруллинированные белки и увеличенное количество циркулирующих плазматических клеток. Следовательно, предполагаемая роль NET в иммунной дисрегуляции и патофизиологии HS предполагает их как потенциальные новые терапевтические мишени для лечения данного заболевания.

[0009] Следовательно, способы предупреждения или избегания нетоза или нейтрализации NET также представляют значительный интерес.

[0010] PAD4 преимущественно экспрессируется в гранулоцитах и тесно связан с разными заболеваниями. Во множестве опухолей обнаружена сверхэкспрессия PAD4, влияющая на функцию p53 и дальнейшие пути. Связывание кальция с PAD4 обеспечивает биоактивную конформацию, увеличивая активность PAD4 в десять тысяч раз.

[0011] Slack *et al.* продемонстрировали применение ингибиторов PAD4 при лечении видов рака (J. L. Slack *et al.*, Cellular and Molecular Life Sciences, 2011, 68(4), 709-720). Сверхэкспрессия PAD4 уже была продемонстрирована при многочисленных видах рака (X. Chang *et al.*, BMC Cancer, 2009, 9, 40). Предполагается, что ингибиторы PAD4 также обладают антипролиферативной ролью. PAD4 деиминирует остатки аргинина в гистонах в промоторах целевых генов p53, таких как p21, которые вовлечены в остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза (P. Li *et al.*, Molecular & Cell Biology, 2008, 28(15), 4745-4758).

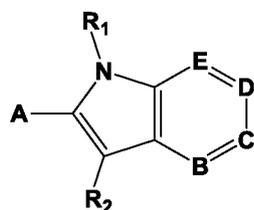
[0012] Ингибирование PAD представляет собой целесообразную стратегию для лечения многочисленных заболеваний, указанных выше. Применение ингибиторов PAD при различных других заболеваниях, при которых нарушена регуляция активности PAD, нуждается в изучении. Хотя определяющая роль нарушенной регуляции активности PAD при таких заболеваниях не была установлена, прямая связь является вероятной. Однако остается неудовлетворенная потребность в идентификации и разработке ингибиторов PAD4, которые смогут с эффективностью лечить опосредованные PAD4 нарушения. В частности, это касается таковых для предупреждения и лечения метастазов рака в печени, возникающих при колоректальном раке и раке поджелудочной железы, метастазов в легких, возникающих при раке молочной железы, и метастазов в сальнике, возникающих при раке яичников. В частности, это касается таковых для лечения пациентов с колоректальным раком с изолированными метастазами в печени, которые являются кандидатами на

хирургическое вмешательство или другие местно-распространенные способы лечения, для избежания рецидива и, следовательно, выживаемости без признаков заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Настоящее изобретение раскрывает средства, которые могут специфически связываться с белком PAD4 и помогают уменьшить сопутствующие заболевания, связанные с вирусной инфекцией, в частности COVID-19, такие как ARDS, воспаление с усилением легочного рисунка и микротромбоз.

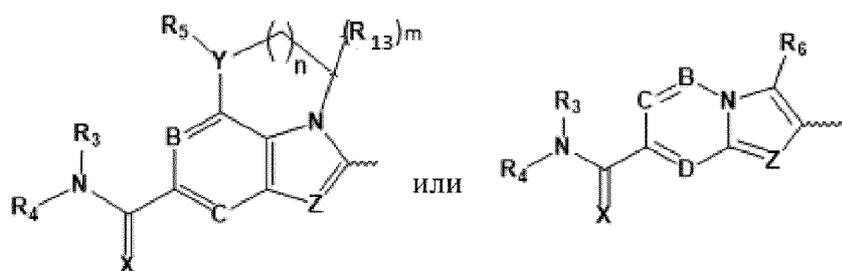
[0014] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, при этом способ включает введение субъекту соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (98), или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе;



Формула (I),

где

A представляет собой



n равняется 0–2;

X выбран из O или S;

Y выбран из O, N, S, S(O), SO₂ или C;

Z выбран из N или CR₇;

V выбран из N или CR₈;

C выбран из N или CR₉;

D выбран из N или CR₁₀;

E выбран из N или CR₁₁;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламино, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C₁₋₆гетероциклила, галогена, гидроксила, -COOH и циано, и где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, C₁₋₆гетероциклил необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкилгидроксид;

R₂, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₃ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, амина, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламино, C₁₋₆алкиламино, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила или C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гетероарил и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила, C₁₋₆гетероарила, циано и гидроксила;

m равняется 0–2;

R₃ представляет собой водород;

R₄ выбран из C₁₋₆алкиламино и 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного гетероциклического кольца с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S или O; или

R₃ и R₄ могут быть взяты вместе с образованием 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного или ненасыщенного гетероциклического кольца с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S или O;

где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими

заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина, C₁₋₆алкиламина, C₁₋₆ациламина, -NHC(NH)CH₂Cl, -NH(CO)CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂, C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆алкокси и гидроксила;

R₅ отсутствует или выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламина, C₁₋₆галогеналкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламина, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂C₃₋₆циклоалкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламина, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил, SO₂C₅₋₆арил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены C₁₋₆алкокси, галогеном, C₅₋₆арилем и C₁₋₆гетероарилем;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламина, C₁₋₆алкиламина, C₅₋₆арила и C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкилгидрокси, циано и гидроксила; и

R₁₂ независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила.

[0015] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (98), или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе, как описано выше, для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза.

[0016] Эти и другие признаки, аспекты и преимущества объекта настоящего изобретения станут более понятны со ссылкой на следующее описание. Данное краткое описание предоставлено для представления набора понятий в упрощенном виде. Данное краткое описание не предназначено для определения ключевых признаков или существенных признаков изобретения, так же как и не предназначено для применения для ограничения объема объекта настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Специалист в данной области техники поймет, что настоящее изобретение может подвергаться изменениям и модификациям, отличным от конкретно описанных изменений и модификаций. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие изменения и модификации. Настоящее изобретение также включает все такие стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в данном описании, по отдельности или совместно, и любые и все комбинации любых или нескольких таких стадий или признаков.

Определения

[0018] Для удобства, перед дополнительным описанием настоящего изобретения, здесь собраны некоторые термины, используемые в описании и примерах. Эти определения должны быть прочитаны с учетом остальной части раскрытия и должны быть понятны специалисту в данной области техники. Термины, применяемые в данном документе, имеют значения, распознаваемые и известные специалистам в данной области техники, однако, для удобства и полноты, конкретные термины и их значения изложены ниже.

[0019] Форма единственного числа применяется для обозначения одного или нескольких (т. е. по меньшей мере одного) грамматических объектов.

[0020] Термин "или" означает "и/или" если не указано иное.

[0021] По всему описанию и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать", и такие вариации, как "содержит" или "содержащий", будет подразумевать включение установленного целого числа, или стадии, или группы целых чисел, при этом без исключения любого другого целого числа, или стадии, или группы целых чисел или стадий.

[0022] Термин "включающий", а также другие формы, такие как "включать", "включает" и "включенный" не являются ограничивающими. Например, термин "включающий" применяется в значении "включающий без ограничения". "Включающий" и "включающий без ограничения" применяются взаимозаменяемо.

[0023] В структурной формуле, приведенной в данном документе и по всему настоящему изобретению, следующие термины имеют указанное значение, если конкретно не указано иное.

[0024] Описанные в данном документе соединения и их полиморфы, стереоизомеры, пролекарства на их основе, их сольваты (включая гидраты), комплексы, сокристаллы, меченые радиоактивным изотопом производные на их основе, промежуточные соединения на их основе, их фармацевтически приемлемые соли и метаболиты также могут называться "соединением по настоящему изобретению".

[0025] Соединения в соответствии с формулой (I) содержат один или несколько асимметричных центров (также называемых хиральными центрами) и могут, следовательно, существовать в виде отдельных энантиомеров, диастереоизомеров, эпимеров или других стереоизомерных форм, таких как *d*-изомеры и *l*-изомеры, и их смесей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, (E)- и (Z)-изомеры, а также их соответствующие смеси. Хиральные центры, такие как хиральные атомы углерода, могут также присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Если не указана стереохимия хирального центра, присутствующего в формуле (I), или в любой химической структуре, проиллюстрированной в данном документе, структура предназначена для включения любого стереоизомера и всех их смесей. Таким образом, соединения в соответствии с формулой (I) и другие соединения, содержащие один или несколько хиральных центров, могут применяться в виде рацемических модификаций, включая рацемические смеси и рацематы, энантиомерно обогащенные смеси или в виде энантиомерно чистых отдельных стереоизомеров.

[0026] Отдельные стереоизомеры соединения в соответствии с формулой (I), которые содержат один или несколько асимметричных центров, могут быть разделены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. Например, такое разделение можно осуществлять (1) посредством образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) посредством селективной реакции со стереоизомер-специфичным реагентом, например, посредством ферментативного окисления или восстановления; или (3) с помощью газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Следует понимать, что если необходимый стереоизомер превращают в другой химический структурный элемент с помощью одной из процедур разделения, описанных выше, необходима дополнительная стадия для высвобождения необходимой формы.

[0027] В качестве альтернативы, конкретные стереоизомеры можно синтезировать посредством асимметричного синтеза с применением оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или посредством превращения одного энантиомера в другой посредством асимметричного превращения.

[0028] Следует понимать, что ссылки в данном документе на соединения по настоящему изобретению и их соли охватывают соединения в виде свободных оснований или в виде их солей, например в виде их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ

лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, включающий: введение субъекту соединений формулы (I) в виде свободного основания. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, включающий: введение субъекту соединения, описанного в данном документе, и его солей. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, включающий введение субъекту соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей.

[0029] Следует понимать, что могут быть получены фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Действительно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с формулой (I) могут быть предпочтительны по сравнению с соответствующим свободным основанием, поскольку такие соли придают большую стабильность или растворимость молекуле, тем самым облегчая составление лекарственной формы. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза.

[0030] "Энантиомерный избыток" (ee) представляет собой избыток одного энантиомера по сравнению с другим, выражаемый в процентах. В рацемической модификации, поскольку оба энантиомера присутствуют в равных количествах, энантиомерный избыток равен нулю (0% ee). Однако, если один энантиомер был обогащен так, что он составляет 95% продукта, то энантиомерный избыток будет составлять 90% ee (количество обогащенного энантиомера, 95%, минус количество других энантиомеров, 5%).

[0031] "Энантиомерно обогащенный" относится к продуктам, энантиомерный избыток (ee) которых составляет больше нуля. Например, термин 'энантиомерно обогащенный' относится к продуктам, энантиомерный избыток которых превышает 50% ee, превышает 75% ee и превышает 90% ee. 'Энантиомерно чистый' относится к продуктам, энантиомерный избыток которых составляет 99% или больше.

[0032] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в твердой или жидкой форме. В твердом состоянии соединения по настоящему изобретению могут существовать в кристаллической или некристаллической форме или в виде их смеси. Для соединений по настоящему изобретению, которые находятся в кристаллической форме,

специалист в данной области техники поймет, что фармацевтически приемлемые сольваты могут образовываться, когда молекулы растворителя включаются в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Сольваты могут предусматривать неводные растворители, такие как этанол, изопропиловый спирт, N,N-диметилсульфоксид (DMSO), уксусную кислоту, этаноламин и этилацетат, или они могут предусматривать воду в качестве растворителя, который включен в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, который включается в кристаллическую решетку, как правило, называются 'гидратами'. Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие различные количества воды. Настоящее изобретение включает все такие сольваты.

[0033] Дополнительно следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению, которые существуют в кристаллической форме, включая их различные сольваты, могут проявлять полиморфизм (т. е., способность существовать в виде различных кристаллических структур). Такие различные кристаллические формы, как правило, известны как 'полиморфные формы'. Настоящее изобретение включает такие полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но отличаются упаковкой, геометрическим расположением и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и способность к растворению. Полиморфы, как правило, характеризуются различными точками плавления, IR-спектрами и порошковой дифракционной рентгенограммой, которые можно применять для идентификации. Следует понимать, что различные полиморфы можно получать, например, посредством изменения или регулирования условий реакции или реагентов, применяемых при получении соединения. Например, изменения температуры, давления или растворителя могут приводить к образованию полиморфов. Кроме того, один полиморф может спонтанно превращаться в другую полиморфную форму при определенных условиях.

[0034] Настоящее изобретение также включает меченые изотопом соединения, которые идентичны соединениям формулы (I) и их солям, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фтора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C и ^{18}F .

[0035] Термин "сокристаллы" относится к твердым веществам, которые представляют собой кристаллические однофазные материалы, состоящие из двух или более различных молекулярных и/или ионных соединений, обычно в стехиометрическом соотношении, которые не являются ни сольватами, ни простыми солями.

[0036] Применяемый в данном документе термин "замещенный" или "необязательно замещенный" в отношении группы указывает на то, что атом водорода, присоединенный к атому, являющемуся членом в пределах группы, заменен. Следует понимать, что термин 'замещенный' включает явное положение о том, что такое замещение должно соответствовать допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения (т. е. соединения, которое не подвергается спонтанному превращению, такому как перегруппировка, циклизация или отщепление). В определенных вариантах осуществления один атом может быть замещен более чем одним заместителем, при условии, что такое замещение соответствует допустимой валентности атома.

[0037] Применяемый в данном документе термин "замещенный" или "необязательно замещенный" относится к замещению одного или нескольких радикалов водорода в данной структуре радикалом указанного заместителя, включая без ограничения галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, тиол, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкил, арилтиоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, арилсульфонилалкил, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, амина, трифторметил, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, аминоалкиламино, гидроксильный, алкоксиалкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкил, ацил, аралкоксикарбонил, карбоновую кислоту, сульфоновую кислоту, сульфонил, фосфоновую кислоту, циклоалкил, гетероарил и алифатический. Следует понимать, что заместитель может быть дополнительно замещен.

[0038] Применяемый в данном документе термин "полиморфы" относится к кристаллическим формам одной и той же молекулы, и различные полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как, например, значения температуры плавления, значения теплоты плавления, свойства растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры из-за расположения или конформации молекул в кристаллической решетке.

[0039] Применяемый в данном документе термин "пролекарства" относится к предшественнику соединения формулы (I), который при введении подвергается химическому превращению посредством метаболических процессов перед превращением

в активные фармакологические вещества. В целом, такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединения по настоящему изобретению, которые легко превращаются *in vivo* в соединение по настоящему изобретению.

[0040] Если не указано иное, применяемый в данном документе термин "алкил" отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами) означает насыщенную алифатическую углеводородную цепь, содержащую указанное число атомов углерода. Например, C₁-C₁₀ линейные или C₁-C₁₀ разветвленные алкильные группы. Предпочтительно "алкильная" группа относится к C₁-C₆ алкильным группам с линейной цепью или C₁-C₆ алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно "алкильная" группа относится к C₁-C₄ алкильным группам с линейной цепью или C₁-C₄ алкильным группам с разветвленной цепью. Иллюстративные разветвленные алкильные группы имеют одно, два или три ответвления. Примеры "алкила" включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. "Алкильная" группа может быть необязательно замещена.

[0041] Термин "алкенил" относится к алифатической углеводородной цепи, содержащей указанное количество атомов углерода, с одной или несколькими двойными связями в углеводородной цепи между атомами углерода. C₂₋₆ алкенил в настоящем изобретении относится к углеводороду с 2–6 атомами углерода с одной, двумя или более двойными связями. Алкенильная группа может быть линейной или разветвленной и может быть необязательно замещена.

[0042] Применяемый в данном документе термин "циано" относится к группе -CN.

[0043] Применяемый в данном документе термин "оксо" относится к группе =O.

[0044] Применяемый в данном документе термин "амино" относится к группе -NH₂.

[0045] Применяемый в данном документе термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -OH.

[0046] Применяемый в данном документе термин "C(O)алкил" относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Например, C(O)C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)алкильные группы включают без ограничения -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃ и т. п.

[0047] Термин "SO₂алкил" относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством сульфониальной группы к остальной части молекулы. Например, SO₂C₁₋₆алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством сульфониальной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO₂алкильные группы включают без ограничения -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ и т. п.

[0048] Термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной посредством атома кислорода к остальной части молекулы. Например, C₁₋₆алкокси относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством атома кислорода к остальной части молекулы. Предпочтительные алкоксигруппы включают без ограничения -OCH₃ (метокси), -OC₂H₅ (этокси) и т. п.

[0049] Термин "алкиламино" относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством аминогруппы к остальной части молекулы. Например, C₁₋₆алкиламино относится к алкильной группе, содержащей 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством аминогруппы к остальной части молекулы. Предпочтительные алкиламиногруппы включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т. п.

[0050] Термин "алкилгидрокси" относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной к гидроксильной группе. Например, C₁₋₆алкилгидрокси относится к алкильной группе, содержащей 1–6 атомов углерода или 1–3 атома углерода, присоединенной к гидроксильной группе. Предпочтительные алкилгидроксигруппы включают без ограничения -CH₂OH, -CH₂-CH₂-OH, -(CH₃)₂-CH₂-OH и т. п.

[0051] Термин "C(O)NR" относится к алкиламиногруппе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)NR-группы включают C(O)NCH₃, C(O)NCH₂CH₃ и т. п.

[0052] Термин "SO₂NR" относится к алкиламиногруппе, определенной выше, присоединенной посредством сульфониальной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO₂NR-группы включают SO₂NCH₃, SO₂NCH₂CH₃ и т. п.

[0053] Термин "C(O) алкиламино" относится к алкиламиногруппе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Например, C(O)C₁₋₆алкиламино относится к алкиламиногруппе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)алкиламиногруппы включают без ограничения -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ и т. п.

[0054] Термин "SO₂алкиламино" относится к алкиламиногруппе, определенной выше, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Например, SO₂C₁₋₆алкиламино относится к алкиламиногруппе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO₂алкиламиногруппы включают без ограничения -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂ и т. п.

[0055] Термин "ациламино" относится к ацильной группе, присоединенной посредством аминогруппы к остальной части молекулы. Например, C₁₋₆ациламино относится к ацильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством аминогруппы к остальной части молекулы. Предпочтительные ациламиногруппы включают без ограничения -(CO)NHCH₃, -(CO)N(CH₃)₂ и т. п.

[0056] Термин "галогено" или "галоген" относится к радикалу галогена, отдельно или в комбинации с другим(и) термином(-ами), например, фтор, хлор, бром или йод.

[0057] Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством атома галогена к остальной части молекулы. Например, C₁₋₆галогеналкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством атома галогена к остальной части молекулы. Предпочтительные галогеналкильные группы включают без ограничения -CH₂Cl, -CHCl₂ и т. п.

[0058] Термин "C(O)галогеналкил" относится к галогеналкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Например, C(O)C₁₋₆галогеналкил относится к галогеналкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)галогеналкильные группы включают без ограничения -C(O)CH₂Cl, -C(O)CHCl₂ и т. п.

[0059] Термин "SO₂галогеналкил" относится к галогеналкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Например, SO₂C₁₋₆галогеналкил относится к галогеналкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO₂галогеналкильные группы включают без ограничения -SO₂CH₂Cl, -SO₂CHCl₂ и т. п.

[0060] Термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, определенной выше, присоединенной посредством атома галогена к остальной части молекулы. Например, C₁₋₆галогеналкокси относится к алкоксигруппе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода или от

1 до 3 атомов углерода, присоединенной посредством атома галогена к остальной части молекулы. Предпочтительные галогеналкоксигруппы включают без ограничения $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCHCl}_2$ и т. п.

[0061] Термин "циклоалкил" относится к насыщенному углеводородному кольцу, содержащему указанное число атомов углерода. Например, без ограничения C_{3-8} циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 8 атомов, являющихся членами, или 3 атома, являющихся членами. Предпочтительные циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные, циклооктильные группы и т. п.

[0062] Термин " $\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, определенной выше, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Например, $\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей 3-6 атомов углерода, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO_2 циклоалкильные группы включают без ограничения $-\text{SO}_2\text{C}_3$ циклоалкил и т. п.

[0063] Термин "арил" относится к ароматическому кольцу, содержащему указанное число атомов углерода. Например, C_{5-6} арил относится к арильной группе, содержащей 5 или 6 атомов, являющихся членами, или 6 атомов, являющихся членами. Предпочтительные арильные группы включают без ограничения фенил и т. п.

[0064] Термин "C(O)арил" относится к арильной группе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Например, C(O) C_{5-6} арил относится к алкильной группе, содержащей от 5 до 6 атомов углерода, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)арильные группы включают без ограничения $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_5\text{H}_5$ и т. п.

[0065] Термин " SO_2 арил" относится к арильной группе, определенной выше, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Например, $\text{SO}_2\text{C}_{5-6}$ арил относится к арильной группе, содержащей от 5 до 6 атомов углерода, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO_2 арильные группы включают без ограничения $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_5\text{H}_5$ и т. п.

[0066] Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей 5–20 атомов в кольце, предпочтительно 5–10 атомов в кольце, которая может представлять собой одно кольцо (моноциклическая) или множество колец (бициклическая, трициклическая или

полициклическая), конденсированных вместе или связанные ковалентно. Предпочтительно "гетероарил" представляет собой 5–6-членное кольцо. Кроме того, "C₁₋₆гетероарильные" кольца содержат 1 или 6 атомов углерода в качестве атомов, являющихся членами. "Гетероарил" включает пиридинил, тетразолил и пиразолил. Кольца могут содержать 1–4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где атом N или S необязательно окислен или атом N необязательно кватернизован. Любое подходящее положение кольца гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Примеры "гетероарила" включают без ограничения фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, 3-фторпиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил; бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α-карболинил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т. п. Гетероарильная группа может быть необязательно дополнительно замещена.

[0067] Применяемый в данном документе термин "гетероатом" обозначает атом серы, азота или кислорода.

[0068] Термин "C(O)гетероарил" относится к гетероарильной группе, определенной выше, присоединенной посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Например, C(O)C₁₋₆гетероарил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, присоединенных посредством карбонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные C(O)гетероарильные группы включают без ограничения -C(O)пиридинил, -C(O)пиразолил и т. п.

[0069] Термин "SO₂гетероарил" относится к арильной группе, определенной выше, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Например, SO₂C₁₋₆гетероарил относится к арильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, присоединенной посредством сульфонильной группы к остальной части молекулы. Предпочтительные SO₂гетероарильные группы включают без ограничения -SO₂пиридинил, -SO₂пиразолил и т. п.

[0070] Термины "гетероциклический" и "гетероциклил" относятся к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим алифатическим кольцам, содержащим 1–6 атомов углерода, в том числе 1–5 гетероатомов, которые могут быть насыщенными или

ненасыщенными бициклическими алифатическими кольцами, содержащими 5, 6 или 7 членов кольца, при этом включая 1 или 2 гетероатома. В определенных вариантах осуществления "гетероциклические" группы являются насыщенными. В других вариантах осуществления "гетероциклические" группы являются ненасыщенными. 'Гетероциклические' группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. 'Гетероциклические' группы могут быть замещенными одним или несколькими заместителями, определенными в данном документе. 'Гетероциклический' включает пиперидинил, тетрагидропиранил, азепинил, оксазепинил, азабицикло[3.1.0]гексанил.

[0071] Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и лекарственным формам, которые в пределах объема тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением пользы/риска.

[0072] Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют необходимую биологическую активность соединения по настоящему изобретению и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие фармацевтически приемлемые соли можно получать *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения или посредством осуществления отдельной реакции очищенного соединения в его форме свободного основания с подходящей кислотой.

[0073] Применяемый в данном документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который непосредственно или опосредованно является результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не оказывать вредного воздействия на реципиента.

[0074] Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции(-ям), содержащей(-им) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и традиционный фармацевтически приемлемый носитель.

[0075] Фармацевтическая(-ие) композиция(-и) по настоящему изобретению может(-гут) быть введена(-ы) перорально, например, в форме таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, пилюль, капсул, гранул или настоек. Введение, однако, может быть

осуществлено и ректально, например в виде суппозиториев, или парентерально, например внутривенно, внутримышечно или подкожно, в виде инъекционных стерильных растворов или суспензий, или местно, например в виде мазей, или кремов, или трансдермальных средств, в виде пластырей или другими способами, например, в виде аэрозолей или назальных спреев.

[0076] Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая может представлять собой ингибитор PAD4, а также может быть составлена таким образом, чтобы быть подходящей для перорального введения, например, в виде дискретных лекарственных форм, таких как без ограничения таблетки (включая без ограничения таблетки с насечкой или покрытых оболочкой), пилюли, таблетки в форме капсулы, капсулы, жевательные таблетки, пакетики с порошком, крахмальные капсулы, троше, брикеты, аэрозольные спреи или жидкости, такие как, помимо прочего, сиропы, эликсиры, растворы или суспензии в водной жидкости, неводная жидкость, эмульсия "масло-в-воде" или эмульсия "вода-в-масле". Такие композиции содержат эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединений по настоящему изобретению и могут быть получены способами фармации, широко известными специалистам в данной области техники.

[0077] Фармацевтическая(-ие) композиция(-и), как правило, содержит(-ат) 1%–99%, например, 5%–75% или 10%–30% по весу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической(-их) композиции(-ях) может находиться в диапазоне от 1 мг до 1000 мг, или от 2,5 мг до приблизительно 500 мг, или от 5 мг до 250 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или в более широком или более узком по сравнению с вышеуказанным диапазоном.

[0078] Применяемые в данном документе термины "лечить", "лечение", "проводить лечение" или "уменьшение интенсивности проявления заболевания" относятся к терапевтическим способам лечения, целью которых является устранение, облегчение, улучшение, подавление, замедление или купирование прогрессирования или тяжести состояния, связанное с заболеванием, или нарушением, или состоянием. Термин "лечение" включает уменьшение или облегчение в отношении по меньшей мере одного неблагоприятного эффекта или симптома состояния, заболевания, или нарушения, или состояния, описанных в данном документе. Лечение, как правило, является "эффективным" если имеет место уменьшение в отношении одного или нескольких симптомов или клинических маркеров. С другой стороны, лечение является "эффективным" если

прогрессирование заболевания замедлено или остановлено. То есть "лечение" включает не только улучшение в отношении симптомов или маркеров, но также прекращение или, по меньшей мере, замедление прогрессирования или ухудшения симптомов по сравнению с тем, что можно было бы ожидать при отсутствии лечения. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают без ограничения облегчение одного или нескольких симптомов, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния, ремиссии (частичные или полные) и/или снижение смертности, поддающихся выявлению или не поддающихся выявлению. Термин "лечение" заболевания также включает облегчение симптомов или побочных эффектов заболевания (включая паллиативное лечение).

[0079] Применяемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе; или композиции, содержащей соединение или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемую соль или метаболит, эффективных для получения необходимого терапевтического ответа у конкретного пациента, страдающего от заболевания или нарушения, в частности их применение при заболеваниях или нарушениях, ассоциированных с раком. В частности, термин "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе при введении, которое вызывает положительную модификацию в заболевании, или нарушении, или состоянии, подлежащих лечению или достаточных для предотвращения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания, или нарушения, или состояния, подвергаемых лечению, у субъекта. Касательно терапевтического количества соединения, количество соединения, применяемого для лечения субъекта, является достаточно низким, чтобы избежать нежелательных или тяжелых побочных эффектов, также можно рассматривать с медицинской точки зрения. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет изменяться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению или профилактики, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, возраста и физического состояния конечного пациента,

используемого конкретного соединения или композиции, используемого конкретного фармацевтически приемлемого носителя.

[0080] Соли и сольваты, имеющие отличные от фармацевтически приемлемых противоионов или связанные растворители, находятся в пределах объема настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении других соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I) и их соли. Соединения в соответствии с формулой (I) содержат основную функциональную группу и, следовательно, способны к образованию фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты посредством обработки подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают фармацевтически приемлемые неорганические кислоты и фармацевтически приемлемые органические кислоты. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают гидрохлорид, гидробромид, нитрат, метилнитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, салицилат, гликолят, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, о-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, нафтоат, гидроксинафтоат, манделат, таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), аминобензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат) и нафталин-2-сульфонат.

[0081] Термин "ингибитор PAD" или "ингибитор для PAD" применяют для идентификации соединения, которое способно к взаимодействию с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET) и, более конкретно, к цитруллинированию гистонов, которое происходит во время нетоза. Ингибирование ферментативной активности PAD4 означает снижение способности фермента PAD4 для ингибирования образования цитруллина в процессе цитруллинирования. Предпочтительно, такое ингибирование специфично для фермента PAD.

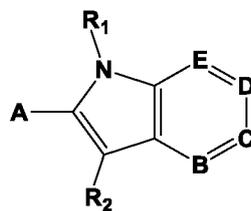
[0082] Термин "NET" или "нейтрофильная внеклеточная ловушка" относится к внеклеточному комплексу нуклеосом и белков, например белков, обладающих антимикробной активностью. При активации нейтрофилы и другие клетки подвергаются программной клеточной гибели, называемой "нетоз" и высвобождают части ядерной ДНК в виде нуклеосом в комплексе с различными белками, обладающими противомикробной активностью (т. е. NET). Высвобождение NET из нейтрофилов связано с воспалением и

микротромбозом во время сепсиса и неинфекционных заболеваний, и было показано, что оно способствует патологии различных заболеваний, описанных в данном документе. Нетоз относится к высвобождению NET без сопутствующей гибели клеток нейтрофилов.

[0083] Термин, описанный один раз, имеет одинаковое значение на протяжении всей заявки на выдачу патента.

[0084] Лечение и/или предупреждение нетоза путем ингибирования протеинаргининдезимины (PAD) в значительной степени снижает смертность, повреждение тканей и воспаление, следовательно ингибиторы PAD4 могут быть использованы для уменьшения сопутствующих заболеваний, связанных с вирусной инфекцией, в частности COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), например, ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAB), гнойного гидраденита (HS), воспаления с усилением легочного рисунка и микротромбоза.

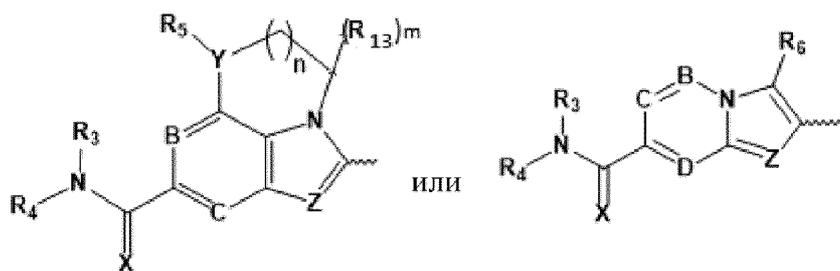
[0085] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, при этом способ включает введение субъекту соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (98), или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе,



Формула (I),

где

A представляет собой



;

n равняется 0–2;

X выбран из O или S;

Y выбран из O, N, S, S(O), SO₂ или C;

Z выбран из N или CR₇;

B выбран из N или CR₈;

C выбран из N или CR₉;

D выбран из N или CR₁₀;

E выбран из N или CR₁₁;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламино, C₅₋₆ арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила; где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены одним или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C₁₋₆гетероциклила, галогена, гидроксила, -COOH и циано; где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, C₁₋₆гетероциклил необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкилгидрокси;

R₂, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₃ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, amino, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламино, C₁₋₆алкиламино, C₅₋₁₀ арила, C₁₋₆гетероциклила или C₁₋₆гетероарила; где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гетероарил и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила, C₁₋₆гетероарила, циано и гидроксила;

m равняется 0–2;

R₃ представляет собой водород;

R₄ выбран из C₁₋₆-алкиламино и 5–10-членного моноциклического или бициклического насыщенного гетероциклического кольца с 1–3 гетероатомами, выбранными из N, S или O, или R₃ и R₄ могут быть взяты вместе с образованием 5–10-членного моноциклического или бициклического насыщенного или ненасыщенного гетероциклического кольца с 1–5 гетероатомами, выбранными из N, S или O; где 5–10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₆-ациламино, -NHC(NH)CH₂Cl, -NH(CO)CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂, C₁₋₆-алкила, галогена, C₁₋₆-алкокси и гидроксила;

R₅ отсутствует или выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₆-галогеналкила, C(O)C₁₋₆-алкила, C(O)C₁₋₆-галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆-алкиламино, SO₂C₁₋₆-алкила, SO₂C₁₋₆-галогеналкила, SO₂C₃₋₆-циклоалкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆-алкиламино, C₅₋₆-арила, C₁₋₆-гетероарила, C(O)C₅₋₆-арила, C(O)C₁₋₆-гетероарила, SO₂C₅₋₆-арила и SO₂C₁₋₆-гетероарила, где C₁₋₆-алкил, (CO)C₁₋₆-алкил, C(O)C₁₋₆-галогеналкил, SO₂C₅₋₆-арил и SO₂C₁₋₆-алкил необязательно замещены C₁₋₆-алкокси, галогеном, C₅₋₆-арилем и C₁₋₆-гетероарилем;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-галогеналкокси, C₁₋₆-ациламино, C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₆-арила и C₁₋₆-гетероарила, где C₁₋₆-алкокси и C₁₋₆-галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкилгидрокси, циано и гидроксила; и;

R₁₂ независимо выбран из водорода и C₁₋₆-алкила.

[0086] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, при этом способ включает введение субъекту соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (98), или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе,

гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила, C₁₋₆гетероарила, циано и гидроксила;

m равняется 0–2;

R₃ и R₄ могут быть взяты вместе с образованием 5–10-членного моноциклического или бициклического насыщенного или ненасыщенного гетероциклического кольца с 1–5 гетероатомами, выбранными из N, S или O; где 5–10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆ациламино, -NHC(NH)CH₂Cl, -NHC(O)CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂, C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆алкокси и гидроксила;

R₅ отсутствует или выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила; где C₁₋₆алкил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил, SO₂C₅₋₆арил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены C₁₋₆алкокси, галогеном, C₅₋₆ариллом или C₁₋₆гетероариллом;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена или C₁₋₆алкила; и

R₁₂ независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила.

[0087] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(1)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(2)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(3)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(4)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(5)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(6)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (7),

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (8),

(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)(гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-ил)метанона (9),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (10),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (11),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (12),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (13),

(R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)бензонитрила (14),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (15),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (16),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (17),

(R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (18),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (20),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (21),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (23),

- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(24)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(25)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(26)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3,5-диметил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(27)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(28)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(29)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(30)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(31)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-фенилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(32)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(33)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(34)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(35)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(тиофен-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(36)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(фуран-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(37)**,
- (R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(38)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(39)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(40)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(41)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(42)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(43)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(44)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метантиона **(45)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(46)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(47)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(48)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(49)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(50)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(51)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(52)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(53)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(54)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(55)**,

(R,E)-4-(диметиламино)-N-(1-(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)бут-2-енамида **(56)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиазин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(57)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(58)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(59)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(60)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(61)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(62)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(63)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(64)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(65)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(66)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(67)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(68)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(69)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(70)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(71)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(72)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(73)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(74)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(75)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(76)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(77)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(78)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(79)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(80)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(81)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(82)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(83)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(84)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(85)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(86)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(87)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(88)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(89)**,

(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(90)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(91)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[cd]азулен-4-ил)метанола (**92**),

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[cd]азулен-4-ил)метанола (**93**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**94**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**95**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**96**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**97**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**98**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**99**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**100**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**101**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**102**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-диметокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**103**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**104**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**105**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**106**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**107**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанола (**108**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (109),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (110),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиразин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (111),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (112),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (113),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (114),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (115),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (116),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (117),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (118),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (119),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (120),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (121),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (122),

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанонтрифторуксусной кислоты (123),

соли (R,E)-N-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамидтрифторуксусной кислоты (124),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (125),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(126)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(127)**,

(R)-2-(2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты **(128)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиперидин-4-илметил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(129)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(130)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(131)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(132)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(133)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(134)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(135)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(136)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(137)**,

(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(138)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклобутилметил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(139)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(140)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-изобутил-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(141)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(142)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(143)**,

(R,E)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-стирил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(144)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(145)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(146)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(гидроксиметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(147)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(148)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(149)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(150)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(151)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(152)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(153)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(154)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(155)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(156)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(157)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(158)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(159)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(160)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1Н-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(161)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-6-(метилсульфонил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(162)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(163)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(164)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-6-(фенэтилсульфонил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(165)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(166)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(167)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-6-(циклопропилсульфонил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(168)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-6-((2-этоксипропил)сульфонил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(169)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(170)**,

(R)-1-(8-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4,5-дигидро-6Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-6-ил)этан-1-она **(171)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метантиона **(172)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-6-фтор-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(173)** и

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(пиримидин-5-илметил)-1Н-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(174)**.

[0088] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), синдрома полиорганной

недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения, отторжения трансплантата, артрита, ревматоидного артрита (RA), гнойного гидраденита (HS), диабета, тромбоза, инсульта, хронической обструктивной болезни легких (COPD), кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера.

[0089] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения и отторжения трансплантата.

[0090] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак.

[0091] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, снижения высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), острого повреждения легких (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19, синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS), сепсиса, инфекций или гиперцитокинемий, вызванных лекарственными средствами или любым средством, ишемического или геморрагического инсульта, ишемической или обусловленной действием лекарственного средства геморрагической трансформации в головном мозге, геморрагической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга, аноксического повреждения головного мозга, хронической болезни почек, диабета, тромбоза глубоких вен, системного микротромбоза, атеросклеротического тромбоза, тромбоэмболии, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, COPD; кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, снижения высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), острого повреждения легких (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19,

синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), кистозного фиброза или язвенного колита.

[0092] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак легких. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак молочной железы.

[0093] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где рак выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, рака глотки, опухоли головного мозга, невриномы, светлоклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака почки, рака желчных протоков, рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников, мочевого пузыря, рака кожи, гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, опухоли кости, сосудистой фибромы, глиобластомы, саркомы, нейроэндокринных опухолей, ретинобластомы, рака полового члена, солидного рака у детей, почечно-клеточной карциномы, лимфомы, миеломы и лейкоза (в том числе, например, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (СМL), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (СLЛ), острого лимфобластного лейкоза (АLЛ), волосатоклеточного лейкоза, Т-клеточной лимфомы кожи (СТСL), множественной миеломы (ММ), миелопролиферативных новообразований (МРN), категорий заболеваний, включающих истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию, эссенциальный тромбоцитоз (ЕТ) и миелофиброз (МF), хронический миелогенный лейкоз (СМL), хронический нейтрофильный лейкоз (СNЛ) или хронический эозинофильный лейкоз (СЕL).

[0094] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой метастазы рака.

[0095] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где метастазы рака представляют собой метастазы рака в печени, метастазы рака в легких и метастазы рака в сальнике.

[0096] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой метастазы рака, и метастазы рака выбраны из метастазов рака в печени, метастазов рака в легких и метастазов рака в сальнике.

[0097] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где метастазы рака представляют собой метастазы рака в печени, возникающие при колоректальном раке и раке поджелудочной железы, метастазы рака в легких, возникающие при раке молочной железы, и метастазы рака в сальнике, возникающие при раке яичников.

[0098] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0099] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где композиция представлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, порошка, сиропа, раствора, аэрозоля и суспензии. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где указанный способ включает введение комбинации соединений, раскрытых в данном документе, их полиморфа, стереоизомера, пролекарства на их основе, их сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на их основе, их фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на их основе; или фармацевтической композиции, содержащей соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем, с другими соответствующими с клинической точки зрения цитотоксическими средствами или средствами, отличными от цитотоксических, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0100] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен описанный в данном документе способ, где указанный способ включает введение комбинации соединений, раскрытых в данном документе, их полиморфа, стереоизомера, пролекарства на их основе, их сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на их основе, их фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на их основе; или фармацевтической композиции, содержащей соединение вместе с фармацевтически

приемлемым носителем, с другими соответствующими с клинической точки зрения иммуномодулирующими средствами или противовоспалительными средствами субъекту, нуждающемуся в этом.

[0101] В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, как описано выше, для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза.

[0102] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(1)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(2)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(3)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(4)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(5)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(6)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(7)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(8)**,

(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)(гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-ил)метанона **(9)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(10)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(11)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(12)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(13)**,

(R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)бензонитрила **(14)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(15)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(16)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(17)**,

(R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она **(18)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(19)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(20)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(21)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(22)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(23)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(24)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(25)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(26)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3,5-диметил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(27)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(28)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(29)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(30)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(31)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(32)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(33)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(34)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(35)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(тиофен-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(36)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(фуран-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(37)**,

(R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(38)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(39)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(40)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(41)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(42)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(43)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(44)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метантиона **(45)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(46)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(47)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(48)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(49)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(50)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(51)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(52)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(53)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(54)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(55)**,

(R,E)-4-(диметиламино)-N-(1-(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)бут-2-енамида **(56)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиазин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(57)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(58)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(59)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(60)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(61)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(62)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(63)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(64)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(65)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(66)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(67)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(68)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(69)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(70)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(71)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(72)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(73)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(74)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(75)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(76)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(77)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(78)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(79)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(80)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(81)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(82)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(83)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(84)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(85)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(86)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(87)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(88)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(89)**,

(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(90)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(91)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[*cd*]азулен-4-ил)метанона **(92)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[*cd*]азулен-4-ил)метанона **(93)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(94)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(95)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(96)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(97)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(98)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(99)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(100)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(101)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(102)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-диметокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(103)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(104)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(105)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(106)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(107)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(108)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(109)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(110)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиразин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(111)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(112)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(113)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (114),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (115),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (116),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (117),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (118),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиримидин-2-ил)метил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (119),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-((3-фторпиримидин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (120),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-((3-фторпиримидин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (121),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (122),

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанонтрифторуксусной кислоты (123),

соли (R,E)-N-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамидтрифторуксусной кислоты (124),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (125),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (126),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (127),

(R)-2-(2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (128),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (129),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (130),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(131)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(132)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(133)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(134)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(135)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(136)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(137)**,

(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(138)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(139)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(140)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(141)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(142)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(143)**,

(R,E)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-стирил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(144)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(145)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(146)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(гидроксиметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(147)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(148)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(149)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(150)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(151)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(152)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(153)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(154)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(155)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(156)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(157)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(158)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(159)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(160)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(161)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(метилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(162)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(163)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(164)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(фенэтилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(165)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(166)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(167)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(циклопропилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(168)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-((2-этоксиэтил)сульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(169)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(170)**,

(R)-1-(8-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4,5-дигидро-6H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-6-ил)этан-1-она **(171)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метантиона **(172)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(173)** и

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(174)**.

[0103] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0104] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена описанная в данном документе фармацевтическая композиция, где композиция представлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, порошка, сиропа, раствора, аэрозоля и суспензии.

[0105] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в данном документе, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли, полученной из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; солей органических оснований, таких как соли N,N'-диацетилэтилендиамина, глюкомина, триэтиламина, холина, дициклогексиламина, бензиламина, триалкиламина, тиамин, гуанидина, диэтаноламина, α -фенилэтиламина, пиперидина, морфолина, пиридина, гидроксиэтилпирролидина, гидроксиэтилпиперидина, аммония, соли замещенного аммония, соли алюминия и т. п. Соли также включают соли аминокислот, таких как глицин, аланин, цистин, цистеин, лизин, аргинин, фенилаланин и гуанидин. При необходимости соли могут включать соли присоединения кислоты, которые представляют собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, тозилаты, бензоаты, салицилаты, гидроксинафтоаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты, кетоглутараты.

[0106] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования одного или нескольких PAD в клетке.

[0107] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования одного или нескольких представителей семейства PAD в клетке с помощью эффективного количества соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0108] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, опосредованного одним или несколькими PAD, включающий введение субъекту, страдающему от состояния, опосредованного одним или несколькими представителями семейства PAD, терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0109] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, опосредованного избыточным образованием NET, которое опосредовано ферментом PAD4, включающий терапевтически эффективное количество соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли

вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0110] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, опосредованного избыточным образованием NET и ингибированием NET, с применением соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0111] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения опосредованного PAD нарушения или нарушений, ассоциированных с активностью PAD, включающий введение субъекту, страдающему от опосредованного PAD нарушения или нарушений, ассоциированных с активностью PAD, терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

[0112] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения опосредованного PAD нарушения или нарушений, ассоциированных с PAD, выбранных из группы, состоящей из тромбоза, микротромбоза, идиопатического легочного фиброза, ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV) и гнойного гидраденита (HS).

[0113] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения опосредованного PAD нарушения, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями и/или с другими соответствующими с клинической точки зрения средствами или биологическими средствами.

[0114] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации соединения, описанного в данном документе, или фармацевтической композиции с другими соответствующими с клинической точки зрения средствами или биологическими средствами.

[0115] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения нарушения, опосредованного COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.),

причем указанный способ включает введение комбинации соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями и/или с другими соответствующими с клинической точки зрения средствами или биологическими средствами.

[0116] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения опосредованного PAD нарушения, выбранного из группы, состоящей из тромбоза, микротромбоза, идиопатического легочного фиброза, ARDS, кистозного фиброза, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS) и воспаления легких.

[0117] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения нарушения, опосредованного образованием NET, выбранного из группы, состоящей из тромбоза, микротромбоза, идиопатического легочного фиброза, ARDS, кистозного фиброза, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS) и воспаления легких.

[0118] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения и/или предупреждения опосредованного PAD нарушения, выбранного из группы, состоящей из тромбоза и микротромбоза.

[0119] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения, описанного в данном документе, для лечения заболевания, или нарушения, или состояния, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из видов рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения и отторжения трансплантата.

[0120] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения, описанного в данном документе, для лечения заболевания, или нарушения, или состояния, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак.

[0121] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, описанное в данном документе, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции

легких, связанной с COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, васкулита (AAV), ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения, отторжения трансплантата, артрита, ревматоидного артрита (RA), гнойного гидраденита (HS), диабета, тромбоза, инсульта, хронической обструктивной болезни легких (COPD), кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера.

[0122] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, снижения высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), острого повреждения легких (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS), сепсиса, инфекций или гиперцитокинемий, вызванных лекарственными средствами или любым средством, ишемического или геморрагического инсульта, ишемической или обусловленной действием лекарственного средства геморрагической трансформации в головном мозге, геморрагической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга, аноксического повреждения головного мозга, хронической болезни почек, диабета, тромбоза глубоких вен, системного микротромбоза, атеросклеротического тромбоза, тромбоземболии, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, COPD; кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера.

[0123] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем

подавления нетоза, как описано в данном документе, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак легких. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак молочной железы.

[0124] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где рак выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, рака глотки, опухоли головного мозга, невриномы, светлоклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака почки, рака желчных протоков, рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников, мочевого пузыря, рака кожи, гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, опухоли кости, сосудистой фибромы, глиобластомы, саркомы, нейроэндокринных опухолей, ретинобластомы, рака полового члена, солидного рака у детей, почечно-клеточной карциномы, лимфомы, миеломы и лейкоза (в том числе, например, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (СML), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), волосатоклеточного лейкоза, Т-клеточной лимфомы кожи (СТCL), множественной миеломы (MM), миелопролиферативных новообразований (MPN), категорий заболеваний,

включающих истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию, эссенциальный тромбоцитоз (ET) и миелофиброз (MF), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL) и хронический эозинофильный лейкоз (CEL).

[0125] В другом варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой метастазы рака.

[0126] В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в данном документе, или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где метастазы рака представляют собой метастазы рака в печени, метастазы рака в легких и метастазы рака в сальнике.

[0127] В другом варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где метастазы рака представляют собой метастазы рака в печени, метастазы рака в легких и метастазы рака в сальнике.

[0128] В еще одном варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, как описано в данном документе, где метастазы рака представляют собой метастазы рака в печени, возникающие при колоректальном раке и раке поджелудочной железы, метастазы рака в легких, возникающие при раке молочной железы, и метастазы рака в сальнике, возникающие при раке яичников.

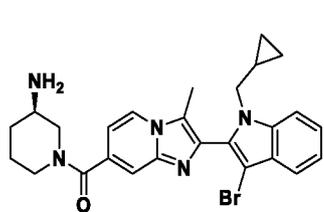
[0129] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем при лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, вместе с другими соответствующими с клинической точки зрения цитотоксическими средствами или средствами, отличными от цитотоксических.

[0130] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, описанное в данном документе, или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит, композиция на его основе или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для лечения заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, вместе с другими соответствующими с клинической точки зрения иммуномодулирующими средствами или противовоспалительными средствами у субъекта, нуждающегося в этом.

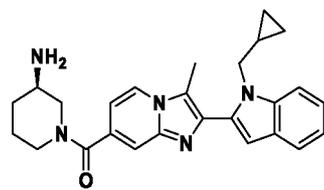
ПРИМЕРЫ

[0131] Процедура синтеза и характеристика соединений по настоящему изобретению были проиллюстрированы в WO 2019058393A1 и WO 20199907763A1.

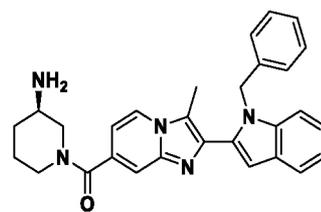
[0132] Соединение по настоящему изобретению выбрано из следующего списка соединений.



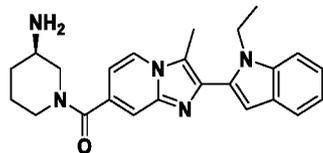
1



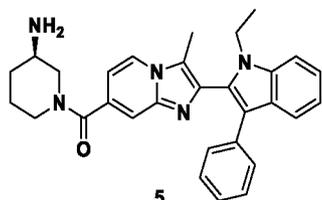
2



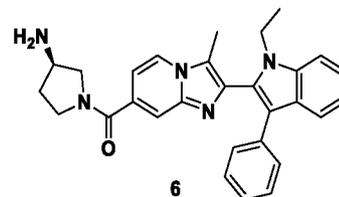
3



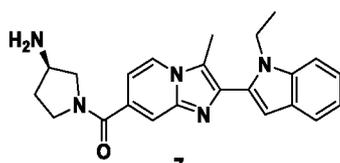
4



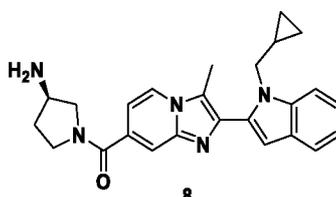
5



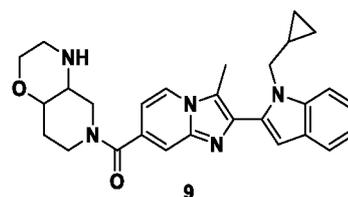
6



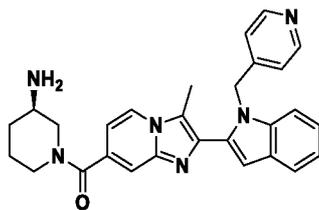
7



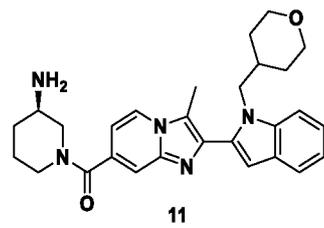
8



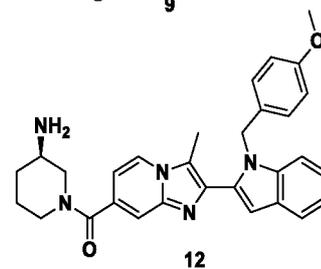
9



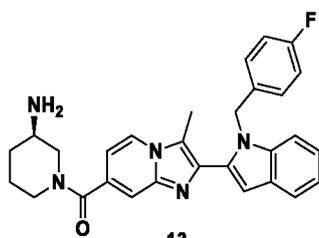
10



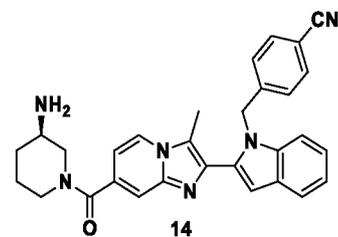
11



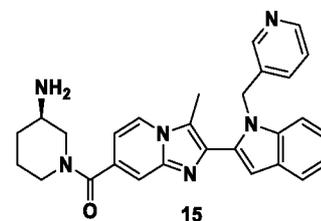
12



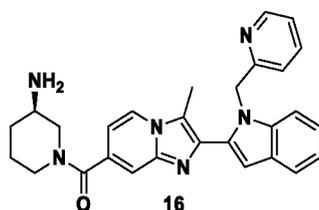
13



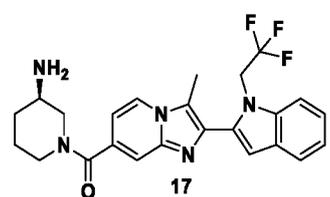
14



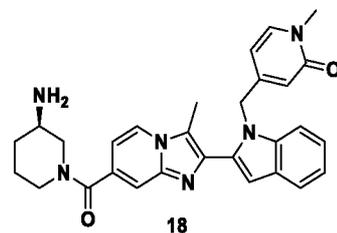
15



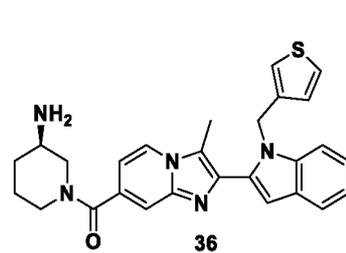
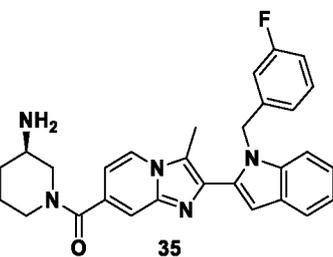
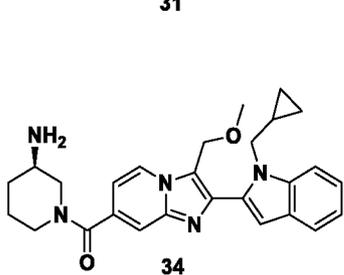
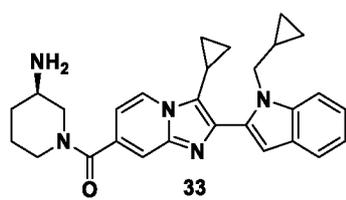
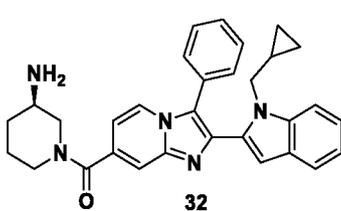
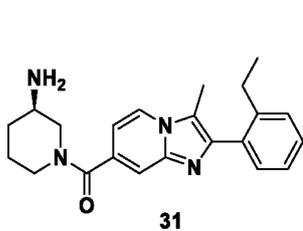
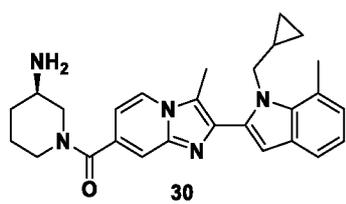
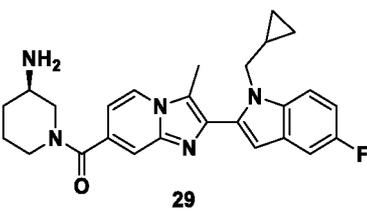
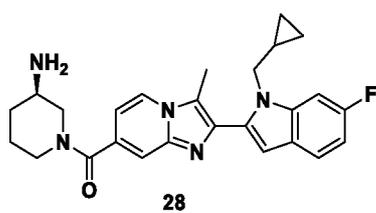
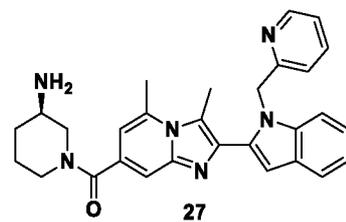
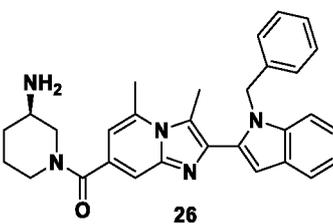
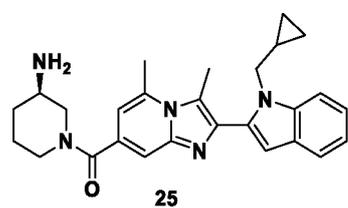
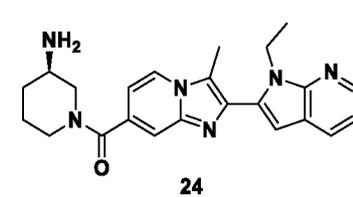
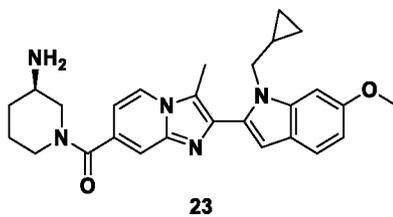
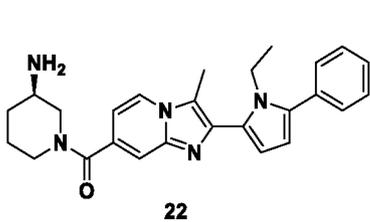
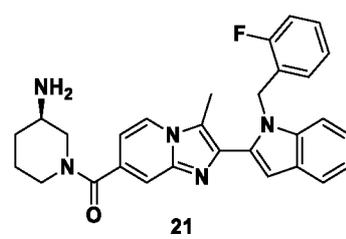
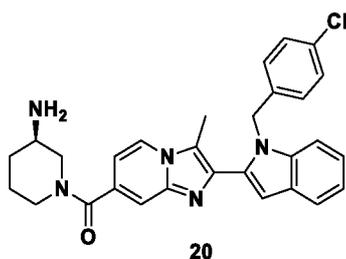
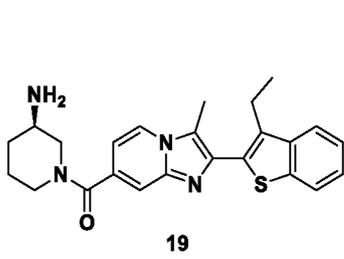
16

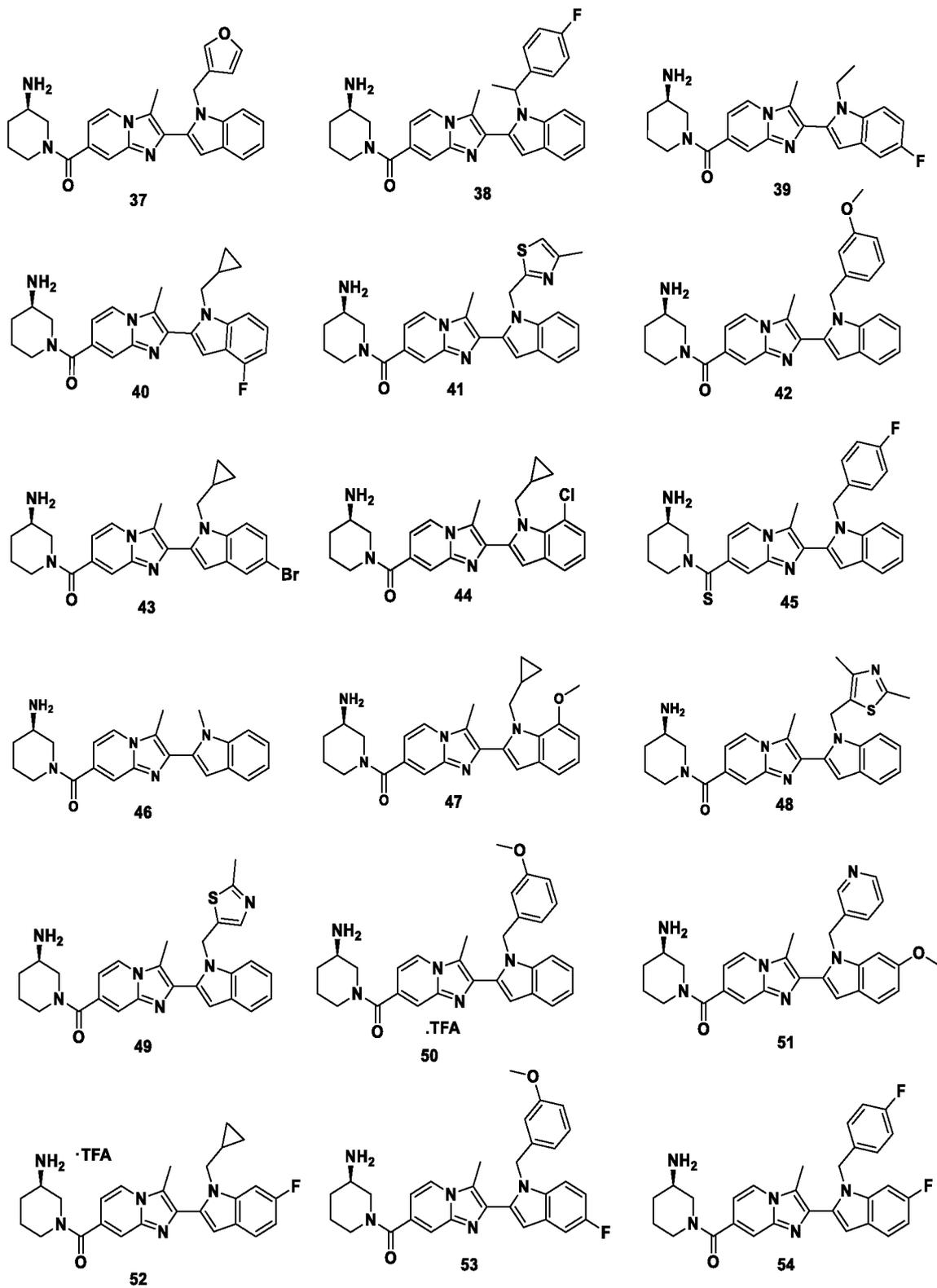


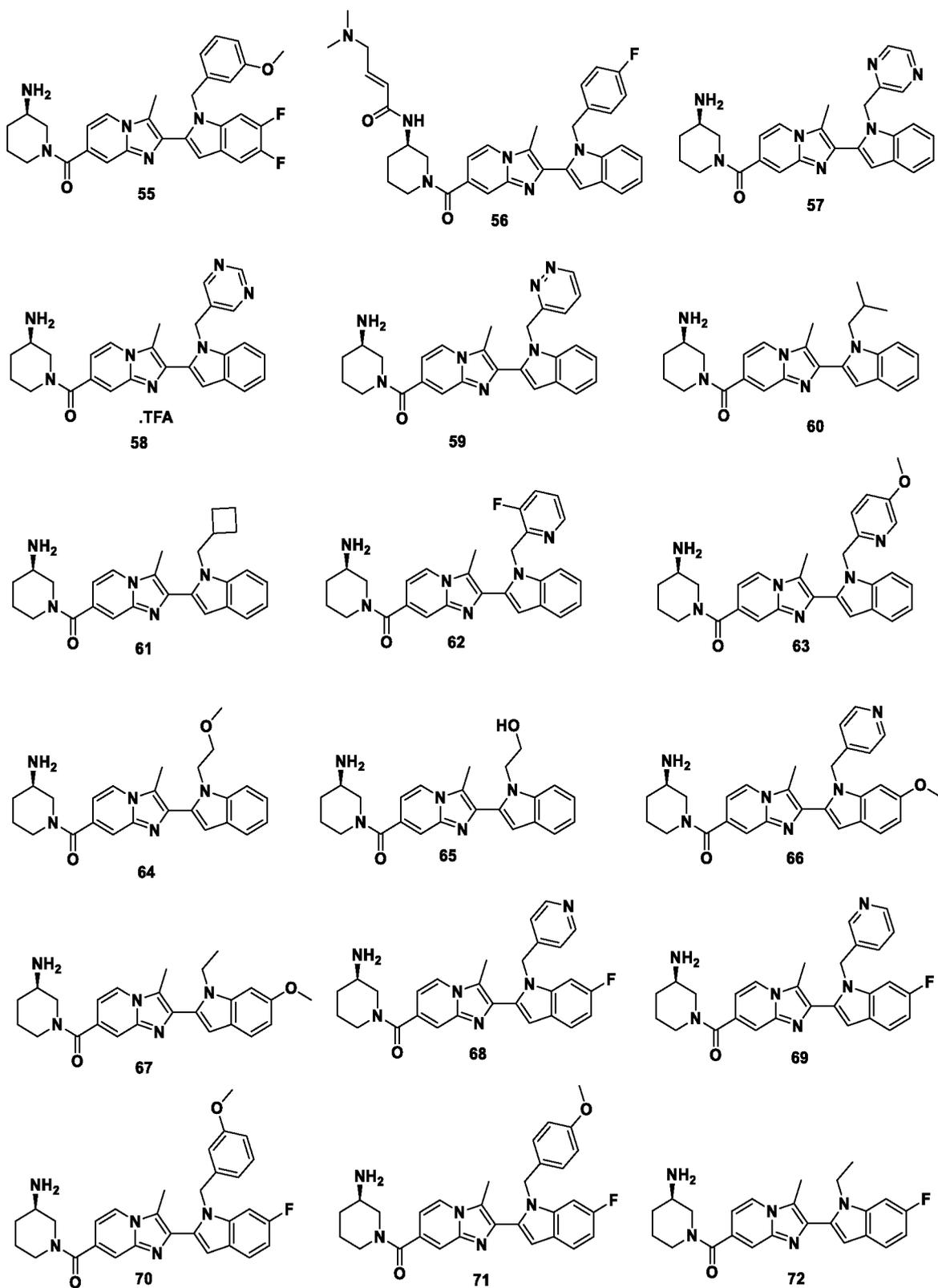
17

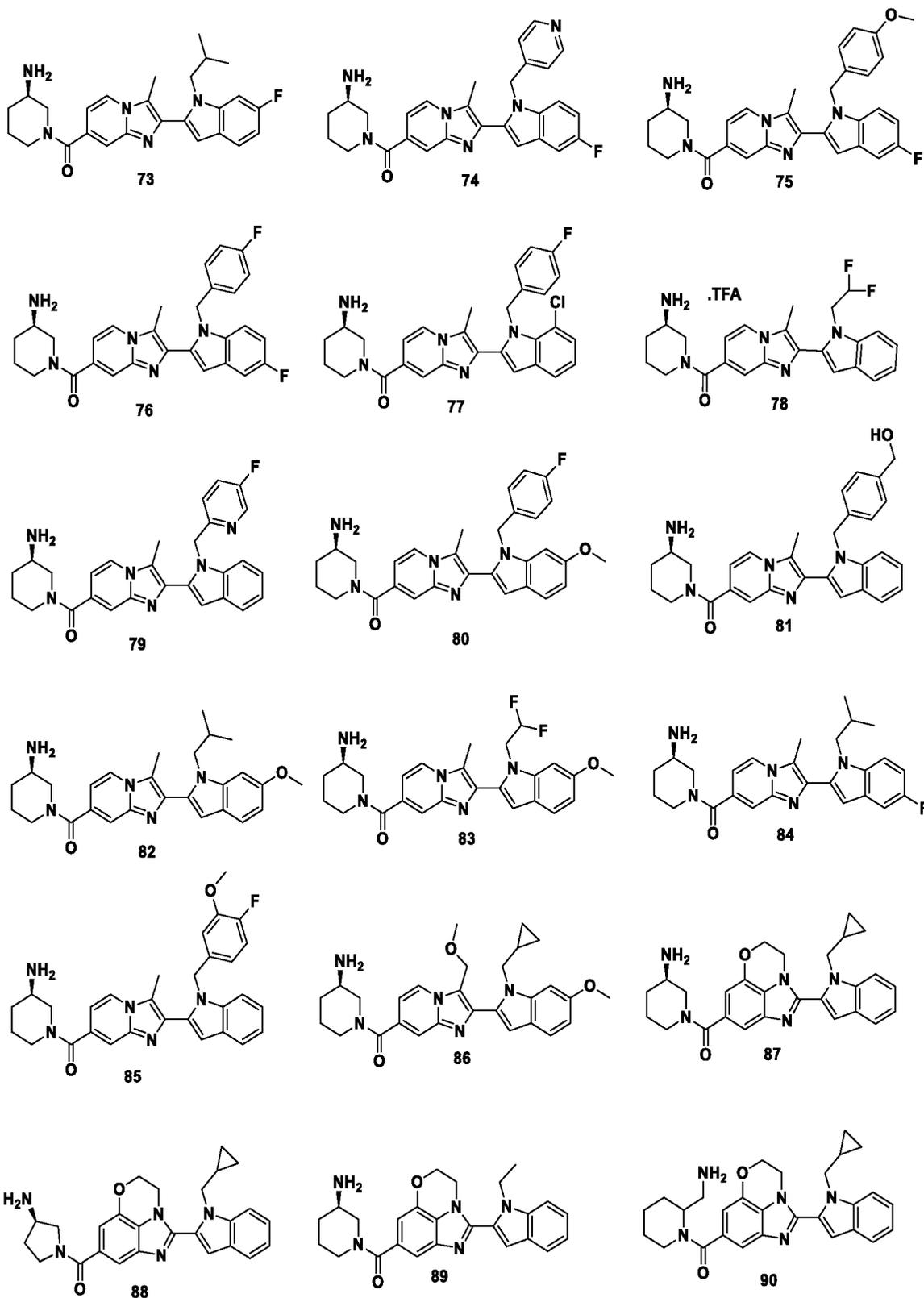


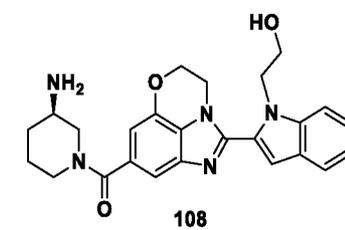
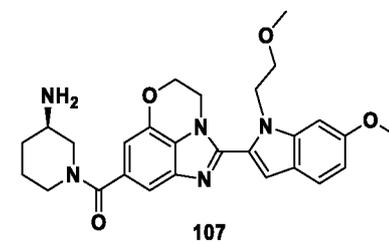
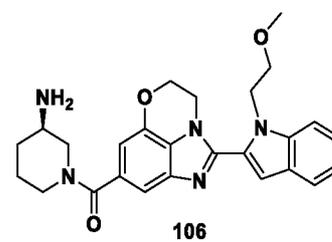
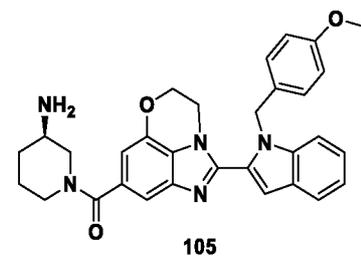
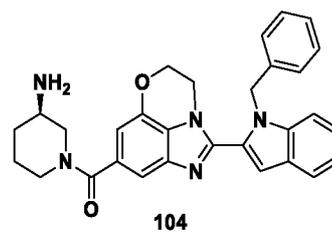
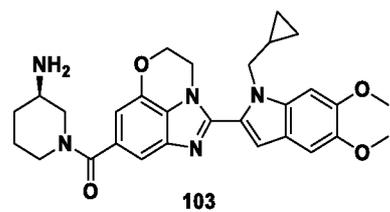
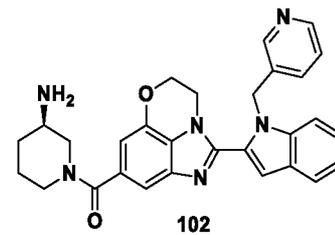
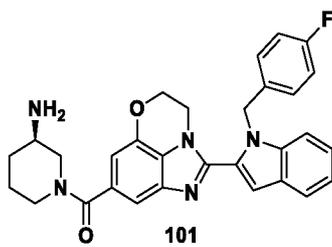
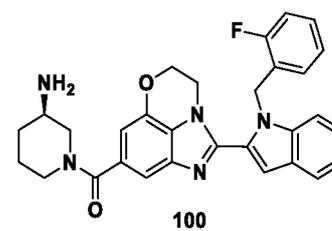
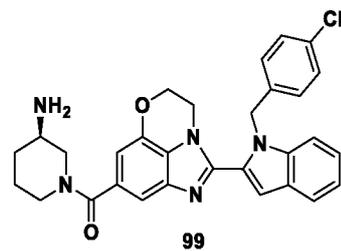
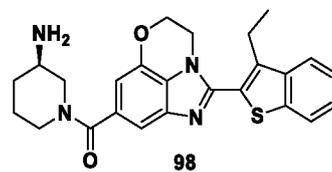
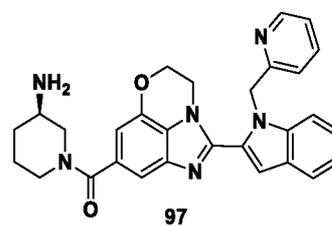
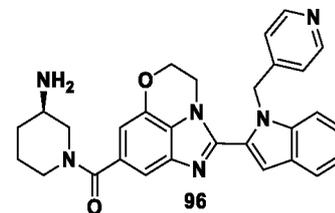
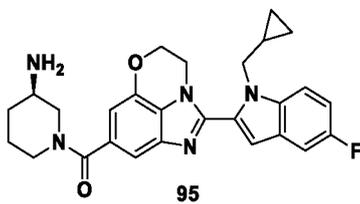
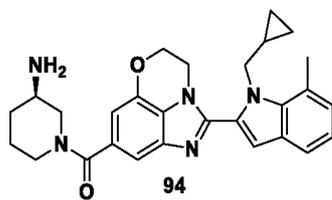
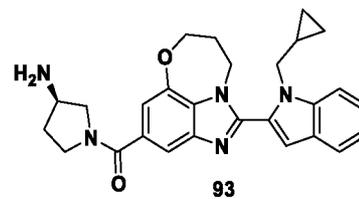
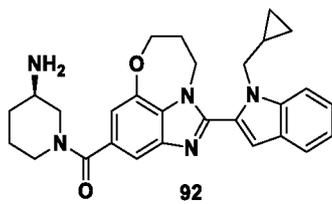
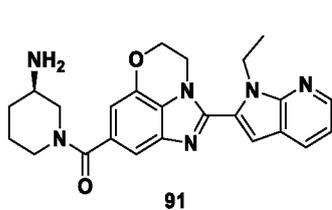
18

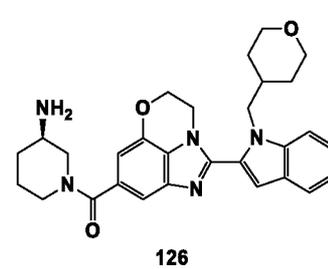
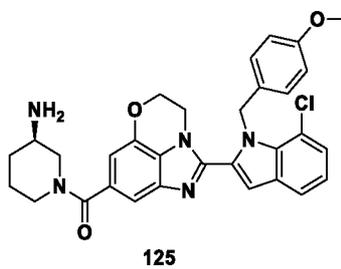
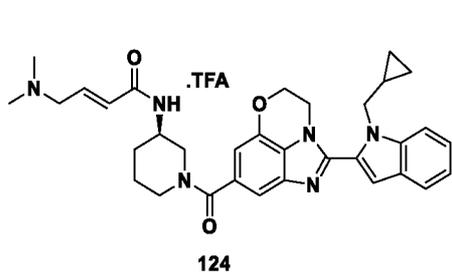
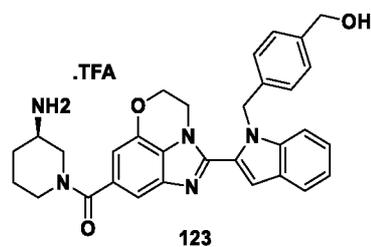
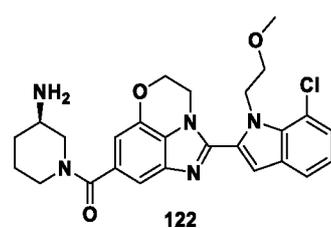
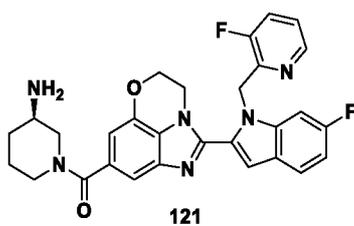
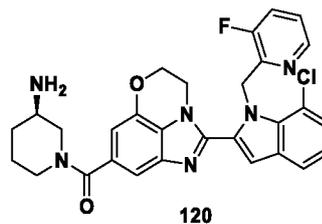
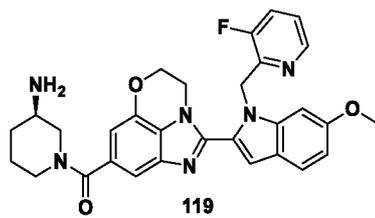
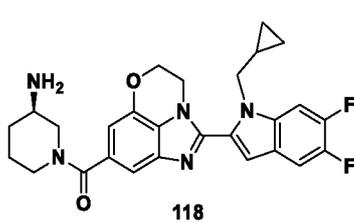
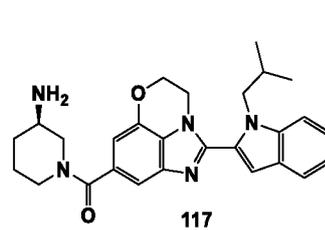
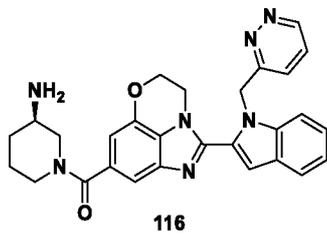
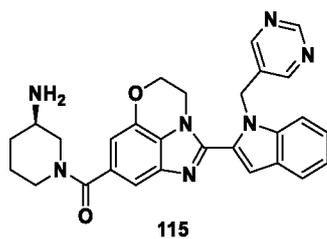
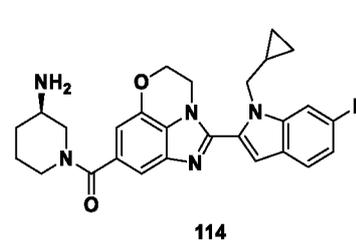
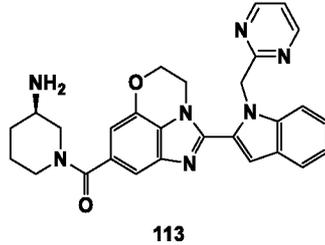
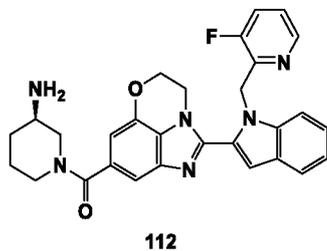
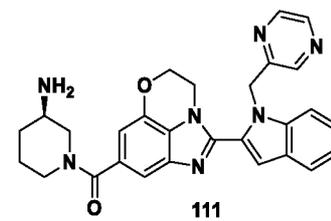
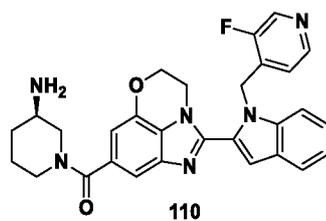
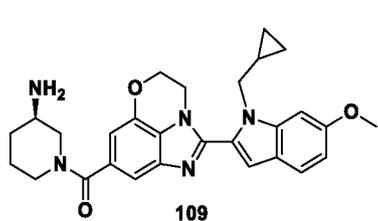


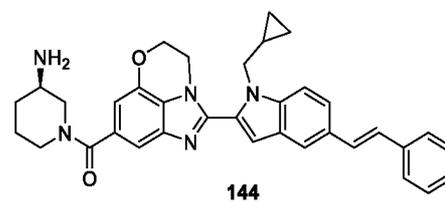
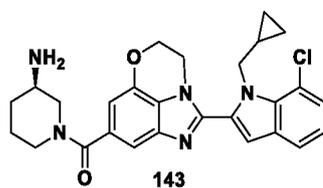
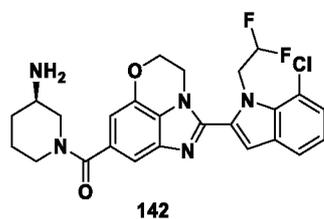
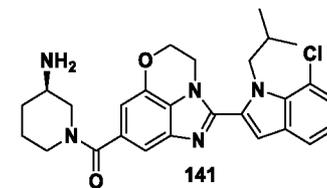
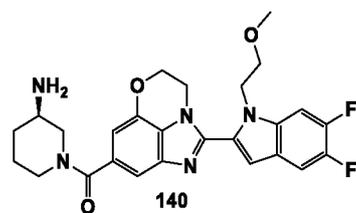
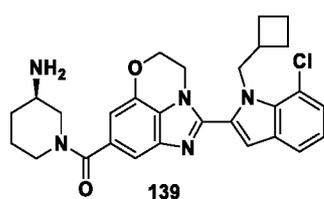
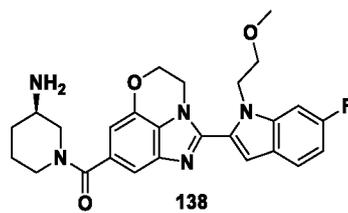
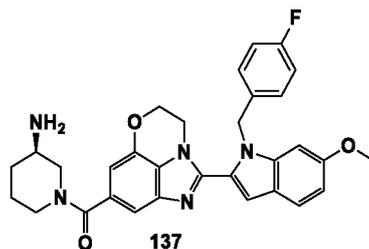
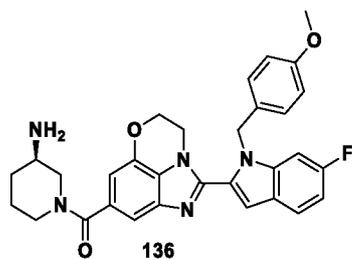
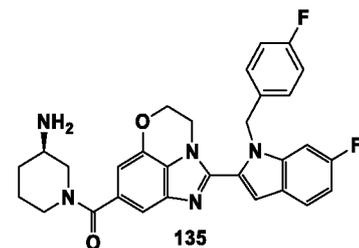
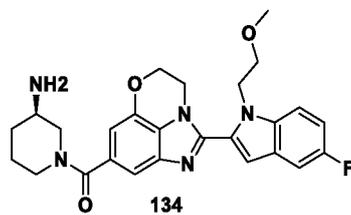
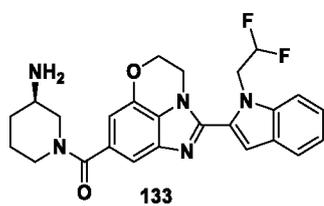
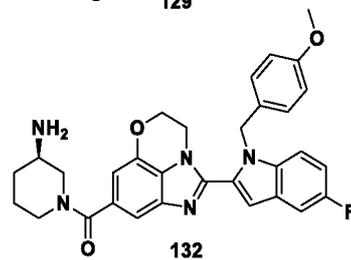
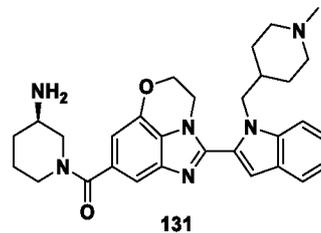
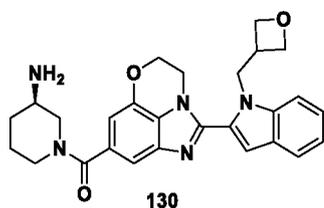
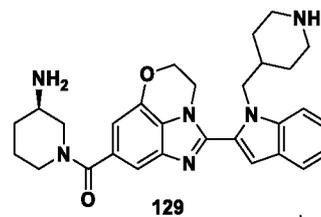
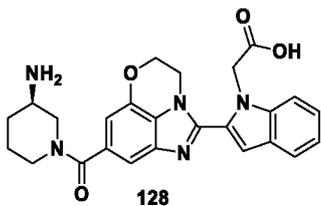
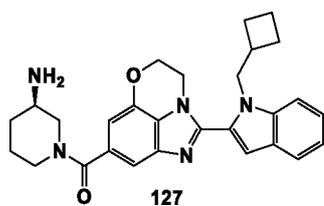


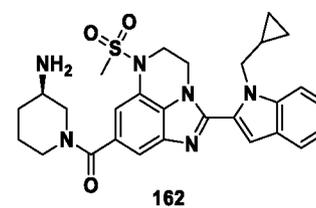
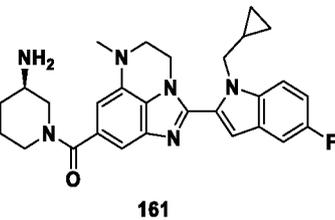
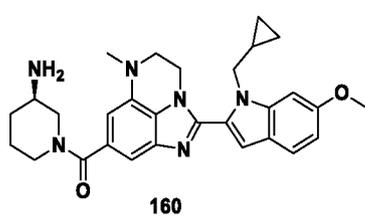
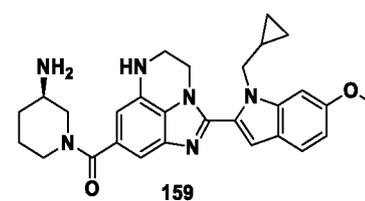
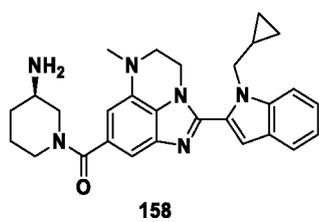
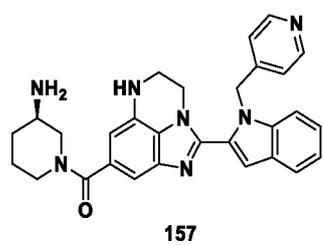
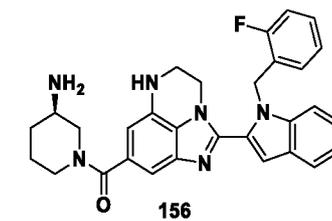
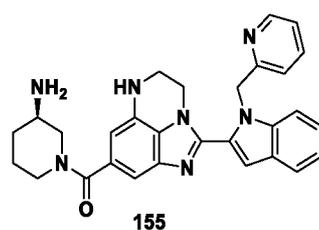
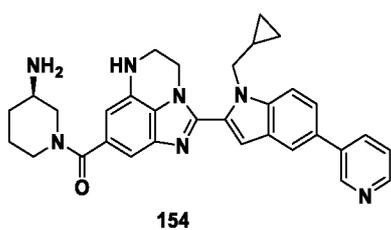
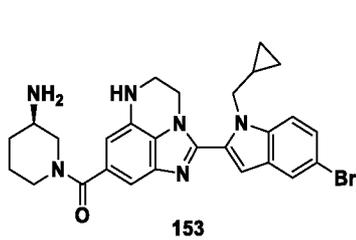
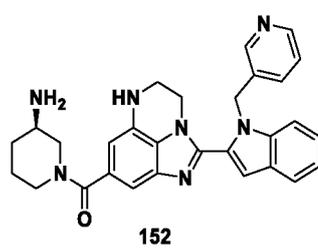
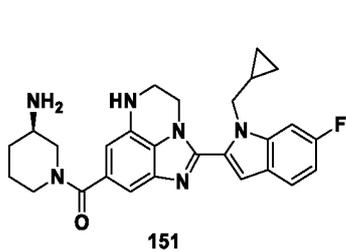
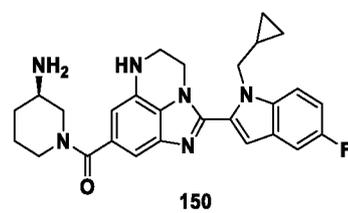
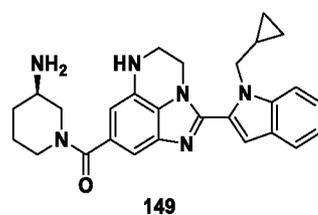
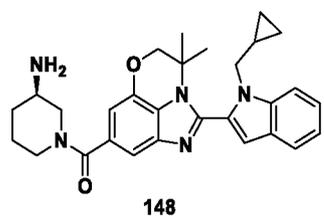
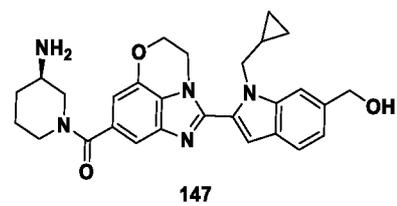
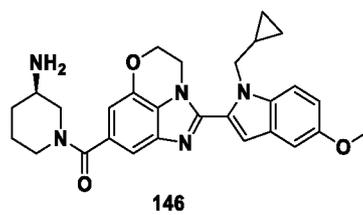
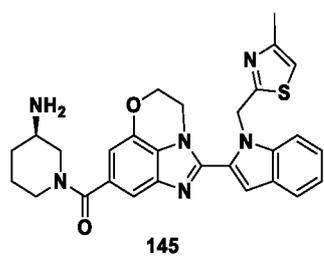


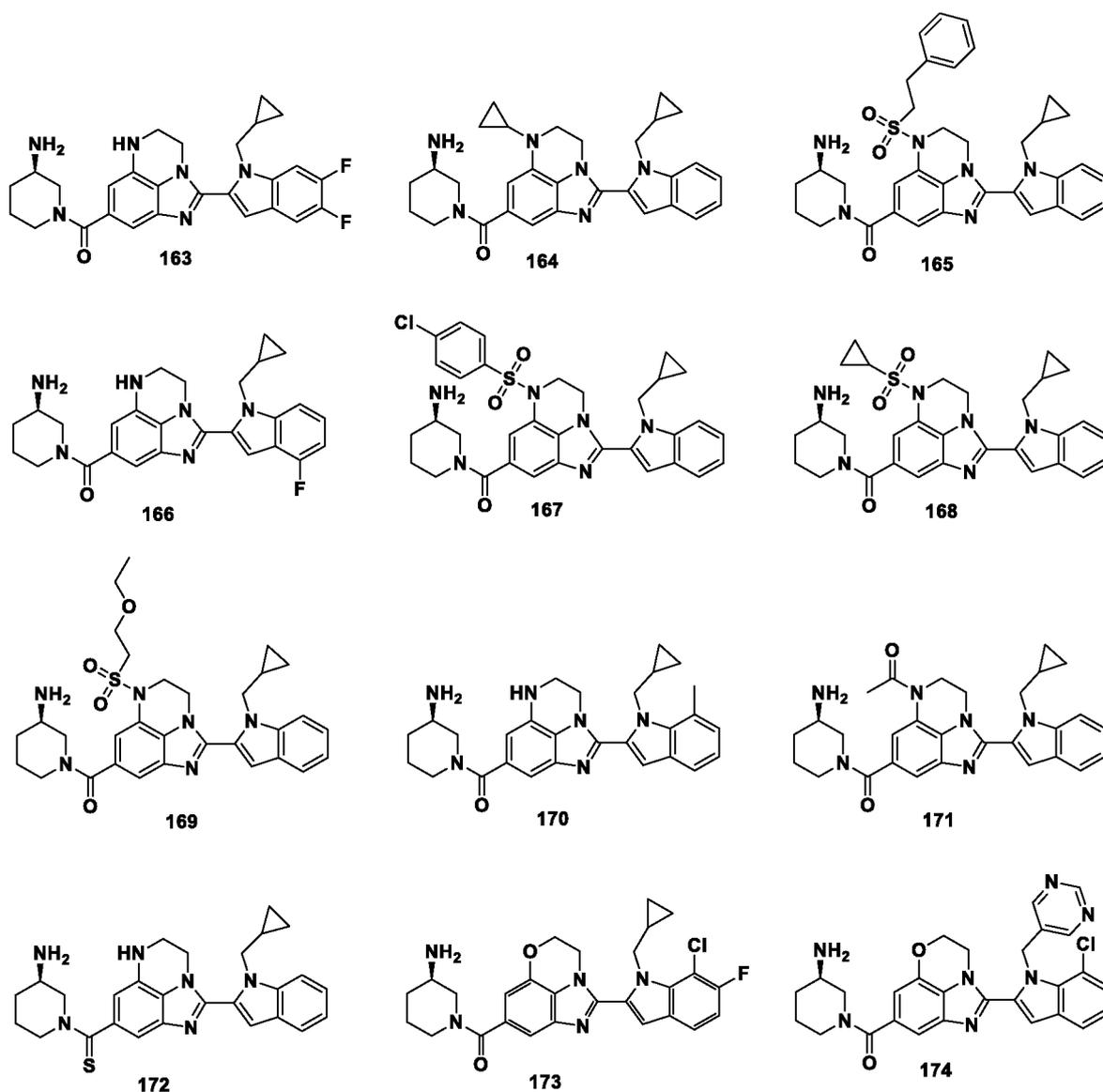












[0133] Любое из этих соединений или комбинация этих соединений с терапевтически эффективной фармацевтической композицией, необязательно с подходящим носителем, может быть введено(-а) субъекту, нуждающемуся в лечении состояния, или заболевания, или нарушения, или состояния, где нейтрофилы способствуют патогенезу или прогрессированию заболевания. Состояние или заболевание, или нарушение, или состояние может быть выбрано из группы, состоящей из синдрома системной воспалительной реакции (SIRS); остро повреждения легких (ALI); острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS); ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV); гнойного гидраденита (HS); синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции (MODS), например, вследствие ARDS, геморрагического шока, хирургического вмешательства, ожогов, сепсиса; сепсис-индуцированной коагулопатии; травмы; рассеянного склероза; острой почечной недостаточности (AKI); AKI-ассоциированного тубулярного некроза и

повреждения отдаленных органов; посттравматической хирургии; геморрагического шока; инфекции или гиперцитокинемии, вызванной лекарственными средствами или любым средством; ишемического или геморрагического инсультов; вторичного повреждения головного мозга при инсульте; ишемии/инфаркта миокарда; нестабильных атеросклеротических бляшек; атеросклеротического тромбоза; ишемической болезни сердца; острого коронарного синдрома; сердечной недостаточности; реперфузионного повреждения; сопутствующих заболеваний (например, тромбоза и эндотелиальной дисфункции) у пациентов с почечным диализом; ишемической или обусловленной действием лекарственного средства геморрагической трансформации в головном мозге; геморрагической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга; аноксической травмы головного мозга, хронической болезни почек; метастазов рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, рака глотки, опухоли головного мозга, невриномы, светлоклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака почки, рака желчных протоков, рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников, мочевого пузыря, рака кожи, гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, опухоли кости, сосудистой фибромы, глиобластомы, саркомы, нейроэндокринных опухолей, ретинобластомы, рака полового члена, солидного рака у детей, почечно-клеточной карциномы, лимфомы, миеломы, лейкоза (в том числе, например, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), волосатоклеточного лейкоза, Т-клеточной лимфомы кожи (CTCL), множественной миеломы (MM), миелопролиферативных новообразований (MPN)), категорий заболеваний, включающих истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию, эссенциальный тромбоцитоз (ET) и миелофиброз (MF), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), хронический эозинофильный лейкоз (CEL), диабета; диабета 1 типа; диабета 2 типа; ангиопатии; васкулопатии; осложнений органов-мишеней (например, ретинопатии или диабетической нефропатии); медленного заживления диабетических язв; тромбоза глубоких вен; рака; метастазирующего рака; системного микротромбоза; индуцированного химиотерапией микротромбоза; атеросклеротического тромбоза; системной красной волчанки (SLE); волчаночного нефрита; SLE-ускоренного атеросклероза; ревматоидного артрита; COPD; кистозного фиброза, заболевания легких, болезни Альцгеймера,

воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита и недифференцированного колита.

Общая процедура для биологической оценки

Пример 1

Цитруллинирование и нетоз

[0134] Цитруллинирование белка является важной посттрансляционной модификацией как при заболеваниях человека, так и при регуляции генов. Цитруллинирование гистона H3 представляет собой посттрансляционное деиминирование остатков аргинина в цитруллины, катализируемое пептидиларгининдезиминазами (PAD). В нейтрофилах фермент пептидаргининдеиминаза 4 (PAD4) играет центральную роль в цитруллинировании гистонов перед экстернализацией ДНК во время нетоза. Нетоз представляет собой уникальную форму гибели клеток, которая характеризуется высвобождением деконденсированного хроматина и гранулированного содержимого во внеклеточное пространство. Нейтрофилы, самая многочисленная разновидность лейкоцитов, быстро поступающие в очаг инфекции, были первым типом клеток, который, как было показано, подвергался образованию внеклеточных ловушек. Продукты бактериального распада и воспалительные стимулирующие факторы вызывают нетоз, а высвобождение NET требует ферментативной активности. Гистоны в хроматине NET модифицируются пептидиларгининдеиминазой 4 (PAD4) и расщепляются в определенных сайтах протеазами.

Выделение нейтрофилов

[0135] Нейтрофилы выделяли с помощью набора EasySep Direct Human Neutrophil Isolation. Вкратце, 50 мл образца крови брали из вакуумного контейнера, содержащего K₂EDTA от здорового донора. К цельной крови добавляли 50 мкл/мл изолирующего коктейля. Затем на следующей стадии к образцу добавляли 50 мкл/мл RapidSpheres™. Образец равномерно перемешивали с помощью пипетки и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. После инкубации к крови добавляли PBS, содержащий EDTA в концентрации 1 мМ, в соотношении 1:1. Затем пробирку с образцом инкубировали в течение 10 минут. Обогащенную клеточную суспензию переносили в новую пробирку и к этой суспензии добавляли 50 мкл/мл RapidSpheres™, перемешивали и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. На данной стадии обогащенную клеточную суспензию осторожно собирали в виде прозрачной фракции в неиспользованную пробирку. Затем предыдущую пробирку заменяли на неиспользованную пробирку, содержащую обогащенную клеточную суспензию. После окончательного разделения прозрачный раствор обогащенной клеточной суспензии осторожно переносили в неиспользованную

пробирку, готовую к использованию в эксперименте. Затем эти клетки дважды промывали простой средой RPMI 1640, не содержащей эмбриональную бычью сыворотку (FBS), и центрифугировали при 1500 об./мин. в течение 5 минут при комнатной температуре. Подсчет клеток проводили в каждом образце с помощью счетчика клеток Invitrogen. После подсчета клеток плотность клеток регулировали в соответствии с экспериментом и повторно суспендировали в полной среде RPMI, содержащей RPMI1640, 2% BSA и 1 мМ CaCl₂.

Цитруллинирование ELISA

[0136] Свежевыделенные нейтрофилы от донора-человека высевали при плотности, составляющей $0,5 \times 10^6$ клеток, в 400 мкл клеточной суспензии/лунка в 24-луночный планшет и клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 30 минут, добавляя 50 мкл раствора с 10-кратной концентрацией до достижения 1-кратной конечной концентрации соединения (10 мкМ, 1 мкМ и 0,1 мкМ). В контрольные лунки добавляли 1% DMSO. Затем клетки стимулировали в присутствии и в отсутствие ионофора кальция путем добавления 50 мкл/лунка до достижения конечной концентрации, составляющей 25 мкМ. После инкубации в течение 30 минут с ионофором кальция в лунки добавляли нуклеазу S7 и инкубировали в течение 10 минут для разрушения ДНК NET. После инкубации добавляли 10 мкл EDTA в концентрации 1 мМ для инактивации нуклеазы. Клетки осторожно удаляли и переносили в пробирки с последующим центрифугированием при 1500 об./мин. в течение 5 минут. После центрифугирования супернатант удаляли и в пробирки добавляли 200 мкл буфера для лизиса, содержащего PBS и 1x ингибитора протеазы. Затем полученный лизис подвергали механическому измельчению с помощью измельчителя Geno путем вращения планшета при 2500 об./мин. в течение 10 минут с последующим сбором надосадочной жидкости и хранением при -20°C или сразу же использовали для ELISA.

[0137] ELISA проводили с помощью набора ELISA Citrullinated Histone H3. Все компоненты буфера из набора растворяли в соответствии с протоколом изготовителя. Концентрат буфера ELISA (10X) (Артикул № 400060) и концентрат буфера для промывки (400X) (Артикул № 400060) вместе с полисорбатом 20 (2000X) (Артикул № 400035) разбавляли до 1x водой MillQ. Стандарт для применения в ELISA получали следующим образом.

Брали восемь чистых пробирок и маркировали их от №1 до №8. Аликвоту буфера ELISA, соответствующую 4,9 мл, помещали в пробирку №1.

Аликвоту буфера ELISA, соответствующую 500 мкл, помещали в пробирки №2-8. Затем переносили 0,1 мл свежеприготовленного исходного стандартного раствора (500 нг/мл) в пробирку №1.

Стандартный раствор аккуратно перемешивали и последовательно разбавляли, удалив 500 мкл из пробирки №1 и добавив в пробирку №2; этот процесс повторяли для пробирок №3-7.

В пробирку №8 не добавляли стандарт CitH3 ELISA. Эта пробирка считается холостым раствором, это самая нижняя точка на стандартной кривой.

[0138] 100 мкл стандартного или разбавленного образца добавляли в соответствующие лунки 96-луночного планшета. Планшеты накрывали 96-луночной крышкой и инкубировали в течение двух часов при комнатной температуре на орбитальном шейкере. Образцы и стандартный раствор удаляли из лунок и промывали четыре раза промывочным буфером. После последней промывки исходный раствор конъюгата Anti-Histone H3 HRP (артикул № 501441) (10X) разбавляли в 1x буфере ELISA и добавляли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата HRP в каждую лунку планшета и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре на орбитальном шейкере. Повторяли этапы промывки и после последней промывки добавляли по 100 мкл раствора субстрата ТМВ в каждую лунку планшета и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте на орбитальном шейкере. После инкубации в каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл стоп-раствора HRP. Планшетам давали возможность изменить цвет с синего на желтый, а затем их считывали при длине волны 450 нм в ридере для микропланшетов. Значения IC_{50} последовательно определяли с помощью сигмоидальной кривой зависимости "доза-ответ" (переменный угловой коэффициент) с применением программного обеспечения GraphPad Prism® 5.

[0139] В таблице 1 ниже представлена активность выбранных соединений по настоящему изобретению в анализе цитруллинирования ELISA, описанных выше. Соединения с активностью, обозначенной как "А", характеризовались значением $IC_{50} < 0,1$ мкМ; соединения с активностью, обозначенной как "В", характеризовались значением $IC_{50} 0,1-1$ мкМ; и соединения с активностью, обозначенной как "С", характеризовались значением $IC_{50} > 1$ мкМ.

Таблица 1.

№ соединения	Цитруллинирование в нейтрофилах IC_{50} (мкМ)	№ соединения	Цитруллинирование в нейтрофилах IC_{50} (мкМ)
4	А	104	В
10	А	105	В
11	В	106	В

12	A	107	B
13	B	109	B
15	A	110	A
25	B	111	B
26	A	112	A
30	B	113	A
37	A	114	A
39	A	117	B
41	B	119	B
42	A	120	B
44	A	121	C
45	A	122	B
49	A	123	B
51	C	125	A
52	B	126	C
53	B	127	B
54	A	132	C
56	C	133	C
58	C	134	B
60	C	135	A
61	C	136	C
62	B	137	C
67	C	141	C
68	A	143	B
69	B	144	A
70	A	145	A
71	C	146	B
72	B	147	B
74	C	149	B
75	B	150	B
76	C	151	A
78	C	152	A
79	C	153	A
80	C	156	A

81	C	159	B
87	B	160	A
95	A	161	A
97	B	163	A
99	B	166	B
100	A	170	B
102	A	171	A
103	A	172	A

Пример 2

Анализ нетоза

[0140] Свежевыделенные нейтрофилы от донора-человека высевали при плотности, составляющей $0,5 \times 10^6$ клеток, в 400 мкл клеточной суспензии/лунка в 24-луночный планшет и клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 30 минут, добавляя 50 мкл раствора с 10-кратной концентрацией до достижения 1-кратной конечной концентрации соединения (10 мкМ, 1 мкМ и 0,1 мкМ). В контрольные лунки добавляли 1% DMSO. Затем клетки стимулировали в присутствии и в отсутствие ионофора кальция путем добавления 50 мкл/лунка до достижения конечной концентрации, составляющей 25 мкМ. После инкубации в течение 30 минут с ионофором кальция в лунки добавляли нуклеазу S7 и инкубировали в течение 10 минут для разрушения ДНК NET. После инкубации добавляли 10 мкл EDTA в концентрации 1 мМ для инаktivации нуклеазы. Клетки осторожно удаляли и переносили в пробирки FACS с последующим центрифугированием при 1500 об./мин. в течение 5 минут. Полученные гранулы повторно суспендировали в PBS, содержащем 1% BSA, и окрашивали SYTOX green в конечной концентрации, составлявшей 50 мкМ, в течение 10 минут. Затем клетки собирали в проточном цитометре BD FACS Calibur (всего 10000 событий/образец).

Результат

[0141] Средний процент ингибирования для соединения 143 рассчитывали как 2% при 0,1 мкМ, 30% при 1 мкМ и 85% при 10 мкМ в двух независимых анализах нетоза с использованием нейтрофилов человека.

Пример 3

Модель индуцированного блеомицином фиброза легких

[0142] Индуцированный блеомицином (BLM) мышинный фиброз является общепринятой животной моделью, применяемой для изучения патогенеза фиброза легких и оценки потенциальных антифиброзных средств Самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 6–8 недель приобретали у компании vivo biotech India (по лицензии Taconic). Перед

проведением процедур, связанных с уходом и использованием животных в исследовании, они были рассмотрены и одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IAEC/JDC/2018-161R). Во время исследования уход за животными и их использование соответствовали принципам, изложенным в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th Edition, 2010 (National Research Council), и прилагались все усилия для минимизации страдания. Акклиматизация животных проводилась в течение 7 дней перед экспериментальным использованием. Мышей содержали в клетках со свободным доступом к пище и пресной воде в помещении с регулируемой температурой (22–24°C) с 12-часовым циклом свет/темнота. Легочный фиброз у животных индуцировали инвазивным способом путем однократного интратрахеального введения 50 мкг блеомицина, приготовленного в 50 мкл солевого раствора, под изофлурановым наркозом. Контрольной группой служили животные с интратрахеальным введением 50 мкл солевого раствора. День введения BLM был определен как день 0. Мышам вводили испытуемые соединения перорально с 0 до дня 14 для профилактического вмешательства. За животными наблюдали и оценивали их потерю массы тела. Животных подвергали эвтаназии в день 14 и взвешивали легкие. Фибронектин измеряли как биомаркер PD с помощью RT-qPCR и рассчитывали кратное изменение уровня mRNA после нормализации до GAPDH. Патологию легких проводили с окрашиванием трихромом по Гомори. Показатель модифицированного индекса Эшкрофта определяли для контрольных мышей, получавших носитель, и мышей, получавших испытуемое соединение.

Результат

[0143] Вес легких у мышей, получавших блеомицин, продемонстрировал значительное увеличение, а обработка соединением 143 в дозе 50 мг/кг перорально два раза в день продемонстрировала снижение веса легких, сравнимое со стандартным лечением нинтеданибом, вводимым в дозе 100 мг/кг перорально один раз в день. Наблюдалось значительное увеличение mRNA фибронектина в группе мышей с заболеванием по сравнению с группой нормальных мышей и соединение 143 продемонстрировало более сильное снижение mRNA фибронектина по сравнению с нинтеданибом.

Пример 4

Индукцированная диоксидом кремния профибротическая модель легкого

[0144] Введение малыми дозами диоксида кремния в легкое мыши приводит к развитию фиброзных узелков, которые напоминают простой силикотический узелковый фиброз, который развивается у людей после некоторых профессиональных воздействий пыли и аэрозолей твердых частиц. Диоксид кремния может быть доставлен грызунам путем

распыления в виде аэрозоля, интратрахеального введения или ротоглоточной аспирации. Самкам мышей линии C57BL/6 в возрасте 6–8 недель вводили малыми дозами частицы диоксида кремния (2,5 мг/мышь) нехирургическим интратрахеальным (ИТ) способом. День введения диоксида кремния был определен как день 0. Испытуемое соединение вводили два раза в день и стандартное средство лечения вводили один раз в день с 7 до дня 11 для терапевтического вмешательства. За животными наблюдали и оценивали их клинические признаки и потерю массы тела. Животных подвергали эвтаназии в день 11, и взвешивали легкие, и анализировали биомаркеры в легких. Введение диоксида кремния мышам внутривенным путем приводило к значительному увеличению веса легких и связанного с этим уровня фибронектина. Соединение 143 в дозе 50 мг/кг перорально два раза в день приводило к значительному снижению как веса легких, так и уровня фибронектина, что было сравнимо с нинтеданибом, вводимым в дозе 100 мг/кг перорально один раз в день.

Пример 5

Модель индуцированного декстрансульфатом натрия (DSS) колита

[0145] Язвенный колит (UC) представляет собой прерывистое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки с периодами обострения симптомов (активная фаза заболевания) и периодами относительно бессимптомного течения (фаза ремиссии заболевания). Среди различных индуцированных химическими веществами моделей колита, индуцированная DSS модель колита широко применяется из-за ее простоты и многих сходств с язвенным колитом человека. Самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 6–8 недель приобретали у компании vivo biotech India (по лицензии Taconic). Перед проведением процедур, связанных с уходом и использованием животных в исследовании, они были рассмотрены и одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IAEC/JDC/2018-161R). Во время исследования уход за животными и их использование соответствовали принципам, изложенным в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th Edition, 2010 (National Research Council), и прилагались все усилия для минимизации страдания. Акклиматизация животных проводилась в течение ~10 дней перед экспериментальным использованием. Мышей содержали в клетках со свободным доступом к пище и пресной воде в помещении с регулируемой температурой (22–24°C) с 12-часовым циклом свет/темнота. В день введения DSS (день 0) меченные (с применением перфорации уха или любого другого удобного способа) группы контрольных и экспериментальных мышей взвешивали и, при необходимости, уравнивали средний вес группы так, чтобы устранить любую значительную разницу в весе между группами. Группа животных нормального контроля получала обычную питьевую воду, а контрольная группа животных с заболеванием

получала 2,25% DSS с питьевой водой в течение 5 дней (с 1 до дня 5) и следующие 5 дней обе группы получали обычную питьевую воду (с 6 до дня 10). DSS заменяли свежим составом DSS один раз в 2,5 дня. Животным вводили носитель (0,5% метилцеллюлозы в PBS + 0,025% Tween-80), соединение 143 перорально два раза в день и финголимод перорально один раз в день. Введение 2,25% DSS с питьевой водой индуцировало выраженный язвенный колит, что приводило к индукции болезни в ~5 раз у мышей контрольной группы с заболеванием по сравнению с группой нормального контроля. Соединение 143 во всех дозах, составляющих 12,5, 25 и 50 мг/кг, перорально два раза в день приводило к купированию заболевания на 8,7%, 26,6% и 45,5% соответственно по сравнению с контрольной группой с заболеванием (фиг. 1). Пероральное введение финголимода (1 мг/кг один раз в день) ослабляло индуцированный DSS повышенный DAI с купированием заболевания примерно на 58,9% по сравнению с контрольной группой с заболеванием в день 10 (фиг. 1).

Пример 6

Анализ эффективности на примере модели рака молочной железы мышей

[0146] PAD4 экспрессируется на высоком уровне в злокачественных опухолях различных типов клеток. В данном случае в качестве экспериментальной модели использовали карциному молочной железы мышей из клеток 4T1 и EMT6. Клеточная линия рака молочной железы мышей 4T1 и EMT-6 была получена из Американской коллекции типовых культур (ATCC), США. Клетки выращивали в соответствии с информацией о продукте. Для создания аллотрансплантатов клетки собирали путем трипсинизации, когда они достигали приблизительно 70-80% слияния. После сбора самкам мышей линии Balb/C (7-8 недель) имплантировали клетки 4T1 (1 миллион клеток/участок) и EMT-6 (0,5 миллиона клеток/участок) подкожно в правый бок со стороны спины мышей с помощью шприца BD объемом 1 мл с иглой 24 калибра. Когда опухоли становились пальпируемыми, начинали измерение опухоли и объем опухоли приблизительно составлял ~110 и 93 мм³ соответственно. Животных случайным образом распределяли по различным группам обработки, сохраняя объем опухоли и количество животных/группа одинаковыми в группах, и начинали лечение соединением 143. Перед проведением процедур, связанных с уходом и использованием животных в исследовании, они были рассмотрены и одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IAEC/JDC/2021/246R). Во время исследования уход за животными и их использование соответствовали принципам, изложенным в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th Edition, 2010 (National Research Council), и прилагались все усилия для минимизации страдания. Акклиматизация животных проводилась в течение 7 дней перед

экспериментальным использованием. Мышей содержали в клетках со свободным доступом к пище и пресной воде в помещении с регулируемой температурой (22–24°C) с 12-часовым циклом свет/темнота.

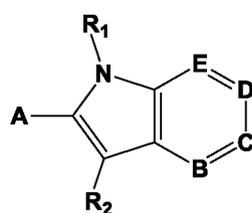
[0147] Размеры опухоли (длину и ширину) измеряли в день 1 (метод случайного отбора животных в зависимости от объема опухоли) и затем три раза в неделю до окончания исследования.

[0148] Объемы опухоли рассчитывали по формуле $(b^2 \cdot l) \cdot 0,52$, где l =длина, b =ширина (Dusan Djokovic et al., BMC Cancer, 2010, 10:641).

[0149] Процент ингибирования роста опухоли (%TGI) как функцию противоопухолевой эффективности рассчитывали по отношению к необработанному контролю со средой-носителем путем сравнения с объемами опухоли в день 1. Группе, получавшей соединение 143, вводили его перорально два раза в день в течение 14 дней для мышей с клетками 4T1, и 13 дней для мышей с клетками ЕМТ-6. В день 14 для клеток 4T1 (фиг. 1) TGI соединением 143 (25 мг/кг, два раза в день, перорально) и (50 мг/кг, два раза в день, перорально) составлял 24,3 и 48,8% по сравнению с их соответствующими контролями со средой-носителем. Подобным образом, в день 13 для клеток ЕМТ-6 дозировка соединения 143 (50 мг/кг, два раза в день, перорально) приводит к TGI, составляющему 42,6%, по сравнению с их соответствующими контролями со средой-носителем. Как в группах с клетками 4T1, так и в группах с клетками ЕМТ-6 не наблюдалось значительных изменений массы тела (**фигура 2**).

Формула изобретения

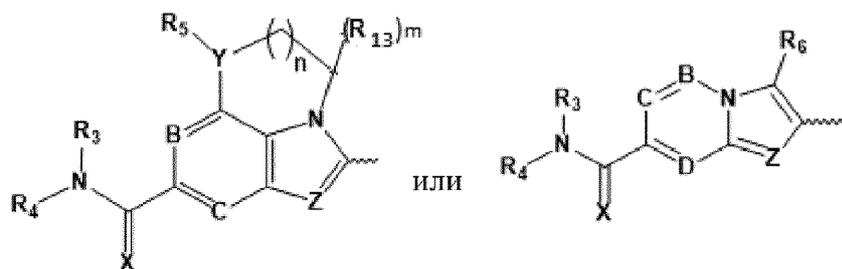
1. Способ лечения и/или предупреждения заболевания, или нарушения, или состояния, ассоциированного с нетозом, включающий введение субъекту соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (98), или его полиморфа, стереоизомера, пролекарства на его основе, его сольвата, сокристалла, промежуточного соединения на его основе, его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или композиции на его основе,



Формула (I),

где

A представляет собой



;

n равняется 0–2;

X выбран из O или S;

Y выбран из O, N, S, S(O), SO₂ или C;

Z выбран из N или CR₇;

B выбран из N или CR₈;

C выбран из N или CR₉;

D выбран из N или CR₁₀;

E выбран из N или CR₁₁;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламино, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил или SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C₁₋₆гетероциклила, галогена, гидроксила, -COOH и циано;

где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, C₁₋₆гетероциклил необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкилгидроксид;

R₂, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₃ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, амина, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламино, C₁₋₆алкиламино, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила или C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гетероарил и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила, C₁₋₆гетероарила, циано и гидроксила;

m равняется 0–2;

R₃ представляет собой водород;

R₄ выбран из C₁₋₆алкиламино и 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного гетероциклического кольца с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S или O;

или R₃ и R₄ могут быть взяты вместе с образованием 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного или ненасыщенного гетероциклического кольца с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S или O;

где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆ациламино, -NHC(NH)CH₂Cl, -NHC(O)CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂, C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆алкокси и гидроксила;

R₅ отсутствует или выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆галогеналкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂C₃₋₆циклоалкила,

SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламино, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

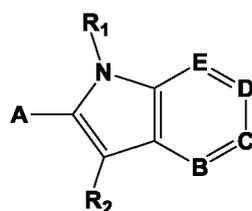
где C₁₋₆алкил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил, SO₂C₅₋₆арил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены C₁₋₆алкокси, галогеном, C₅₋₆арилом или C₁₋₆гетероарилом;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламино, C₁₋₆алкиламино, C₅₋₆арила и C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкилгидрокси, циано и гидроксила; и

R₁₂ независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила.

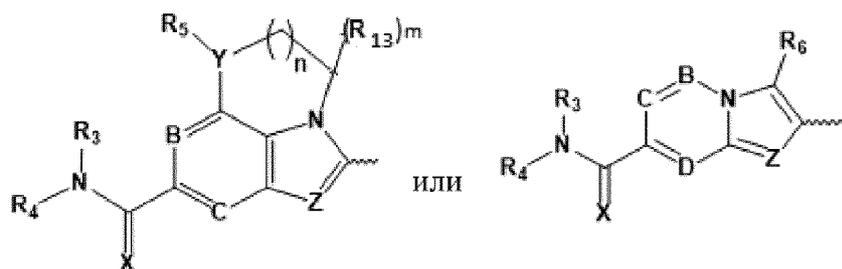
2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (I), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (19), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (22), (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (31) и (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (98), или его полиморф, стереоизомер, пролекарство на его основе, его сольват, сокристалл, промежуточное соединение на его основе, его фармацевтически приемлемая соль, метаболит или композиция на его основе для применения в лечении заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза при них,



Формула (I),

где

A представляет собой



;

n равняется 0–2;

X выбран из O или S;

Y выбран из O, N, S, S(O), SO₂ или C;

Z выбран из N или CR₇;

V выбран из N или CR₈;

C выбран из N или CR₉;

D выбран из N или CR₁₀;

E выбран из N или CR₁₁;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламино, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламино, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C₁₋₆гетероциклила, галогена, гидроксила, -COOH и циано, и где C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, C₁₋₆гетероциклил необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкилгидрокси;

R₂, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₃ независимо выбраны из водорода, гидроксила, циано, амина, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламино, C₁₋₆алкиламино, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила или C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гетероарил или C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₅₋₁₀арила, C₁₋₆гетероциклила, C₁₋₆гетероарила, циано и гидроксила;

m равняется 0–2;

R₃ представляет собой водород;

R₄ выбран из C₁₋₆алкиламино и 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного гетероциклического кольца с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S или O;

или R₃ и R₄ могут быть взяты вместе с образованием 5-10-членного моноциклического или бициклического насыщенного или ненасыщенного гетероциклического кольца с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, S или O;

где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина, C₁₋₆алкиламина, C₁₋₆ациламина, -NHC(NH)CH₂Cl, -NHC(O)CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂, C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆алкокси и гидроксила;

R₅ отсутствует или выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкиламина, C₁₋₆галогеналкила, C(O)C₁₋₆алкила, C(O)C₁₋₆галогеналкила, C(O)NR₁₂, C(O)C₁₋₆алкиламина, SO₂C₁₋₆алкила, SO₂C₁₋₆галогеналкила, SO₂C₃₋₆циклоалкила, SO₂NR₁₂, SO₂NC₁₋₆алкиламина, C₅₋₆арила, C₁₋₆гетероарила, C(O)C₅₋₆арила, C(O)C₁₋₆гетероарила, SO₂C₅₋₆арила и SO₂C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкил, (CO)C₁₋₆алкил, C(O)C₁₋₆галогеналкил, SO₂C₅₋₆арил и SO₂C₁₋₆алкил необязательно замещены C₁₋₆алкокси, галогеном, C₅₋₆арилом и C₁₋₆гетероарилом;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆ациламина, C₁₋₆алкиламина, C₅₋₆арила и C₁₋₆гетероарила;

где C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкилгидрокси, циано и гидроксила; и

R₁₂ независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила.

3. Способ по п. 1 или соединение по п. 2, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(1)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(2)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(3)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(4)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(5)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-3-фенил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(6)**,

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(7)**,

- (R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(8)**,
- (2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)(гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-ил)метанона **(9)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(10)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(11)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(12)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(13)**,
- (R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)бензонитрила **(14)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(15)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(16)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(17)**,
- (R)-4-((2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1H-индол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она **(18)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[b]тиофен-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(19)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(20)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(21)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(22)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(23)**,
- (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(24)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(25)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,5-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(26)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3,5-диметил-2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(27)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(28)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(29)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(30)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-этилфенил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(31)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-фенилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(32)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(33)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(34)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(35)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(тиофен-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(36)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(фуран-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(37)**,

(R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(38)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(39)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(40)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанона **(41)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(42)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(43)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(44)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метантиона **(45)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(46)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(47)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(48)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(49)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(50)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(51)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(52)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(53)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(54)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(55)**,

(R,E)-4-(диметиламино)-N-(1-(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)бут-2-енамида **(56)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пирозин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(57)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты **(58)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(3-метил-2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(59)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(60)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(61)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(62)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(63)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(64)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(65)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(66)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(67)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(68)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(69)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(70)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(71)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(72)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(73)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(74)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона **(75)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**76**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**77**),

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона и трифторуксусной кислоты (**78**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**79**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**80**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**81**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**82**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**83**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**84**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**85**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанона (**86**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (**87**),

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (**88**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (**89**),

(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (**90**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (**91**),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[*cd*]азулен-4-ил)метанона (**92**),

(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)-(1-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-2,9а-диазабензо[сd]азулен-4-ил)метано́на **(93)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(94)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(95)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(96)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(97)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этилбензо[б]тиофен-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(98)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-хлорбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(99)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(100)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(101)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(102)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-диметокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(103)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(104)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(105)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(106)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(107)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(108)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метано́на **(109)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(110)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиразин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(111)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(112)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(113)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(114)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(115)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридазин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(116)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(117)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(118)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(119)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(120)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(121)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(122)**,

соли (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанонтрифторуксусной кислоты **(123)**,

соли (R,E)-N-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-карбонил)пиперидин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамидтрифторуксусной кислоты **(124)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(125)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(126)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (127),

(R)-2-(2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (128),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (129),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (130),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (131),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (132),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (133),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (134),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (135),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (136),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-фторбензил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (137),

(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (138),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклобутилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (139),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5,6-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (140),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-изобутил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (141),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (142),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (143),

(R,E)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-стирил-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (144),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (145),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метокси-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (146),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(гидроксиметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (147),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона (148),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (149),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (150),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (151),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (152),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (153),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (154),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (155),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-фторбензил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (156),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (157),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (158),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (159),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона (160),

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(161)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(метилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(162)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(163)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-циклопропил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(164)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(фенэтилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(165)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(166)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)-(6-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(167)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-(циклопропилсульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(168)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-6-((2-этоксиэтил)сульфонил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(169)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метанона **(170)**,

(R)-1-(8-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4,5-дигидро-6H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-6-ил)этан-1-она **(171)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-5,6-дигидро-4H-имидазо[1,5,4-de]хиноксалин-8-ил)метантиона **(172)**,

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(173)** и

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-хлор-1-(пиримидин-5-илметил)-1H-индол-2-ил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-7-ил)метанона **(174)**.

4. Способ по п. 1 и п. 3, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения и отторжения трансплантата.

5. Способ по п. 4, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак.

6. Способ по п. 1, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, снижения высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), острого повреждения легких (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS), сепсиса, инфекций или гиперцитокинемий, вызванных лекарственными средствами или любым средством, ишемического или геморрагического инсульта, ишемической или обусловленной действием лекарственного средства геморрагической трансформации в головном мозге, геморрагической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга, аноксического повреждения головного мозга, хронической болезни почек, диабета, тромбоза глубоких вен, системного микротромбоза, атеросклеротического тромбоза, тромбоемболии, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера.

7. Способ по п. 5, где рак выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, рака глотки, опухоли головного мозга, невриномы, светлоклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака почки, рака желчных протоков, рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников, мочевого пузыря, рака кожи, гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, опухоли кости, сосудистой фибромы, глиобластомы, саркомы, нейроэндокринных опухолей, ретинобластомы, рака полового члена, солидного рака у детей, почечно-клеточной карциномы, лимфомы, миеломы, лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), волосатоклеточного лейкоза, Т-клеточной лимфомы кожи (CTCL), множественной миеломы (MM), миелопролиферативных новообразований (MPN), истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии, эссенциального тромбоцитоза (ET), миелофиброза (MF), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL) или хронического эозинофильного лейкоза (CEL).

8. Способ по п. 4, где состояние представляет собой метастазы рака, и метастазы рака выбраны из метастазов рака в печени, метастазов рака в легких и метастазов рака в сальнике.

9. Способ по п. 8, где метастазы рака выбраны из метастазов рака в печени, возникающих при колоректальном раке и раке поджелудочной железы, метастазов рака в легких, возникающих при раке молочной железы, и метастазов рака в сальнике, возникающих при раке яичников.

10. Способ по п. 1, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

11. Способ по п. 10, где композиция представлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, порошка, сиропа, раствора, аэрозоля и суспензии.

12. Способ по п. 1, где способ включает введение комбинации соединений или композиции, указанных в п. 1, с другими соответствующими с клинической точки зрения цитотоксическими средствами или средствами, отличными от цитотоксических, субъекту, нуждающемуся в этом.

13. Способ по п. 1, где способ включает введение комбинации соединений или композиции, указанных в п. 1, с другими соответствующими с клинической точки зрения иммуномодулирующими средствами или противовоспалительными средствами субъекту, нуждающемуся в этом.

14. Применение соединения, указанного в п. 2 и п. 3, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из рака, метастазов рака, иммунного нарушения, иммунодефицитного нарушения, воспалительного нарушения и отторжения трансплантата.

15. Применение соединения по п. 14, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой рак.

16. Применение соединения, указанного в п. 2 и п. 3, где заболевание, или нарушение, или состояние выбрано из синдрома системной воспалительной реакции, снижения высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), острого повреждения легких (ALI), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), инфекции легких, связанной с COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), синдрома полиорганной недостаточности или полиорганной дисфункции при ARDS, ассоциированного с антителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулита (AAV), гнойного гидраденита (HS), сепсиса, инфекций или гиперцитокинемий, вызванных лекарственными средствами или любым средством, ишемического или геморрагического инсульта, ишемической или

обусловленной действием лекарственного средства геморрагической трансформации в головном мозге, геморрагической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга, аноксического повреждения головного мозга, хронической болезни почек, диабета, тромбоза глубоких вен, системного микротромбоза, атеросклеротического тромбоза, тромбоземболии, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), кистозного фиброза, заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника (IBS), болезни Крона, язвенного колита, недифференцированного колита или болезни Альцгеймера.

17. Применение соединения по п. 15, где рак выбран из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, рака глотки, опухоли головного мозга, невриномы, светлоклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака почки, рака желчных протоков, рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников, мочевого пузыря, рака кожи, гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы, опухоли кости, сосудистой фибромы, глиобластомы, саркомы, нейроэндокринных опухолей, ретинобластомы, рака полового члена, солидного рака у детей, почечно-клеточной карциномы, лимфомы, миеломы и лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфобластного лейкоза (ALL), волосатоклеточного лейкоза, Т-клеточной лимфомы кожи (CTCL), множественной миеломы (MM), миелопролиферативных новообразований (MPN), истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии, эссенциального тромбоцитоза (ET) и миелофиброза (MF), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL) или хронического эозинофильного лейкоза (CEL).

18. Применение соединения по п. 14, где заболевание, или нарушение, или состояние представляет собой метастазы рака, и метастазы рака выбраны из метастазов рака в печени, метастазов рака в легких и метастазов рака в сальнике.

19. Применение соединения по п. 18, где метастазы рака выбраны из метастазов рака в печени, возникающих при колоректальном раке и раке поджелудочной железы, метастазов рака в легких, возникающих при раке молочной железы, и метастазов рака в сальнике, возникающих при раке яичников.

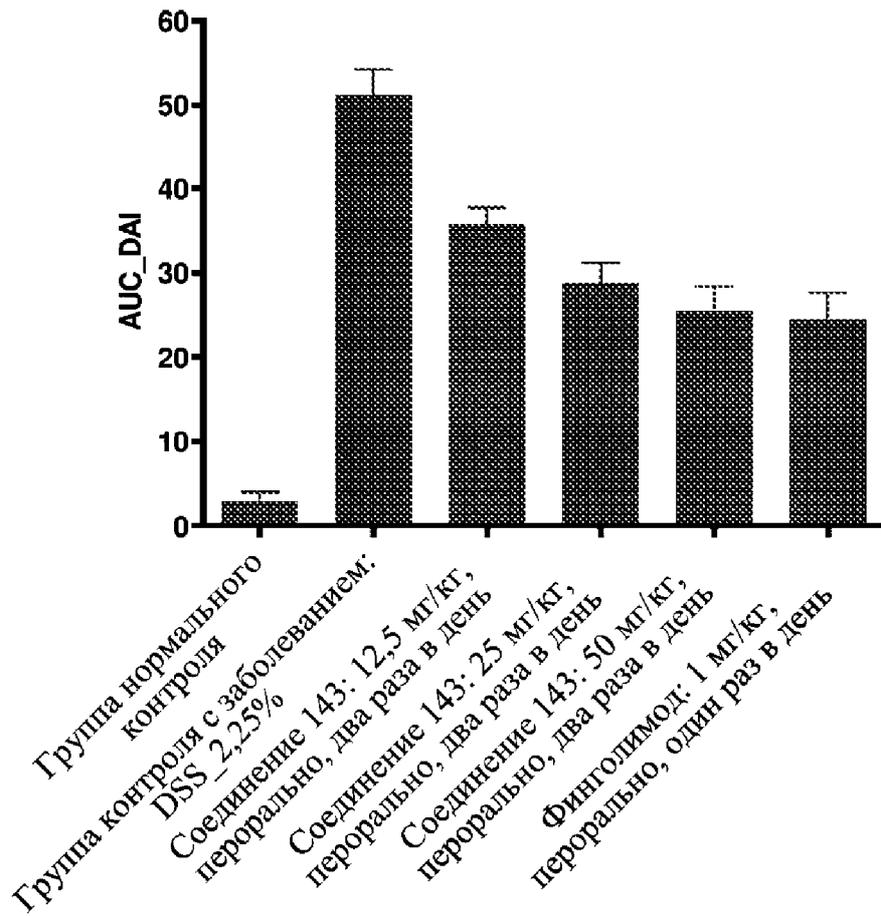
20. Применение соединения, указанного в п. 2 и п. 3, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение вместе с фармацевтически

приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

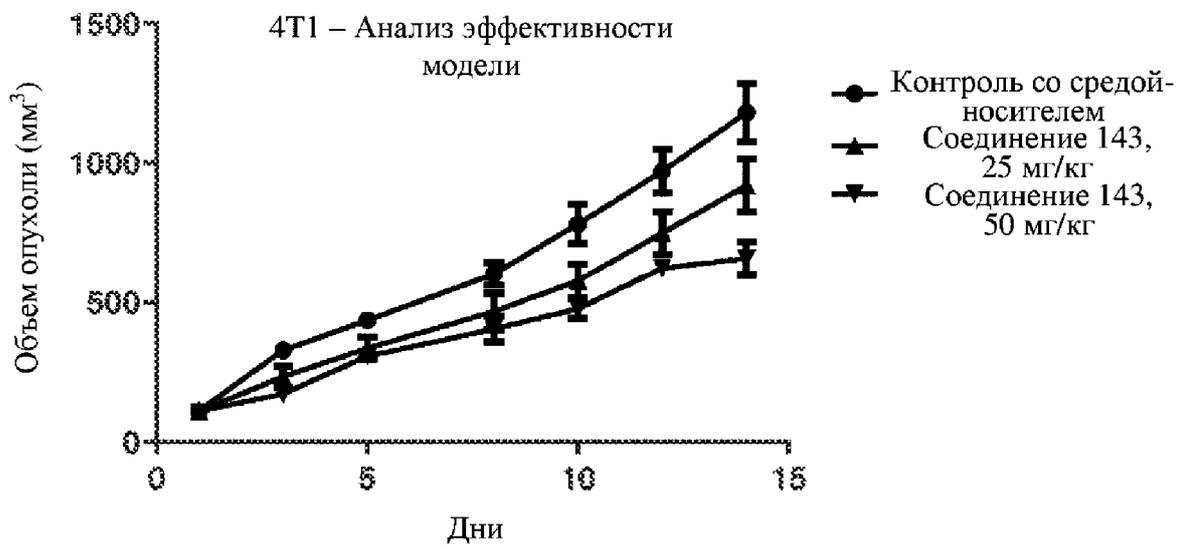
21. Применение соединения по п. 20, где композиция представлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, порошка, сиропа, раствора, аэрозоля и суспензии.

22. Применение соединения, указанного в любом из п. 2 и п. 3, или фармацевтической композиции, указанной в п. 20, для лечения заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, вместе с другими соответствующими с клинической точки зрения цитотоксическими средствами или средствами, отличными от цитотоксических.

23. Применение соединения, указанного в любом из п. 2 и п. 3, или фармацевтической композиции, указанной в п. 20, для лечения заболевания, или нарушения, или состояния, улучшаемого путем подавления нетоза, вместе с другими соответствующими с клинической точки зрения иммуномодулирующими средствами или противовоспалительными средствами у субъекта, нуждающегося в этом.



Фигура 1



Фигура 2