(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392819 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки
2022.04.15

(51) Int. Cl. ***C07D 519/00*** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

(54) ТИЕНОПИРРОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **63/176,109; 63/216,418; 63/305,610**
(32) **2021.04.16; 2021.06.29; 2022.02.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/024984**
(87) **WO 2022/221642 2022.10.20**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Амманн Стивен Э., Каналес Эда И., Чан Вэн К., Кинфе Хенок Х., Лазервит Скотт Э., Митчелл Майкл Л., Моазами Ясамин, Шрёдер Скотт Д., Шор Дэниел Дж., Суэнк Кристофер Дж. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к определенным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, а также способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций. Соединения и композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний и/или воспалительных состояний, включая системную красную волчанку и кожную красную волчанку.

202392819 A1

202392819 A1

ТИЕНОПИРРОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/176,109, поданной 16 апреля 2021 года, предварительной заявке на патент США № 63/216,418, поданной 29 июня 2021 года, и предварительной заявке на патент США № 63/305,610, поданной 01 февраля 2022 года; каждая из которых включена в настоящий документ во всей полноте для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание в целом относится к новым тиенопиррольным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления новые тиенопиррольные соединения, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения определенных заболеваний и нарушений, включая, помимо прочего, воспалительное состояние, системную красную волчанку, кожную красную волчанку или волчаночный нефрит.

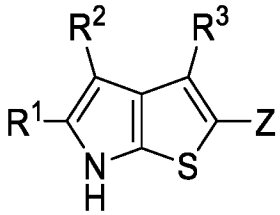
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство трансмембранных иммунных рецепторов, которые способны обнаруживать патогены, запускать врожденный иммунный ответ и адаптивный иммунитет. TLR7/8/9 представляют собой эндосомально локализованные TLR, которые реагируют на одноцепочечные РНК (TLR7/8) или неметилированную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы (TLR9). Активация TLR7/8/9 приводит к воспалительным реакциям, включая продукцию интерферонов типа I и провоспалительных цитокинов, активацию B-клеток и продукцию антител, а также нейтрофильный нетоз. Аберрантная активация TLR7/8/9 способствует повышенному ответу интерферона типа I, увеличению провоспалительных цитокинов и устойчивой продукции аутоантител, которые могут подпитывать хроническое прогрессирование различных аутоиммунных заболеваний и воспалительных состояний, ведущих к обширному воспалению и повреждению тканей. (Kawai et al., 2010, Nat Immunol 11, 373; Joosten et al., 2016, Nat Rev Rheomatol 12, 344; Crow et al., 2019, Lupus Sci Med 6, e000336;

Garcia-Romo et al., 2011, Sci Transl Med 3, 73ra20; Kono et al., 2009, PNAS 106, 12061; Koh et al., 2013, J Immunol 190, 4982). Следовательно, существует потребность в соединениях, которые являются мощными антагонистами TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, которые являются стабильными и демонстрируют эффективные фармакокинетические и/или фармакодинамические профили.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси,

причем $C_{1–6}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

R^3 представляет собой H, галоген, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–7-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо

выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси,

причем $C_{1–4}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем каждый из $C_{1–6}$ алкила и $C_{2–6}$ алкенила независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b;

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный

мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил и 4–6-членный моноциклический

гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой галоген, $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^5$, $–C(O)OR^5$, $–C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)_2(R^5)^+$, $–N(R^5)C(O)R^5$, $–N(R^5)C(O)OR^5$, $–N(R^5)C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)S(O)_2(R^{5a})$, $–NR^5S(O)_2N(R^5)(R^5)$, $–NR^5S(O)_2O(R^{5a})$, $–OC(O)R^5$, $–OC(O)OR^5$, $–OC(O)N(R^5)(R^5)$, $–SR^5$, $–S(O)R^{5a}$, $–S(O)(NH)R^5$, $–S(O)_2R^{5a}$, $–S(O)_2N(R^5)(R^5)$ или $–N=S(R^{5a})(R^{5a})=O$,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический

циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^5 и R^{10} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{5a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический

гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^a независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d,

каждая R^b независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d;

каждая R^c независимо представляет собой галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический

гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^d независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и

7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{11a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

каждая R^{12a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический

гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил независимо имеют 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0005] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0006] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0007] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0008] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0009] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0010] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0011] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0012] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0013] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного

в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0014] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0015] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0016] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в терапии.

[0017] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0018] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0019] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0020] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0021] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0022] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0023] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая

соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0024] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0025] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[0026] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, предложенное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

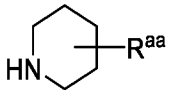
[0027] Приведенное ниже описание выполнено с пониманием того, что настоящее изобретение следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, применяемые в настоящем изобретении, предложены для удобства и не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

[0028] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области. Следует отметить, что употребление в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Так, *например*, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

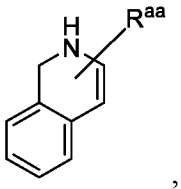
[0029] В контексте настоящего изобретения следующие слова, фразы и символы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

[0030] Тире («–»), которое не стоит между двумя буквами или символами, применяют для указания точки прикрепления заместителя. Например, $–CONH_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Если этого не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа. Сплошная линия, выходящая из центра кольца (включая конденсированную, мостиковую или спироциклическую кольцевую систему), указывает на то, что точка присоединения заместителя к кольцу может находиться на любом атоме кольца. Например, R^{aa} в приведенной ниже структуре может

быть присоединена к любому из пяти атомов углерода в кольце, или R^{aa} может заменить водород, присоединенный к атому азота в кольце:

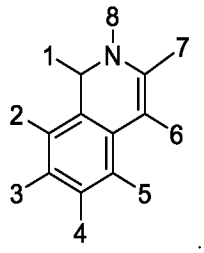


В качестве другого примера, R^{aa} в приведенной ниже структуре:

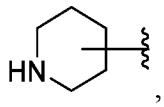


,

R^{aa} может быть присоединена к любому из пронумерованных положений, показанных ниже:

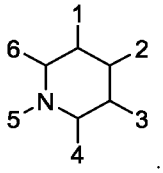


[0031] Сплошная линия, выходящая из центра кольца (включая конденсированную, мостиковую или спироциклическую кольцевую систему), указывает, что точка присоединения кольцевой системы к остальной части соединения может находиться на любом кольцевом атоме конденсированной, мостиковой или спироциклической кольцевой системы. Например, в приведенной ниже структуре:

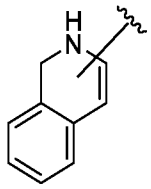


,

моноциклический гетероциклил может быть присоединен к остальной части соединения в любом из пронумерованных положений, показанных ниже:

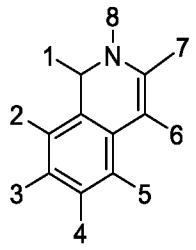


В качестве другого примера, в представленной ниже конденсированной бициклической гетероциклической структуре,



,

конденсированный бициклический гетероциклил может быть присоединен к остальной части соединения в любом из восьми
пронумерованных положений, показанных ниже:



.

[0032] Префикс «$C_{u–v}$» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от u до v атомов углерода. Например, термин «$C_{1–6}$ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Аналогичным образом, термин «x–y-членные» кольца, где x и y представляют собой числовые диапазоны, например, «3–12-членный гетероциклил» относится к кольцу, содержащему x–y атомов (т. е. 3–12), до 80% которых могут представлять собой гетероатомы, такие как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой углерод.

[0033] Также могут применяться или не применяться определенные общепринятые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, или «алкилильной» группой, «ариленовой» группой или «ариленильной» группой, или «арилильной» группой соответственно.

[0034] «Соединение, описанное в настоящем документе», или «соединение по настоящему изобретению», или «соединение, предложенное в настоящем документе», или «соединение, описанное в настоящем документе» относится к соединениям формулы I. Также включены конкретные соединения из примеров 1–68.

[0035] Ссылка на термин «около» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±10%. В других

вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±5%. В определенных других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±1%. Кроме того, термин «около X» включает описание «X».

[0036] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте настоящего документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. $C_{1–20}$ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. $C_{1–12}$ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{1–8}$ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{1–6}$ алкил), от 1 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{1–4}$ алкил), от 1 до 3 атомов углерода (т. е. $C_{1–3}$ алкил) или от 1 до 2 атомов углерода (т. е. $C_{1–2}$ алкил). Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е. $–(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т. е. $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т. е. $–CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т. е. $–C(CH_3)_3$); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. $–(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т. е. $–CH(CH_3)_2$).

[0037] Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. $C_{2–20}$ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{2–8}$ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{2–6}$ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{2–4}$ алкенил). Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0038] Термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. $C_{2–20}$ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{2–8}$ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{2–6}$ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{2–4}$ алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0039] Термин «алкилен» относится к двухвалентной и неразветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. $C_{1–20}$ алкилен), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. $C_{1–12}$ алкилен), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{1–8}$ алкилен), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{1–6}$ алкилен),

от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C_{1-4} алкилен), от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C_{1-3} алкилен) или от 1 до 2 атомов углерода (т. е. C_{1-2} алкилен). Примеры алкиленовых групп включают в себя метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен алкильной группой. Примеры замещенных алкиленовых групп включают в себя $–CH(CH_3)CH_2-$, $–CH_2CH(CH_3)-$, $–CH_2CH(CH_2CH_3)-$, $–CH_2C(CH_3)_2-$, $–C(CH_3)_2CH_2-$, $–CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $–CH_2C(CH_2CH_3)(CH_3)-$ и $–CH_2C(CH_2CH_3)_2$.

[0040] Термин «алкокси» относится к группе «алкил-O–». Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном.

[0041] Термин «ацил» относится к группе –C(=O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают в себя формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0042] Термин «амидо» относится как к группе C-амидо, которая относится к группе $–C(=O)NR^yR^z$, так и к группе N-амидо, которая относится к группе $–NR^yC(=O)R^z$, причем R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; причем каждый из них может быть необязательно замещен.

[0043] Термин «амино» относится к группе $–NR^yR^z$, в которой R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; причем каждый из них может быть необязательно замещен.

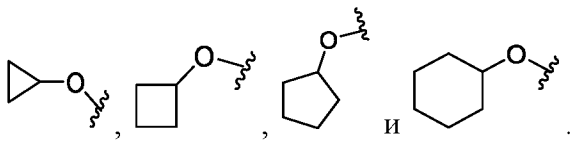
[0044] Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, флуоренил и

антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом, как определено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, то полученная кольцевая система является гетероарильной.

[0045] Термин «циано» или «карбонитрил», относится к группе –CN.

[0046] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–20}$ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–12}$ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–10}$ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–8}$ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–6}$ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0047] Термин «циклоалкокси» относится к группе «циклоалкил-O-». Примеры групп циклоалкокси включают в себя, помимо прочего:



[0048] Термин «мостиковый» относится к конденсации колец, причем разные атомы на кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная группа, причем алкиленильная группа содержит один или два гетероатома, или одним гетероатомом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адмантанил.

[0049] Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано с соседним кольцом.

[0050] Термин «спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен посредством двух связей на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают в себя 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин соответственно являются спирозаместителями.

[0051] Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

[0052] Термин «галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, его могут указывать с использованием префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых функциональных групп. Термины «дигалогеналкил» и «тригалогеналкил» относятся к алкилу, замещенному двумя («ди-») или тремя («три-») галогеновыми группами, которые необязательно могут представлять собой один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают в себя дифторметил (–CHF_2) и трифторметил (–CF_3).

[0053] Термин «гетероалкилен» относится к двухвалентной и неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, имеющей один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O или S. В контексте настоящего документа термин «гетероалкилен» имеет от 1 до 20 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. гетероалкилена $C_{1–20}$); от 1 до 8 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. $C_{1–8}$ гетероалкилен); от 1 до 6 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. $C_{1–6}$ гетероалкилен); от 1 до 4 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. $C_{1–4}$ гетероалкилен); от 1 до 3 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. $C_{1–3}$ гетероалкилен); или от 1 до 2 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. $C_{1–3}$ гетероалкилен). Например, –CH_2O- представляет собой C_1 гетероалкилен и –CH_2SCH_2- представляет собой C_2 гетероалкилен. Примеры гетероалкиленовых групп включают в себя –$CH_2CH_2OCH_2$-, –$CH_2SCH_2OCH_2$-, –CH_2O- и –CH_2NHCH_2-. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен необязательно замещен алкильной группой. Примеры замещенных гетероалкиленовых групп включают в себя –$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2$-, –$CH_2OCH(CH_3)$-, –$CH_2CH(CH_2CH_3)S$-, –$CH_2NHC(CH_3)_2$-, –$C(CH_3)_2SCH_2$-, –$CH(CH_3)N(CH_3)CH(CH_3)O$-, –$CH_2SC(CH_2CH_3)(CH_3)$- и –$CH_2C(CH_2CH_3)_2NH$-.

[0054] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил содержит от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{1–20}$ гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–12}$ гетероарил) или от 3 до

8 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–8}$ гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0055] Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к неароматической циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к кольцам, которые, если не указано иное, являются насыщенными или частично насыщенными, например, в некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к кольцам, которые, там, где это указано, являются частично насыщенными. Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. В настоящем документе гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{2–20}$ гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{2–12}$ гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{2–10}$ гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{2–8}$ гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–12}$ гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–8}$ гетероциклил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. $C_{3–6}$ гетероциклил); и имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте данного документа термин «мостиковый гетероциклил» относится к циклическому фрагменту из 4–10 членов, соединенному на двух несмежных атомах гетероциклила с одним или более (например, 1 или 2) циклическими фрагменнтами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа мостиковый гетероциклил включает бициклические и

трициклические кольцевые системы. Термин «спирогетероциклил», также в контексте настоящего документа, относится к кольцевой системе, в которой гетероциклил из 3–10 членов имеет одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой циклоалкил из 3–10 членов или гетероциклил из 3–10 членов, причем один атом одного или более дополнительных колец также представляет собой атом гетероциклила из 3–10 членов. Примеры спиро-гетероциклила включают в себя бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» применяются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил замещен оксогруппой.

[0056] Термин «гетероциклокси» относится к группе «–О(гетероциклил)». Примеры гетероциклоксигрупп включают в себя, помимо прочего, –О(пирролидинил), –О(тетрагидрофуранил), –О(пиперидинил), –О(морфолинил), –О(оксетанил) и –О(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил).

[0057] Термин «гидрокси», или «гидроксил», относится к группе –ОН.

[0058] Термин «оксо» относится к группе (=О) или (О).

[0059] Термин «сульфонил» относится к группе $–S(O)_2R^{bb}$, где R^{bb} представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

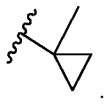
[0060] Если графическое представление группы заканчивается атомом азота с одной связью, эта группа, если не указано иное, представляет собой группу –NH. Аналогичным образом, если не указано иное, атом (-ы) водорода подразумеваются и считаются присутствующими там, где это необходимо с учетом знания специалиста в данной области о полной валентности или обеспечении стабильности.

[0061] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» означает,

что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе может быть замещен или не замещен функциональной группой, отличной от водорода.

[0062] Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность этого обозначенного атома. Один или более заместителей включают, без ограничений, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми *ad infinitum* (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не должны включаться в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенным арилом)замещенным арилом)замещенным арилом. Аналогичным образом приведенные выше определения не должны включать недопустимых шаблонов замены (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые шаблоны замены хорошо известны специалисту в данной области. Термин «замещенный», если его применяют для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, без ограничений, «алкиларил». Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

[0063] В некоторых вариантах осуществления замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и/или замещенный гетероарил включает циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил, который имеет на кольцевом атоме заместитель, через который циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил присоединен к остальной части соединения. Например, в приведенной ниже функциональной группе циклопропил замещен метильной группой:



[0064] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)-, или (*S*)-, или как (D)-, или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)-и (*S*)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или отделены с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления включает, но не ограничивается этим, специфическую диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится к специфическому диастереомерно или энантиомерно обогащенному формату; или рацемической или скалемической смеси такого(-их) соединения(-ий). В контексте данного документа «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

[0065] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга.

[0066] «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут совмещаться друг с другом. Смесь 1 : 1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь. Смесь энантиомеров в соотношении, отличном от 1 : 1, представляет собой «скалемическую» смесь.

[0067] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

[0068] Термин «таутомер» относится к смещению протонов от одного атома молекулы до другого атома той же молекулы. Настоящее описание включает таутомеры любых соединений, представленных в настоящем документе.

[0069] Некоторые из представленных в настоящем документе соединений существуют в виде таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидиновой кислоты. Независимо от того, какой представлен таутомер, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам средней квалификации в данной области понятно, что данные соединения содержат таутомеры как амидной, так и имидиновой кислоты. Таким образом, следует понимать, что амидсодержащие соединения включают свои таутомеры имидиновой кислоты. Аналогично следует понимать, что содержащие имидиновую кислоту соединения включают свои амидные таутомеры.

[0070] «Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, предложенных в настоящем документе. Также предложены гидраты соединений, предложенных в настоящем документе.

[0071] Любая формула или структура, предложенные в настоящем документе, также предназначены для представления немеченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I. В настоящем документе также предложены различные меченные

изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие меченные изотопами соединения могут использоваться для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов.

[0072] Настоящее изобретение включает также соединения формулы I или II, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещены дейтерием, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму, и поэтому их применяют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I или II при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0073] Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения по настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с абсорбцией, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F, можно применять для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замещения не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, меченным изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I или II.

[0074] Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по

настоящему изобретению любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение обозначено конкретно как «H», или «водород», следует понимать, что в этом положении водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

[0075] Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию амино- и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

[0076] Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя, помимо прочего, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, ди алкиламины, три алкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, моно-, ди- или трициклоалкиламины, моно-, ди- или триариламины или смешанные амины и т. п. Конкретные примеры приемлемых аминов включают в себя в качестве примера изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил) амин, три(н-пропил) амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п.

[0077] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту,

метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п.

[0078] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т. п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

[0079] Термин «лечение» или «проведение лечения» представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или требующиеся клинические результаты могут включать в себя одно или более из следующего: a) ингибирование заболевания или состояния (т. е. ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (т. е. стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (т. е. метастазирования) заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания, т. е. инициирование обратного развития клинических симптомов (т. е. облегчение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости).

[0080] Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

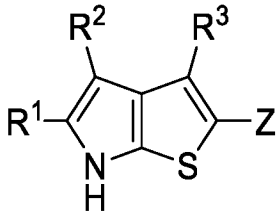
[0081] Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут использоваться в

терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0082] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера или смеси означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, чтобы обеспечить терапевтический эффект, такой как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для облегчения симптома заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование толл-подобного рецептора 7, 8 и/или 9. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, которое лечат, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, что может быть легко определено специалистом в данной области техники.

II. Соединения

[0083] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси,

причем $C_{1–6}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

R^3 представляет собой H, галоген, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–7-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси,

причем $C_{1–4}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{2–6}$ алкенил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический

гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический

циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–6-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой галоген, $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^5$, $–C(O)OR^5$, $–C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)_2(R^5)^+$, $–N(R^5)C(O)R^5$, $–N(R^5)C(O)OR^5$, $–N(R^5)C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)S(O)_2(R^{5a})$, $–NR^5S(O)_2N(R^5)(R^5)$, $–NR^5S(O)_2O(R^{5a})$, $–OC(O)R^5$, $–OC(O)OR^5$, $–OC(O)N(R^5)(R^5)$, $–SR^5$, $–S(O)R^{5a}$, $–S(O)(NH)R^5$, $–S(O)_2R^{5a}$, $–S(O)_2N(R^5)(R^5)$ или $–N=S(R^{5a})(R^{5a})=O$,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный

спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^5 и R^{10} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{5a} независимо представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^a независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, –

$C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d,

каждая R^b независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный спироциклический гетероциклил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d;

каждая R^c независимо представляет собой галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^d независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-

членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{11a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил,

фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

каждая R^{12a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил независимо имеют 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклическоий циклоалкил каждый независимо

необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, $–S(O)_2R^{5a}$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный

мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклическоий циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $-C(O)C_{1-6}$ алкила и $-C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $-C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем каждый из $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–5}$ моноциклического циклоалкила каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый

независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и –$NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, –$NR^{10}R^{10}$, –$S(O)_2R^{5a}$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)R^{11}$, –$C(O)OR^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b};

каждая R^{8a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 5–6-членный моноциклический гетероарил;

каждая R^{8b} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{9} независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a};

каждая R^{9a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{11a} независимо представляет собой $C_{1–4}$алкил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем каждый из $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–5}$ моноциклического циклоалкила каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами,

независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и –$NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, $C_{1–4}$ алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^{8a} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{11a} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклическоий циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем каждый из $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–5}$ моноциклического циклоалкила каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный

бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и –$NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо

выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^{8a} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

R^{9} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

R^{1} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^{a};

R^{2} представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–7}$ моноциклическоий циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли,

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} моноциклического циклоалкила и $–NR^{11}R^{11}$,

причем C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-5} моноциклического циклоалкила каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила,

причем $_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

каждая R^{8a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0092] Если не указано иное, каждый 4-членный моноциклический гетероциклил, в контексте настоящего документа, имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S. Если не указано иное, каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил, в контексте настоящего документа, имеет 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O

и S. Если не указано иное, каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил, в контексте настоящего документа, имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S. Если не указано иное, каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил, в контексте настоящего документа, имеет 1–2 кольцевых гетероарила, независимо выбранных из N, O и S. Если не указано иное, каждый 5–6-членный мостиковый гетероарил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил, в контексте настоящего документа, независимо имеет 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–6}$ алкила.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–6}$ алкила.

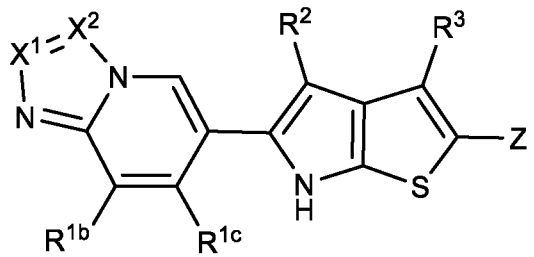
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем

8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I соединение представляет собой соединение формулы II,



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой CR^{1a} или N;

R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} каждый независимо представляет собой H, галоген, $C_{1–6}$ алкил, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или $–N(R^{14})(R^{14})$, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами; и

каждая R^{14} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой CR^{1a} или N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой CR^{1a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой CR^{1a} и R^{1a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой N.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^2 представляет собой CR^{1a} или N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^2 представляет собой CR^{1a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^2 представляет собой CR^{1a} и R^{1a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли X^2 представляет собой N.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} каждый независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или $-N(R^{14})(R^{14})$, причем C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1a}, R^{1b}и R^{1c} каждый независимо представляет собой H, галоген, метил, метокси, $-CF_3$ или CHF_2.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{1a} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или $-N(R^{14})(R^{14})$, причем C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{1a} независимо представляет собой H, галоген, метил, метокси, $-CF_3$ или CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой C_{1-4} алкокси,

причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой метокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{1a} представляют собой $–N(R^{14})(R^{14})$.

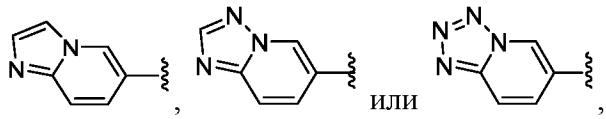
[0104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или $–N(R^{14})(R^{14})$, причем C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой H, галоген, метил, метокси, $–CF_3$ или CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой $–CF_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой C_{1-4} алкокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1b} представляет собой $–N(R^{14})(R^{14})$.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4}

алкокси, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или $-N(R^{14})(R^{14})$, причем C_{1-6} алкил и C_{1-4} алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой H, галоген, метил, метокси, $-CF_3$ или CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой C_{1-4} алкокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{1c} представляет собой $-N(R^{14})(R^{14})$.

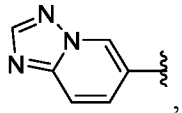
[0106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{14} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{14} представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{14} представляют собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{14} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{14} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



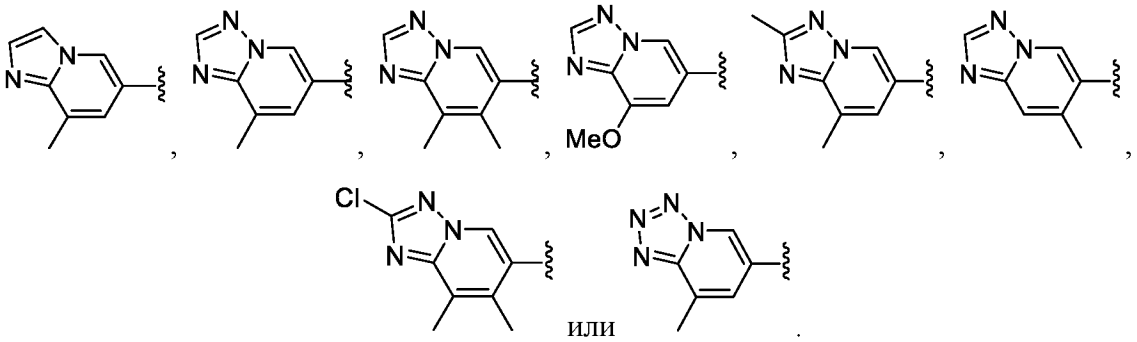
каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой

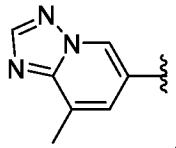


который необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

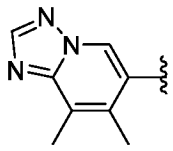
[0109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



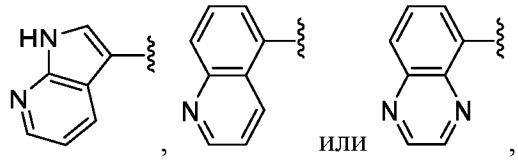
[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



[0111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой

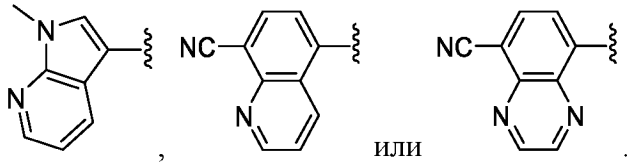


[0112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, –CN, C_{1-3}алкила и C_{1-3} алкокси.

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5}моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-5} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси.

[0117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6}алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3

группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси.

[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой изопропил.

[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0123] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический

циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил.

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3

группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси, причем C_{1-6} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси, причем C_{1-3} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-5} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли

R^2 представляет собой $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–3}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой циклопропил.

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой изопропил или циклопропил.

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H, галоген, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–7-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси,

причем $_{1–4}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H или метил.

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли

R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой –CN.

[0130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклический циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил.

[0131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, C_{3-7} моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси, причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой метил, замещенный 1–3 группами галогена. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $–CHF_2$.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения

формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой метил.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой H, метил, $–CHF_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ или этил.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^4 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^4 представляют собой $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли оба R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{2–6}$ алкенил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо

необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0141] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

где 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0142] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0143] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0144] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0145] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0146] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0147] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-10} алкил замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{1-6} алкил.

[0150] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{2-6} алкенил.

[0151] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых

вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой циклобутанил, циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой циклобутанил, циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой циклобутанил, циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой циклобутанил, циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический

циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0159] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил

замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0160] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил.

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0162] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой

,

который необязательно замещен одной группой R^8.

[0163] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой

,

который необязательно замещен одной группой R^8.

[0164] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0165] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно

замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0167] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0168] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0172] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли основание представляет собой фенил.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0174] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0176] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли основание представляет собой нафталинил.

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил

необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0180] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0181] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, причем 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил.

[0182] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0183] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0185] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0186] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0187] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0188] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0190] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0191] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0192] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический

гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0194] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0195] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный

бициклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0196] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0197] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил.

[0198] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0199] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0200] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8 и замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0201] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–2 группами R^8. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный

спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0202] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0203] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0204] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил,

причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0205] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0206] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой пиперидинил, причем пиперидинил необязательно замещен одной группой R^8.

[0207] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой азетидинил, необязательно замещенный одной группой R^8.

[0208] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой азепанил, причем азепанил необязательно замещен одной группой R^8.

[0209] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, нафталинил или 6-членный моноциклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–2

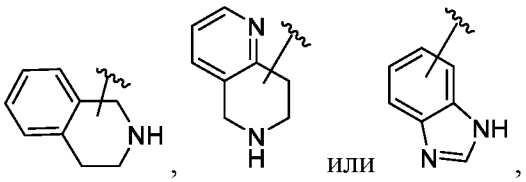
группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0210] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

[0211] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

[0212] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0213] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0214] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

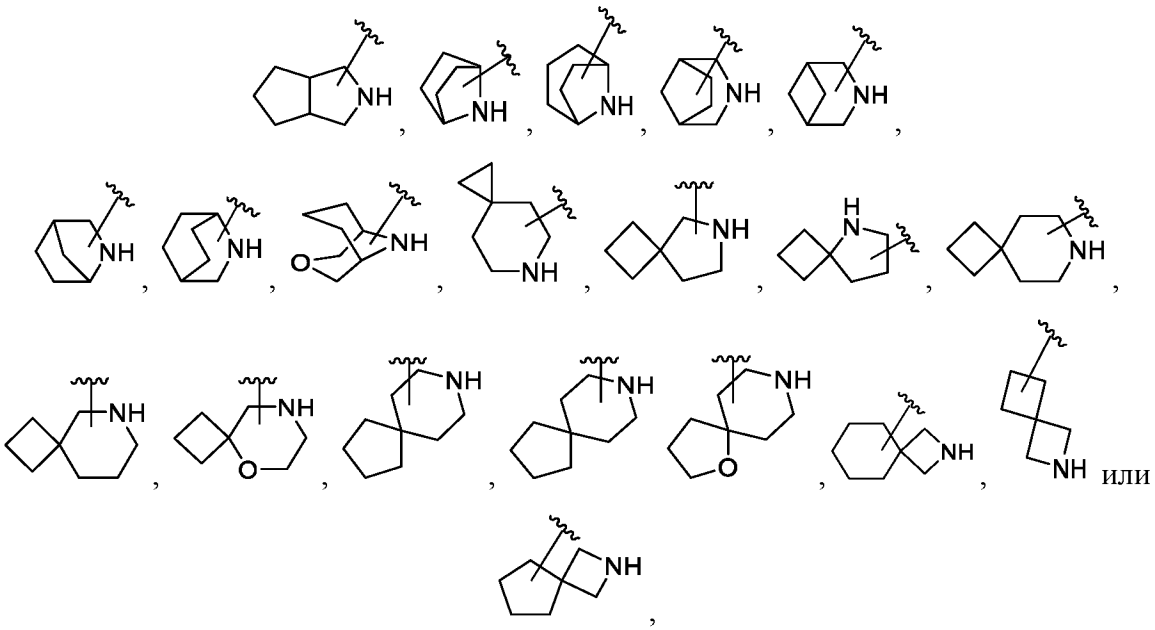
[0215] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –

CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0216] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

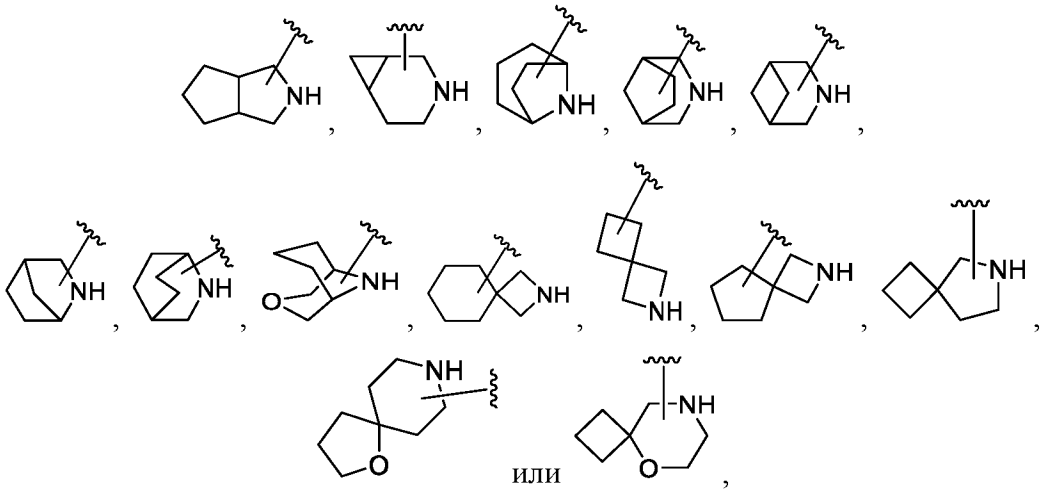
[0217] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые независимо выбраны из N и O.

[0218] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



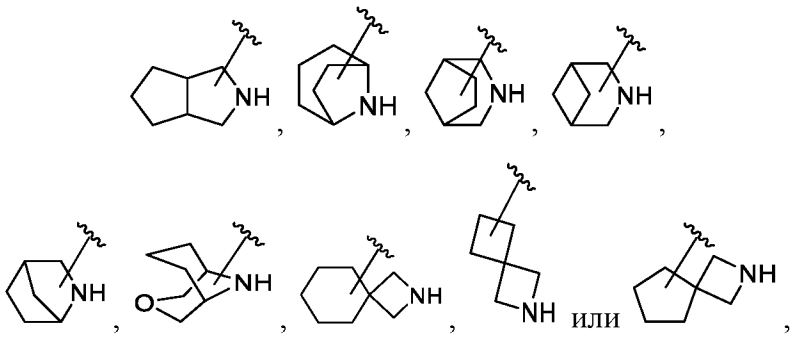
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0219] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



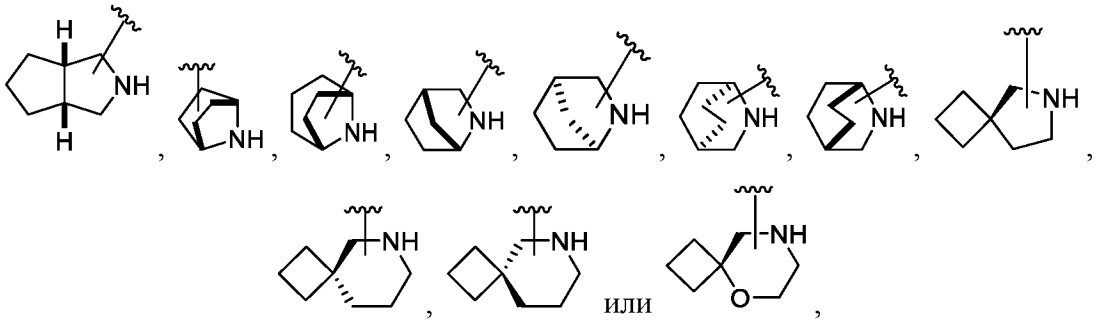
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0220] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



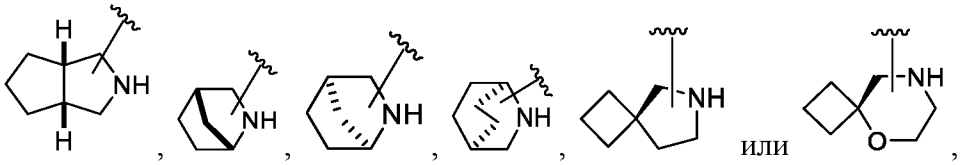
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0221] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



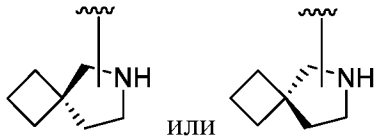
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0222] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



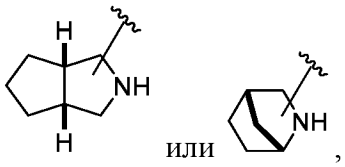
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0223] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



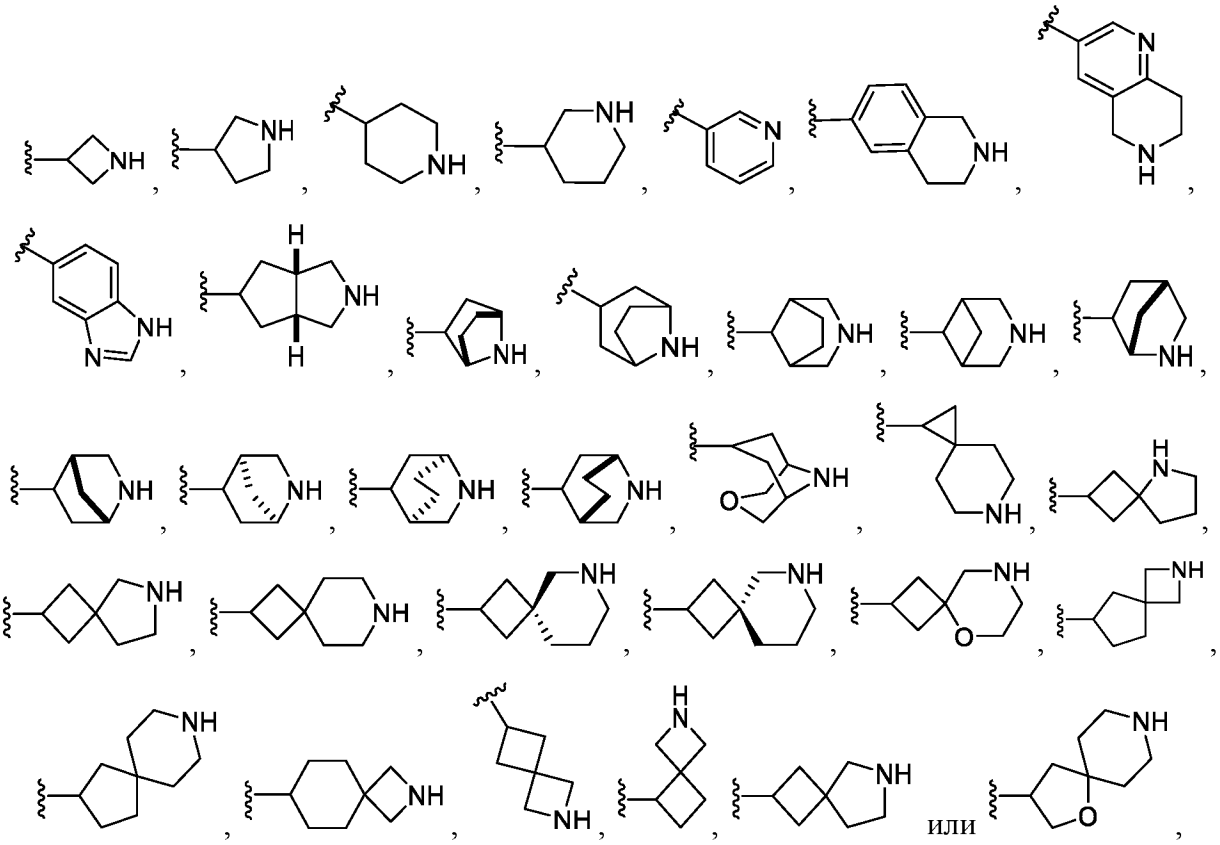
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0224] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



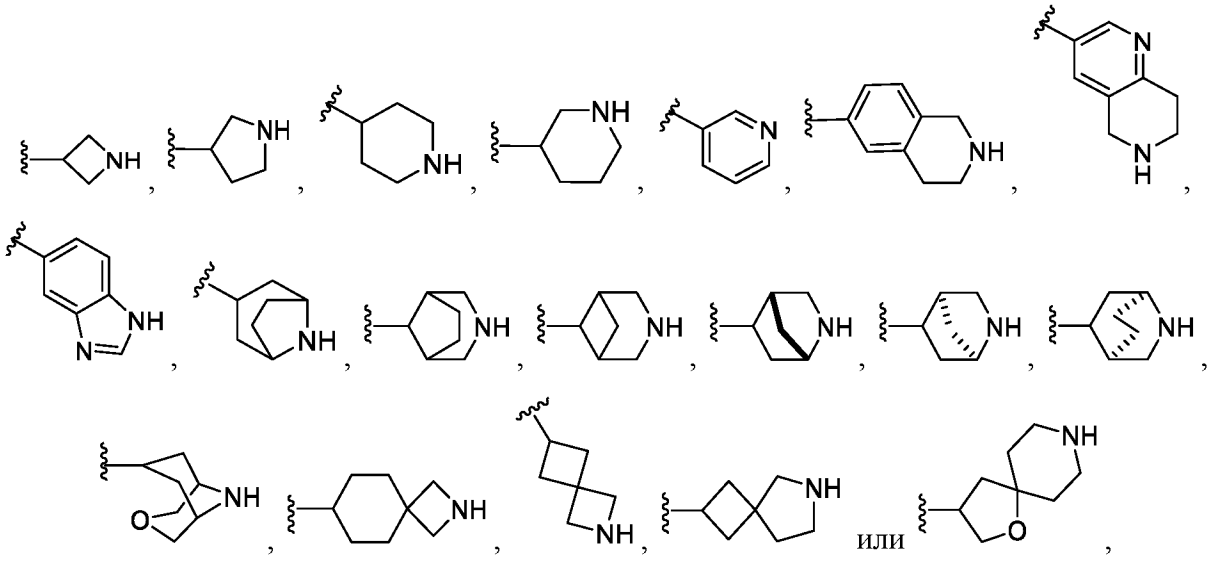
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0225] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



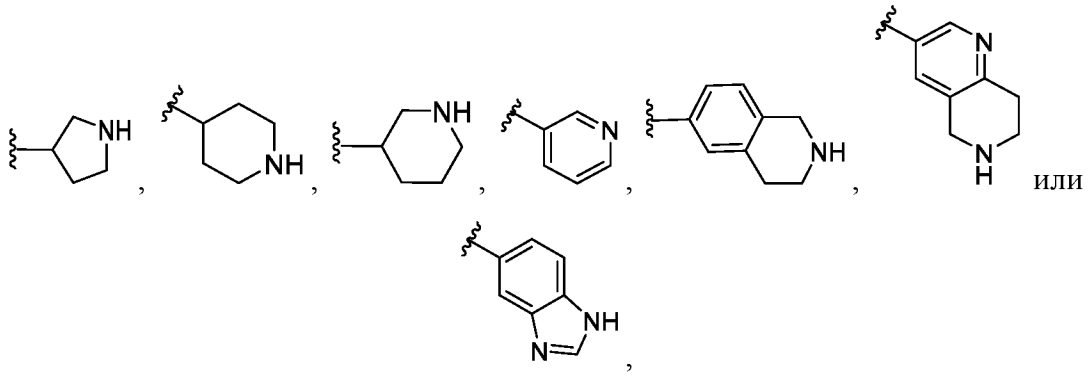
каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

[0226] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

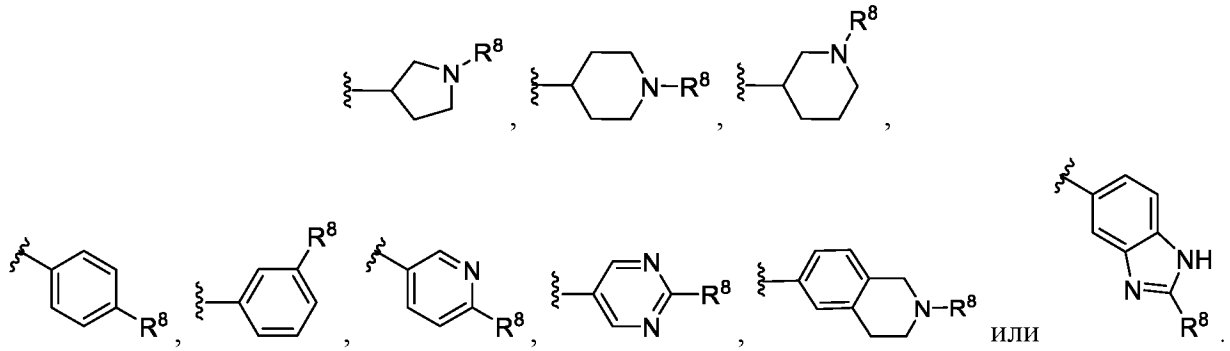
[0227] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой



или

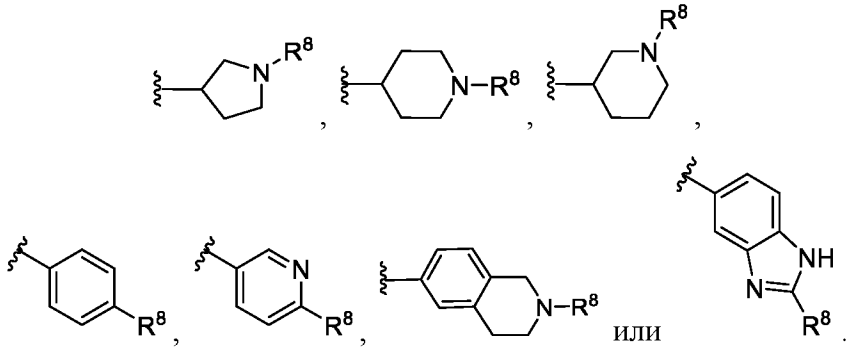
каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

[0228] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



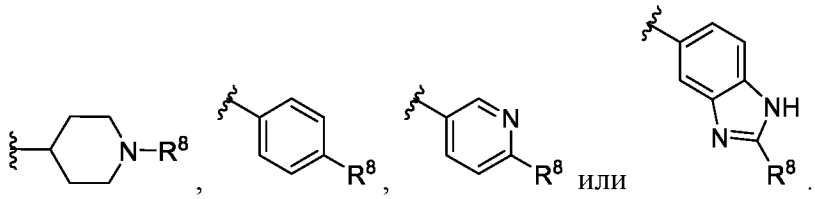
или

[0229] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой

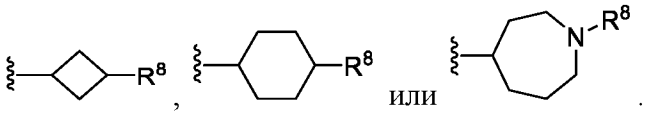


или

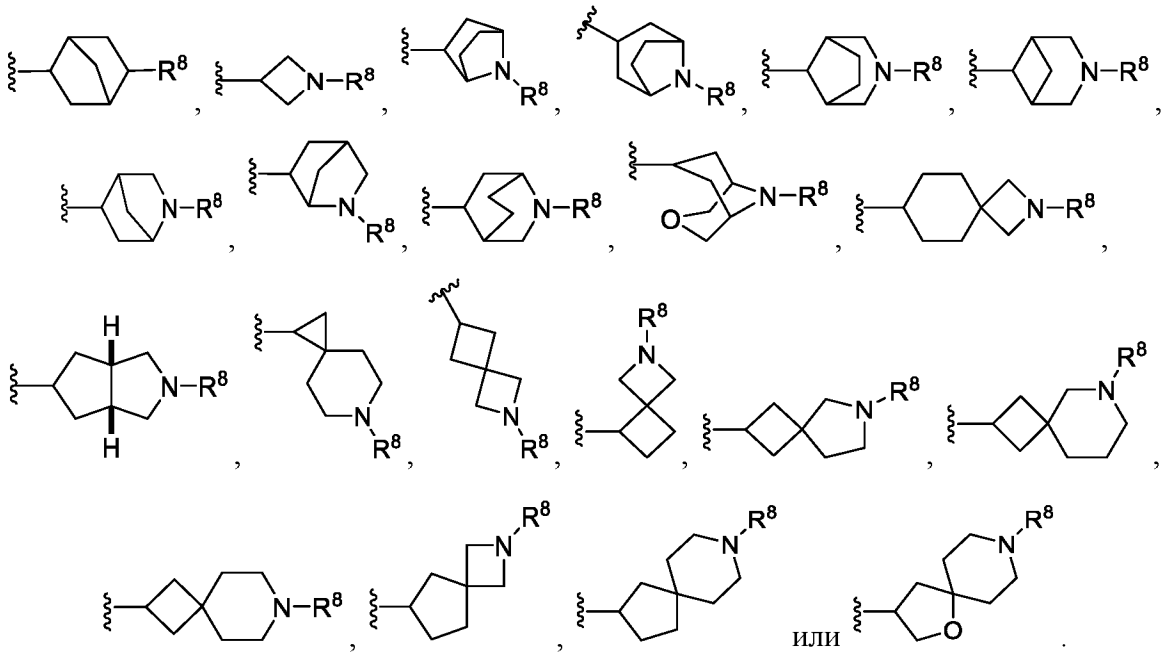
[0230] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



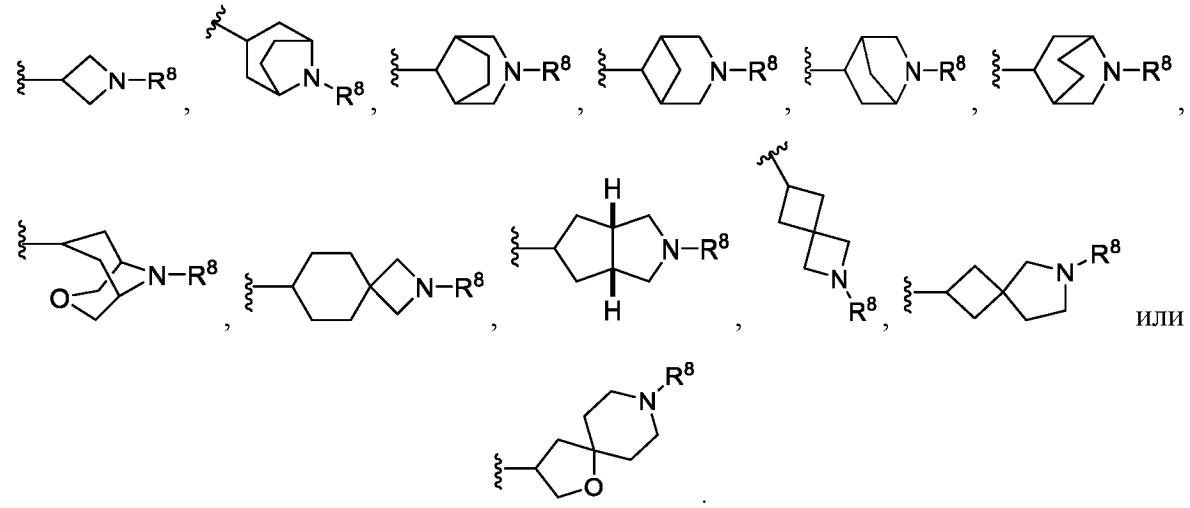
[0231] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



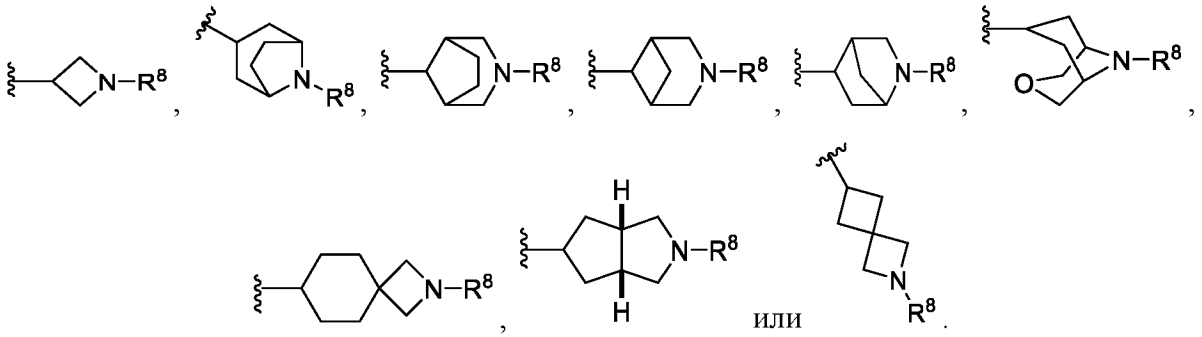
[0232] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



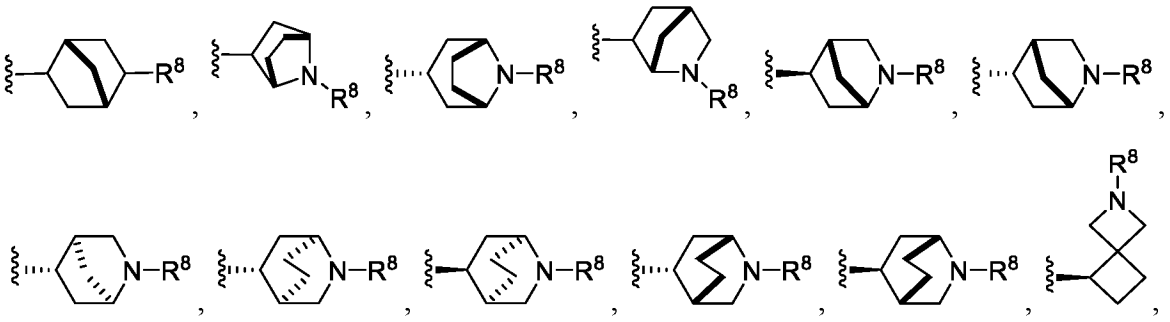
[0233] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой

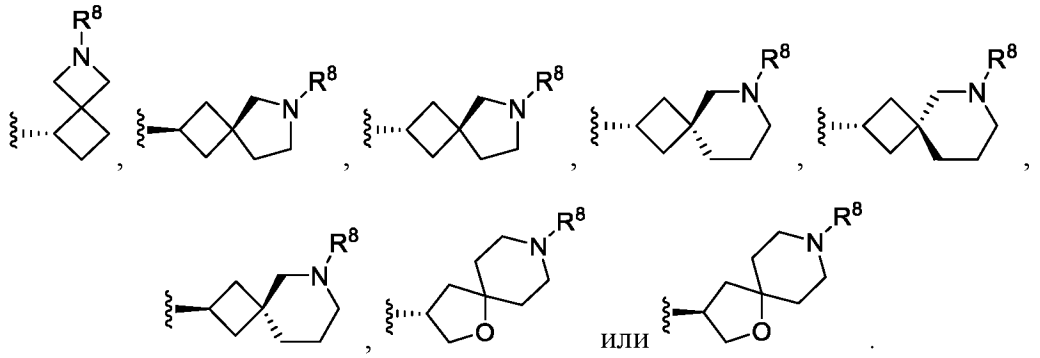


[0234] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой

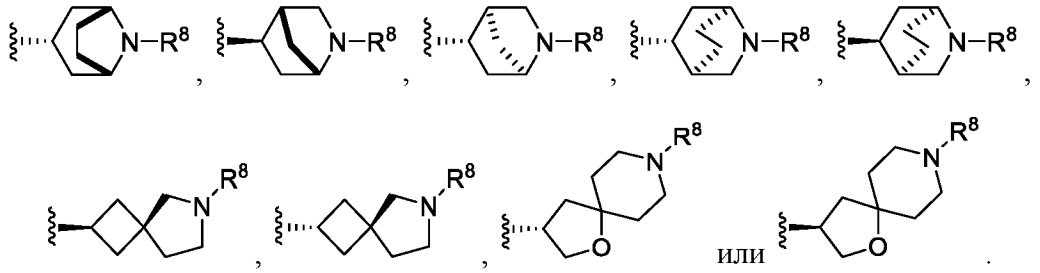


[0235] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой

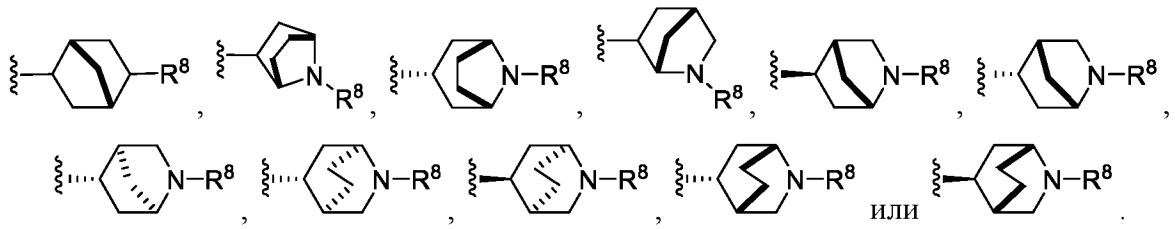




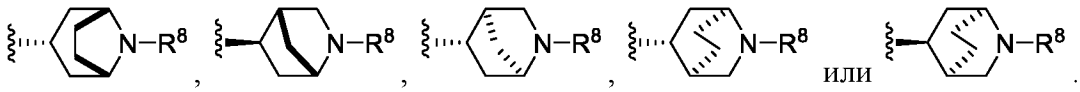
[0236] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



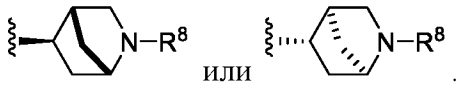
[0237] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



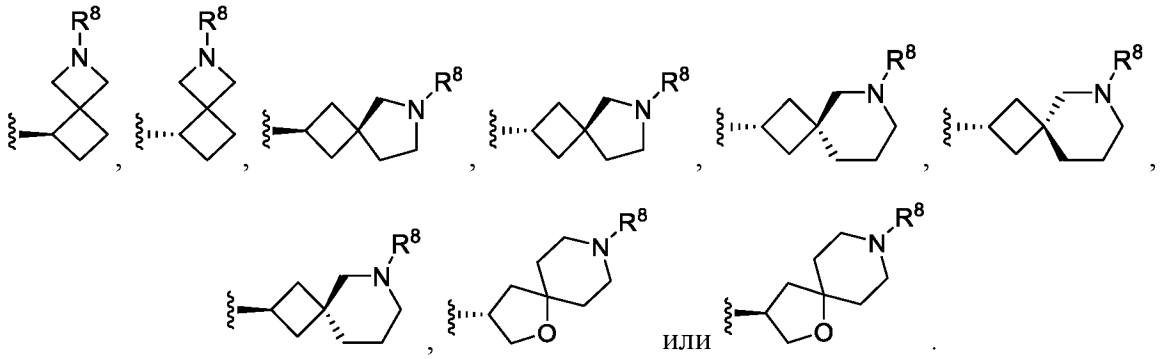
[0238] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



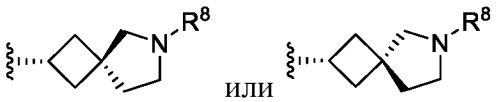
[0239] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



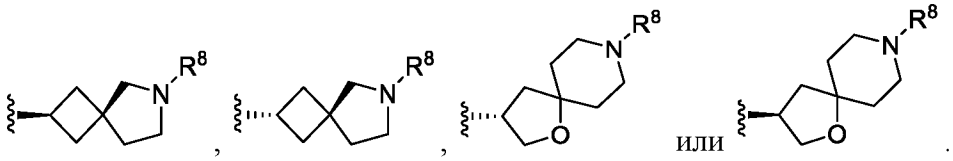
[0240] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



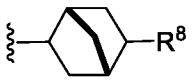
[0241] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



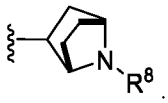
[0242] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



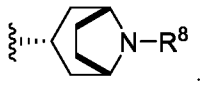
[0243] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



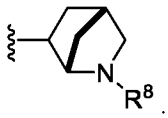
[0244] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



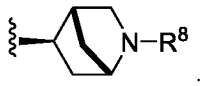
[0245] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



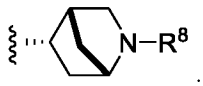
[0246] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



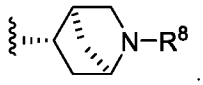
[0247] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



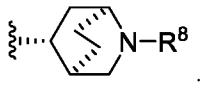
[0248] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



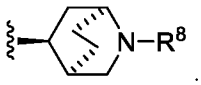
[0249] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



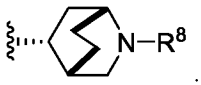
[0250] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



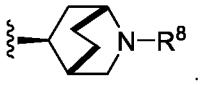
[0251] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



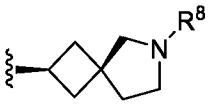
[0252] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



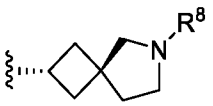
[0253] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



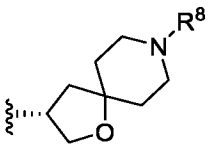
[0254] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



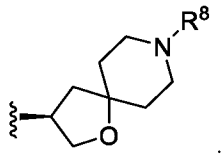
[0255] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



[0256] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



[0257] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z, необязательно замещенный одной группой R^8, представляет собой



[0258] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой галоген, $–C(O)R^9$–$NR^{10}R^{10}$, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^5$, $–C(O)OR^5$, $–C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)_2(R^5)^+$, $–N(R^5)C(O)R^5$, $–N(R^5)C(O)OR^5$, $–N(R^5)C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)S(O)_2(R^{5a})$, $–NR^5S(O)_2N(R^5)(R^5)$, $–NR^5S(O)_2O(R^{5a})$, $–OC(O)R^5$, $–OC(O)OR^5$, $–OC(O)N(R^5)(R^5)$, $–SR^5$, $–S(O)R^{5a}$, $–S(O)(NH)R^5$, $–S(O)_2R^{5a}$, $–S(O)_2N(R^5)(R^5)$ или $–N=S(R^{5a})(R^{5a})=O$,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6-10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0259] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, $–S(O)_2R^{5\,a}$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0260] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0261] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, –$NR^{10}R^{10}$, –$S(O)_2R^{5\,a}$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)R^{11}$, –$C(O)OR^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила и R^{8b}.

[0262] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0263] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой –$C(O)R^9$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0264] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{8a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0265] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{8a} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{8a} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0266] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{8b} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0267] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{8b} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0268] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–OR^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–C(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–C(O)N(R^5)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N(R^5)_2(R^5)^+$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N(R^5)C(O)R^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N(R^5)C(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N(R^5)C(O)N(R^5)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N(R^5)S(O)_2(R^{5a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–NR^5S(O)_2N(R^5)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–NR^5S(O)_2O(R^{5a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–OC(O)R^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–OC(O)OR^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–OC(O)N(R^5)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–SR^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–S(O)R^{5a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–S(O)(NH)R^5$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–S(O)_2R^{5a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–S(O)_2N(R^5)(R^5)$. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–N=S(R^{5a})(R^{5a})=O$.

[0269] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила.

[0270] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$

алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)R^{11}$, –$C(O)OR^{11}$, –$C(O)N(R^{11})(R^{11})$, –$S(O)_2R^{11a}$, –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)R^{11}$, –$C(O)OR^{11}$, –$C(O)N(R^{11})(R^{11})$, –$S(O)_2R^{11a}$, –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–5-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–5-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)R^{11}$, –$C(O)OR^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$, –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, –$C(O)NR^{11}R^{11}$, –$S(O)_2R^{11a}$ и 4–5-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, –NH_2, –$N(CH_3)_2$, –C(O)(азетидинил), –C(O)OH, –$C(O)OCH(CH_3)_3$, –$C(O)NH_2$, –$C(O)NH_2$, –$C(O)NH(CH_3)$, –$C(O)NH(CH_2CH_3)$, –$C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, –C(O)NH(циклопропил), –C(O)NH(оксетанил), –$C(O)N(CH_3)_2$, –$S(O)_2CH_3$, –$S(O)_2NH_2$, –$S(O)_2NH(CH_3)$, –$S(O)_2N(CH_3)_2$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, –NH_2, –$N(CH_3)_2$, –$C(O)NH_2$, –$C(O)N(CH_3)_2$, –$S(O)_2CH_3$ и 4-

членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–S(O)_2CH_3$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$,-$C(O)NH_2$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен одной группой, независимо выбранной из $–C(O)NH_2$ и $–C(O)NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой метил, замещенный одной группой $–C(O)NH_2$.

[0271] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, оксетанила и пирролидинила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, оксетанила и пирролидинила.

[0272] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, –

$C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$ и оксетанила.

[0273] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $-S(O)_2R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $-S(O)_2R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $-S(O)_2R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $-S(O)_2R^{11a}$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $-NR^{11}R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил,

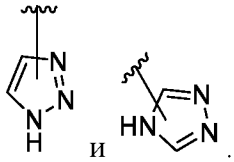
причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$ и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен одной группой, независимо выбранными из $–C(O)NH_2$ и $–C(O)NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой метил, необязательно замещенный одной группой $–C(O)NH_2$.

[0274] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8

представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$ и 4–5-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, –C(O)(азетидинил), –C(O)OH, $–C(O)OCH(CH_3)_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)NH(CH_2CH_3)$, $–C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, –C(O)NH(циклопропил), –C(O)NH(оксетанил), $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2NH(CH_3)$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(CH_3)_2$ и 4-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–S(O)_2CH_3$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$ и оксетанила.

[0275] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и R^{8a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–S(O)_2R^{11a}$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$ и 4–5-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил замещен 1–2 группами, независимо

выбранными из оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$ и 4–7-членного моноциклического гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, –C(O)(азетидинил), –C(O)OH, $–C(O)OCH(CH_3)_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)NH(CH_2CH_3)$, $–C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, –C(O)NH(циклопропил), –C(O)NH(оксетанил), $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2NH(CH_3)$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, пирролидинила,



и

.

[0276] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил замещен одной группой, независимо выбранной из $–C(O)NH_2$ и $–C(O)NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой метил, замещенный одной группой $–C(O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–3}$ алкил.

[0277] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, оксетанила и пирролидинила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, оксетанила и пирролидинила.

[0278] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил.

[0279] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил.

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил.

[0281] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0282] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0283] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0284] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил

необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0285] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0286] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0287] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой фенил, причем фенил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой фенил.

[0288] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой нафталинил.

[0289] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

[0290] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

[0291] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0292] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0293] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0294] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0295] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0296] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0297] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0298] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0299] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0300] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0301] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

[0302] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

[0303] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0304] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем каждый 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0305] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем каждый 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила и

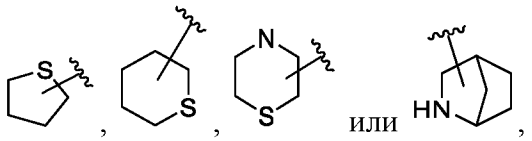
причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержат один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и S.

[0306] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил или 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил и 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен

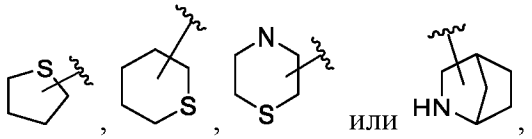
1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0307] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,



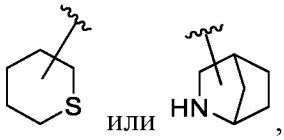
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0308] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,



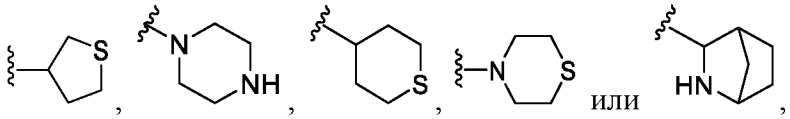
каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и оксо.

[0309] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой пиперазинил,



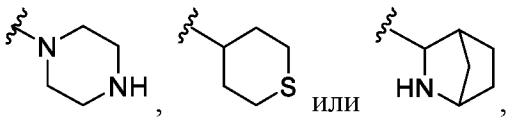
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, –$NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

[0310] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



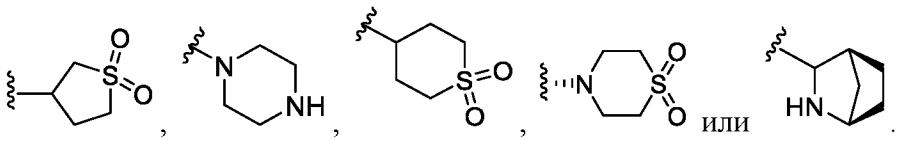
каждый из которых замещен 1–2 оксогруппами.

[0311] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой

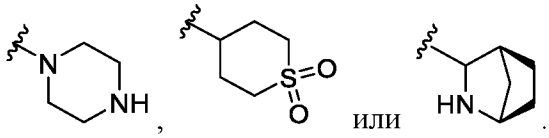


каждый из которых замещен 1–2 оксогруппами.

[0312] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



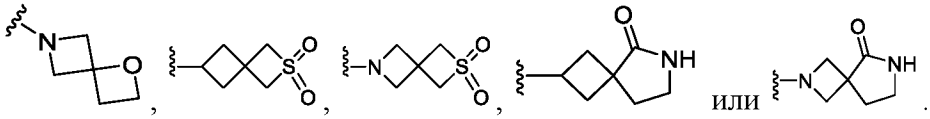
[0313] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



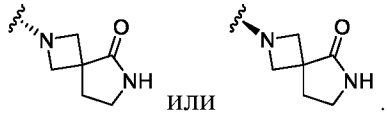
[0314] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0315] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 оксогруппами.

[0316] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



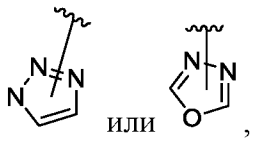
[0317] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



[0318] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

[0319] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одной R^{8b}.

[0320] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой



,

каждый из которых необязательно замещен одной R^{8b}.

[0321] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{8b} представляет собой 6–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0322] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{8b} представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклил.

[0323] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{8b} независимо представляет собой морфолинил.

[0324] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^8 представляет собой $–C(O)R^9$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой $–C(O)R^9$.

[0325] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0326] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0327] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил, каждый необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0328] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем каждый из 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 6–10-членного мостикового бициклического гетероциклила необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0329] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}.

[0330] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{9a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0331] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил, каждый необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0332] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый необязательно замещен 1–3 группами,

независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0333] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил.

[0334] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический гетероциклил.

[0335] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический гетероциклил.

[0336] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой фенил, причем фенил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой фенил.

[0337] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой нафталинил.

[0338] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0339] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами

R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0340] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил.

[0341] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3

группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0342] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9

представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0343] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7 членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7 членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, –

$NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7 членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7 членный моноциклический гетероциклил, причем 5–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 5–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0344] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0345] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$

алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^9 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0346] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и 4–7-членного моноциклического гетероциклила.

[0347] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой циклопропил, причем циклопропил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $C_{1–3}$ алкокси, $C_{1–3}$ алкила и 5–6-членного моноциклического гетероциклила.

[0348] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой циклопропил, причем циклопропил замещен морфолинилом.

[0349] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0350] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

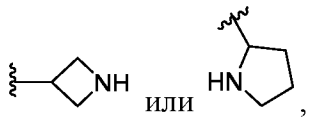
причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0351] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $–NH_2$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила, и причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, который представляет собой N.

[0352] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила, и причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, который представляет собой N.

[0353] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой азетидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила.

[0354] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой



каждый из которых необязательно замещен одной метильной группой.

[0355] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила.

[0356] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой пирролидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила.

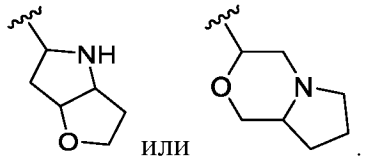
[0357] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0358] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил,

причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

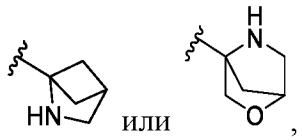
причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил имеет 1–3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O.

[0359] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^9 независимо представляет собой



[0360] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, и причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, который представляет собой N.

[0361] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой

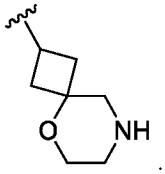


каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из фтора, метокси и метила.

[0362] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила.

[0363] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой 9-членный спироциклический гетероциклил, имеющий 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O.

[0364] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^9 представляет собой



[0365] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^8 независимо представляет собой $–NR^{10}R^{10}$ или $–S(O)_2R^{5a}$.

[0366] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляет собой $–NR^{10}R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^8 представляют собой $–S(O)_2R^{5a}$.

[0367] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)NR^6R^7$ или $–S(O)_2R^6$.

[0368] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–S(O)_2R^6$.

[0369] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)NR^6R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)N(H)R^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)N(CH_3)R^6$.

[0370] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6-10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил

и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0371] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0372] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $–NR^{11}R^{11}$и C_{1-3} алкокси,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила.

[0373] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила, и причем$_{1-4}$ алкокси и C_{1-5} алкила каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$.

[0374] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6}

алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-3} алкокси.

[0375] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-3} алкокси.

[0376] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0377] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и C_{1-3} алкокси.

[0378] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил замещен 1–3 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли

R^6 представляет собой $C_{1–4}$ алкил, причем $C_{1–4}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и $C_{1–4}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{1–4}$ алкил, причем $C_{1–4}$ алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ и $C_{1–3}$ алкокси.

[0379] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{1–4}$ алкил, необязательно замещенный одним $–NR^{11}R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{1–4}$ алкил, замещенный одной группой, независимо выбранной из $–NH_2$, $NH(CH_3)$ и $N(CH_3)_2$.

[0380] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{1–4}$ алкил.

[0381] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил.

[0382] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический гетероциклил.

[0383] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический гетероциклил.

[0384] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$алкокси и $C_{1–3}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$.

[0385] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила, причем $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила, причем $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$.

[0386] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0387] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$ и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0388] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил,

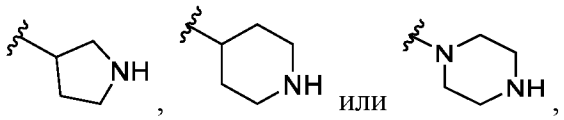
причем 5–6-членный гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–5}$ алкила, и

причем $_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

[0389] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–5}$ алкил, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

[0390] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одной $C_{1–3}$ алкильной группой, причем $C_{1–3}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

[0391] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой



каждый из которых необязательно замещен $C_{1–3}$ алкилом, причем $C_{1–3}$ алкил замещен одной группой –OH.

[0392] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой фенил.

[0393] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой нафталинил.

[0394] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0395] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0396] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0397] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0398] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0399] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0400] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0401] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0402] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–6-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси.

[0403] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой H или метил.

[0404] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой H.

[0405] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{1–3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой метил.

[0406] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил.

[0407] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или II или его фармацевтически приемлемой соли R^7 представляет собой оксетанил.

[0408] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой $–C(O)R^{13}$.

[0409] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0410] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный

мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

[0411] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила,

причем $_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$.

[0412] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила,

причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$ и

причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0413] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4

группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил.

[0414] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический гетероциклил.

[0415] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический гетероциклил.

[0416] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически

приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0417] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0418] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил

необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0419] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил имеет один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

[0420] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

[0421] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0422] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой пиперазинил.

[0423] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой фенил, причем фенил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых

вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой фенил.

[0424] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой нафталинил, причем нафталинил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой нафталинил.

[0425] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил.

[0426] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0427] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0428] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил.

[0429] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный

мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0430] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический

гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0431] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0432] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12}независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0433] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный

спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–5}$ алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо и $–NR^{12}R^{12}$, и причем каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0434] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0435] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^5 независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил

и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0436] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{2-6} алкинил, причем C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил

необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^5 представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0437] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил

и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0438] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{10} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0439] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0440] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляет собой $C_{1–3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой $C_{2–6}$ алкенил, причем $C_{2–6}$ алкенил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой $C_{2–6}$ алкинил, причем $C_{2–6}$ алкинил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10}

представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или обе R^{10} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0441] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0442] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{10} независимо представляет собой H или оксетанил.

[0443] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{5a} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0444] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

[0445] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{1–6}$

алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{2–6}$ алкенил, причем $C_{2–6}$ алкенил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{2–6}$ алкинил, причем $C_{2–6}$ алкинил необязательно замещен 1–4 группами R^b. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный

мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{5a} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a.

[0446] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{5a} представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{5a} представляет собой пиперазинил.

[0447] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^aнезависимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ алкинил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c и

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический

гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d.

[0448] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^aнезависимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси или $C_{1–5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^a независимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–3}$ алкокси или $C_{1–3}$ алкил.

[0449] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой имино. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–NO_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–N_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–C(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–C(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–NR^{11}R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$N(R^{11})C(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$N(R^{11})C(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$OC(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$OC(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –SR^{11}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$S(O)R^{11a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$S(O)(NH)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$S(O)_2R^{11a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой –$N{=}S(R^{11a})(R^{11a}){=}O$.

[0450] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли

одна или более R^a представляют собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой C_{2-6} алкинил, причем C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1–3 группами R^c.

[0451] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой C_{7-10}конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10}конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^a представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d.

[0452] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d.

[0453] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический

гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0454] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси или 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ или $C_{1–4}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой –OH, галоген, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$ или $C_{1–3}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой галоген или $C_{1–3}$ алкокси.

[0455] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^b независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 5–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

[0456] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой имино. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–NO_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–C(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–C(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–NR^{11}R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N(R^{11})C(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–OC(O)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $–OC(O)OR^{11}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$OC(O)N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –SR^{11}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$S(O)R^{11a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$S(O)(NH)R^{11}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$S(O)_2R^{11a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой –$N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$.

[0457] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $C_{7–10}$конденсированный бициклический циклоалкил, причем $C_{7–10}$конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, причем $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3

группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^b представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^d.

[0458] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^c независимо представляет собой галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$.

[0459] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой –CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой нафталинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–C(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–C(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N(R^{12})C(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–OC(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–OC(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–SR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–S(O)R^{12a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–S(O)(NH)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–S(O)_2R^{12a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$.

[0460] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^c независимо представляет собой –

OH, галоген, –CN, оксо или $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^c независимо представляет собой –OH, галоген, –CN или $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой –OH. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^c представляют собой галоген.

[0461] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^d независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$.

[0462] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой нафталинил. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–C(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–C(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–N(R^{12})C(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II

или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$OC(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$OC(O)OR^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$OC(O)N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –SR^{12}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$S(O)R^{12a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$S(O)(NH)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$S(O)_2R^{12a}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^d представляют собой –$N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$.

[0463] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный

моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c.

[0464] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил, причем $C_{1–4}$ алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из –OH и $–NR^{12}R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H или метил.

[0465] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–4}$ алкил, $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

[0466] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11}–$NR^{11}R^{11}$ и $–C(O)NR^{11}R^{11}$ независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0467] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой $C_{1–4}$ алкил, причем $C_{1–4}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой метил.

[0468] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой C_{2-6} алкинил, причем C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил,

причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c.

[0469] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11a} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c.

[0470] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых

вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{11a} независимо представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли R^{11a} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой C_{2-6} алкенил, причем C_{2-6} алкенил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой C_{2-6} алкинил, причем C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой нафталинил, причем нафталинил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно

замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{11a} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами R^c.

[0471] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{12} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0472] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

[0473] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12}представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12}представляют собой $C_{1–6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{1–4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его

фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{1–3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{2–6}$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{2–6}$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой нафталинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

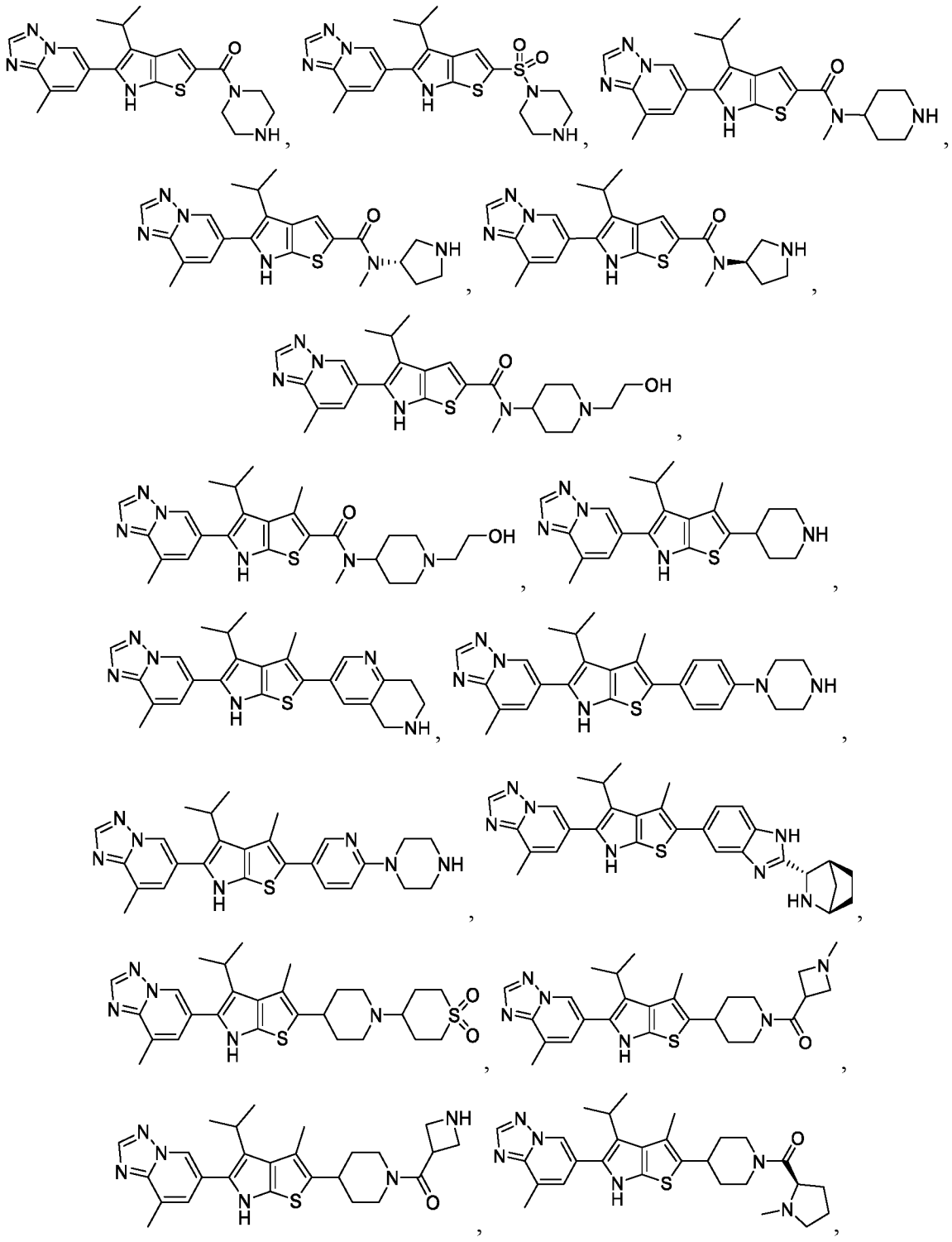
[0474] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли каждая R^{12a} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$

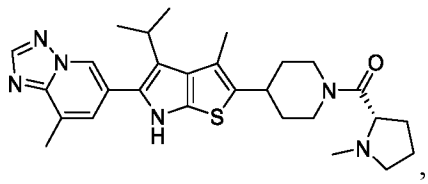
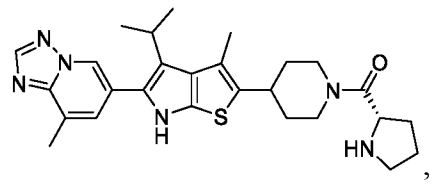
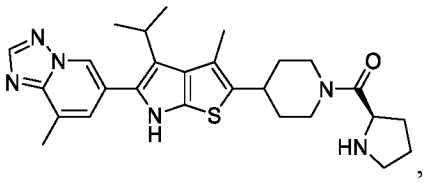
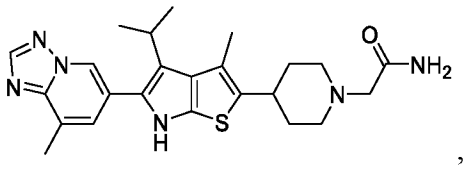
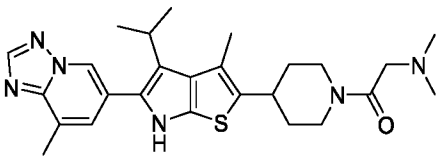
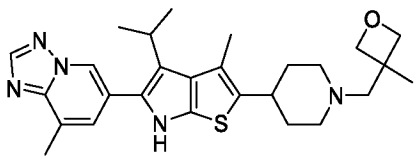
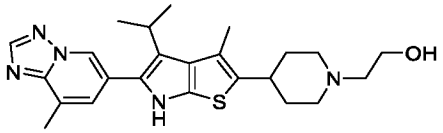
конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

[0475] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой C_{2-6} алкинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a}представляют собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a}представляют собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой нафталинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 5–6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или

его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли одна или более R^{12a} представляют собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил.

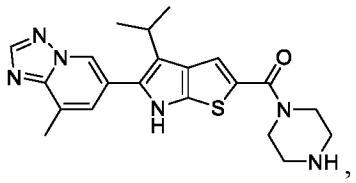
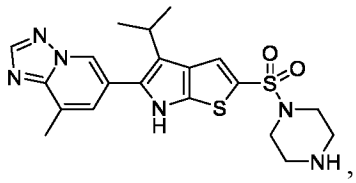
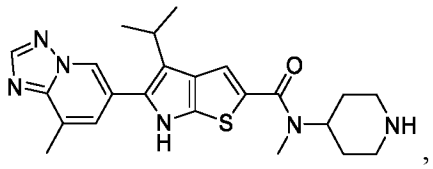
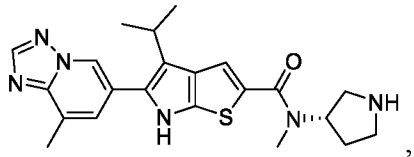
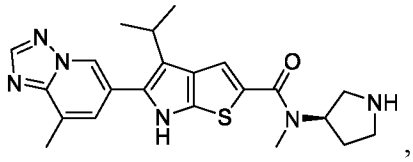
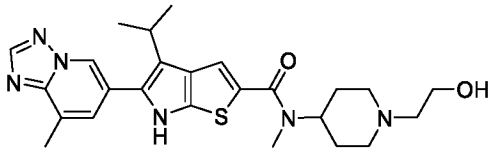
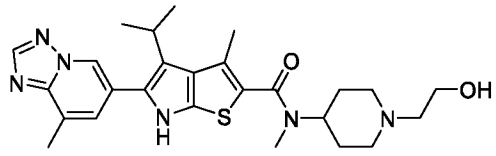
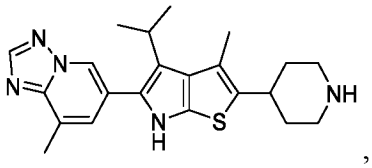
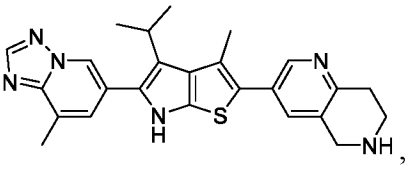
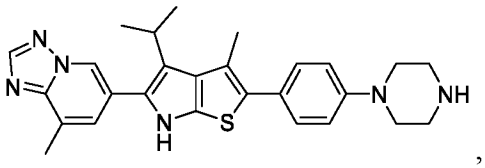
[0476] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

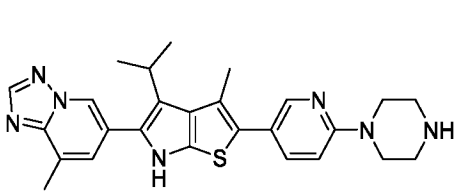
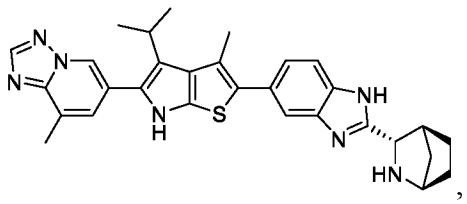
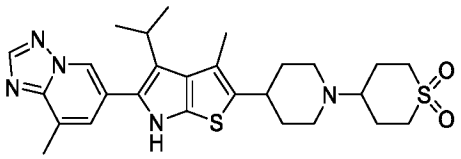
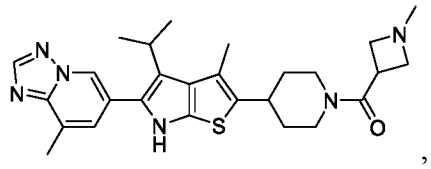
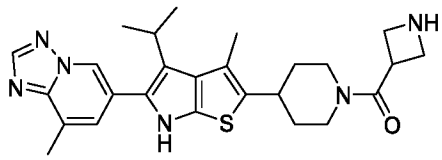
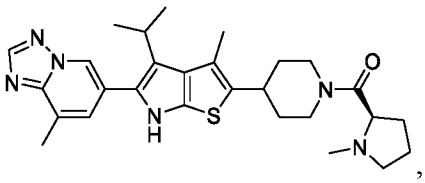
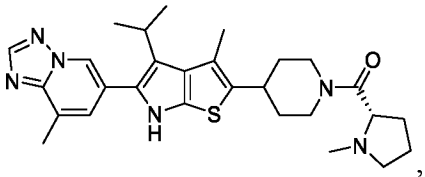
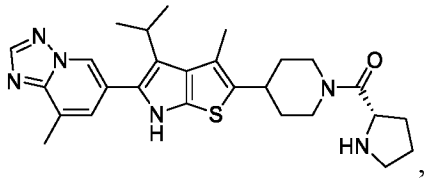
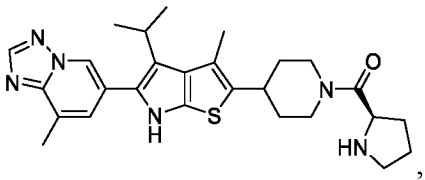
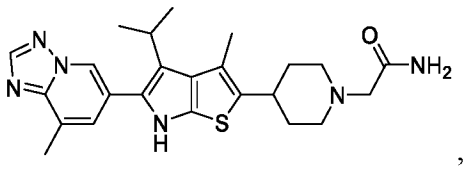
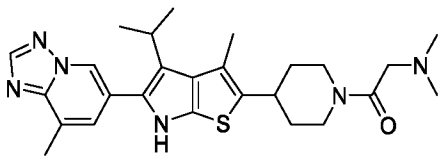
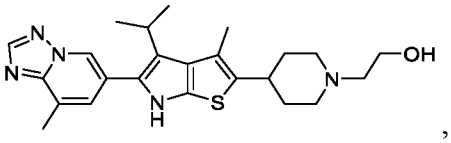



,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

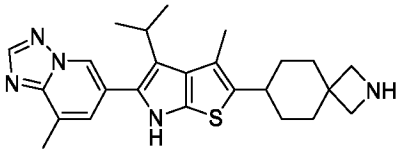
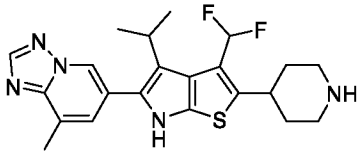
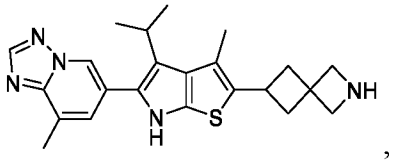
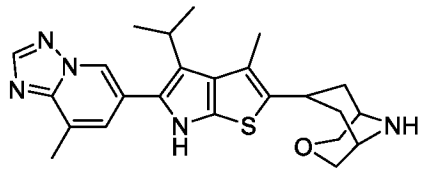
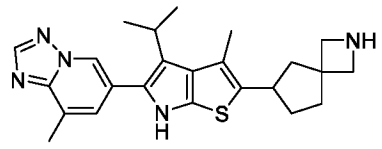
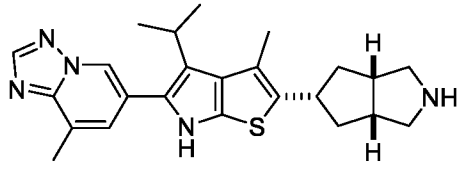
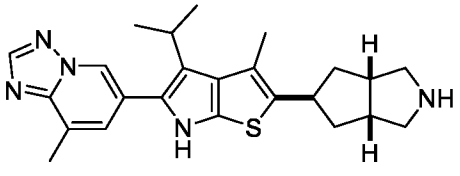
[0477] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

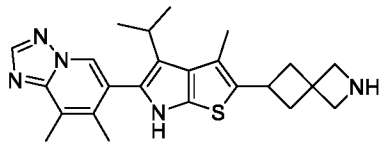
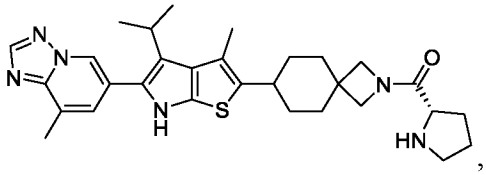
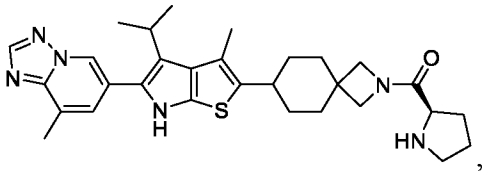
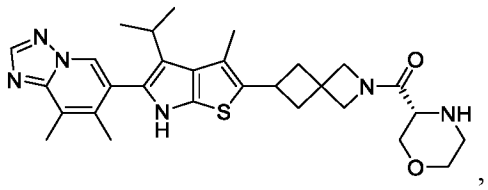
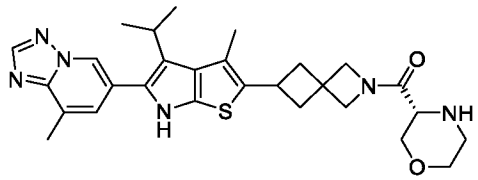
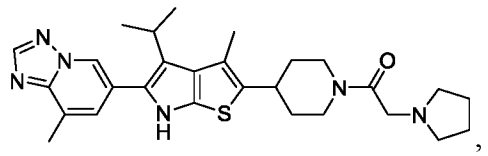
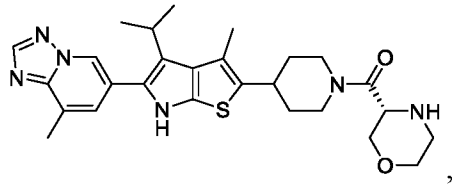
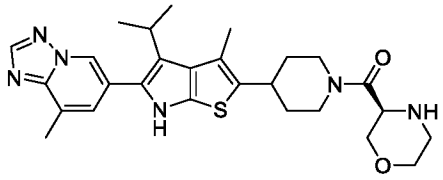
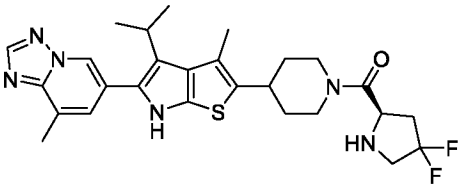
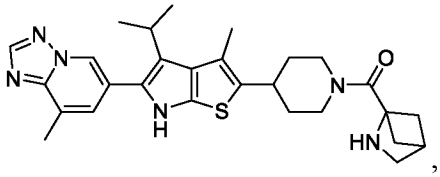
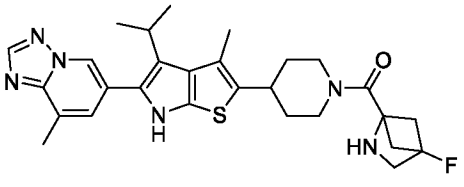
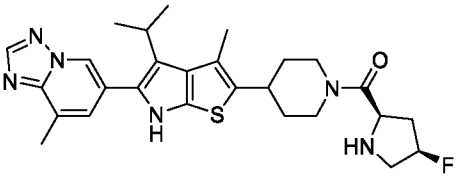
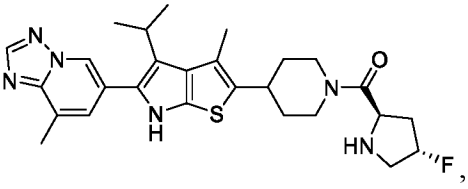
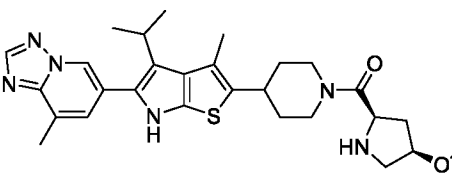
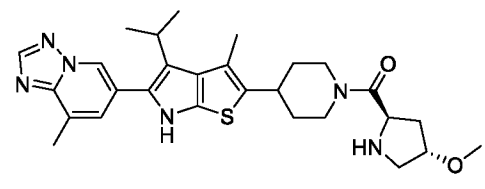
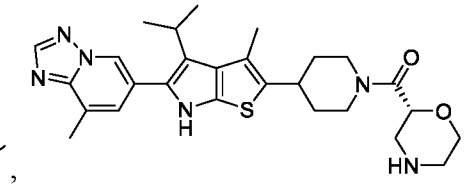
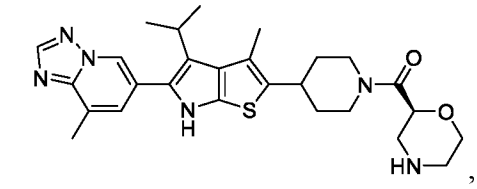
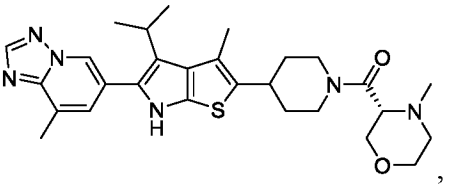

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

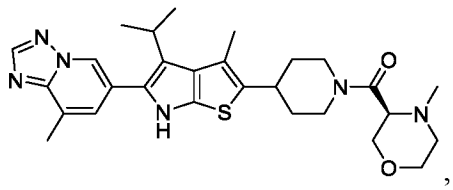
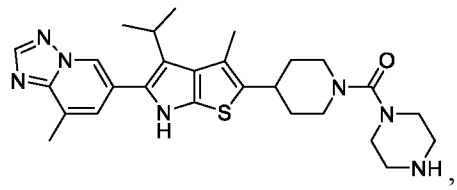
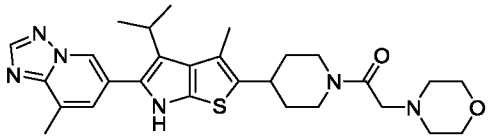
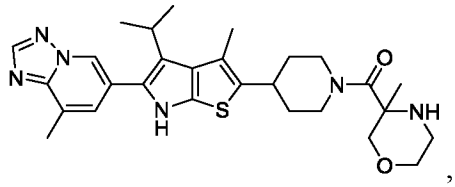
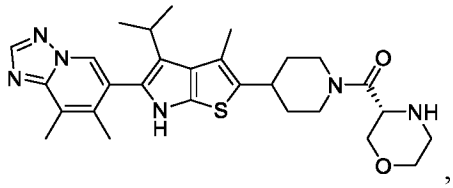
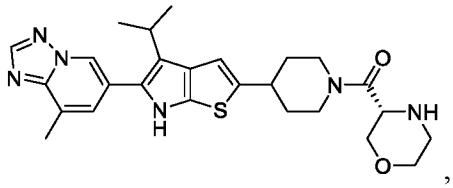
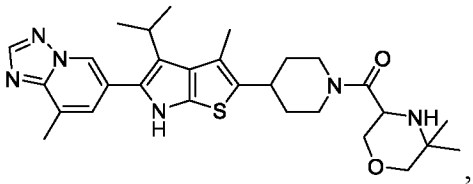
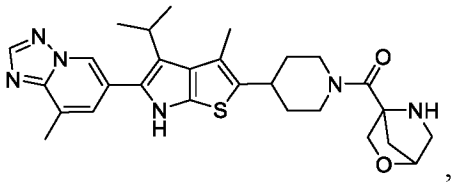
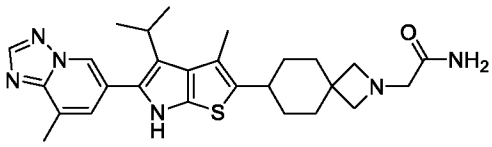
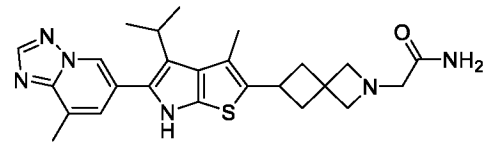
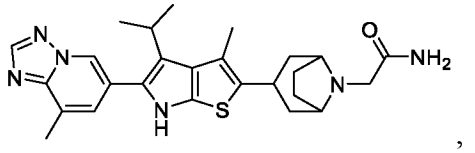
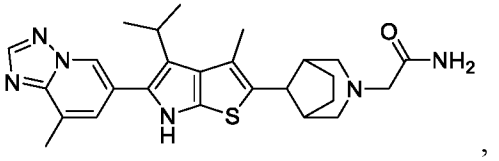
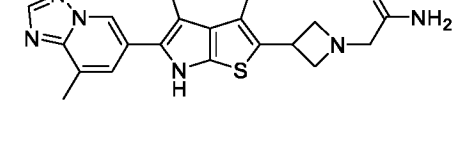
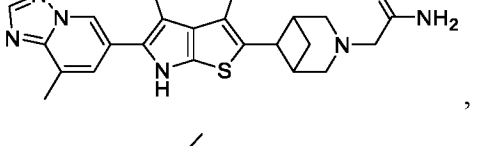
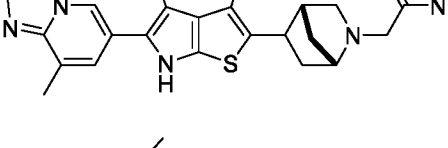
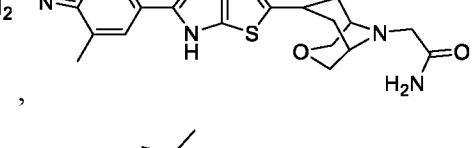
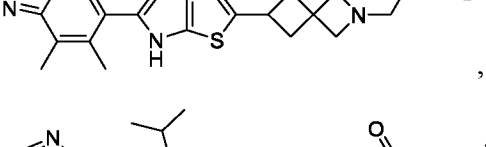
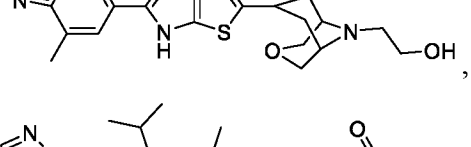
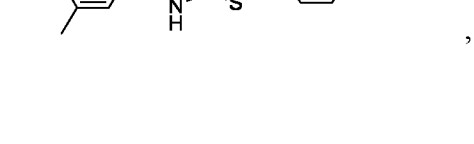
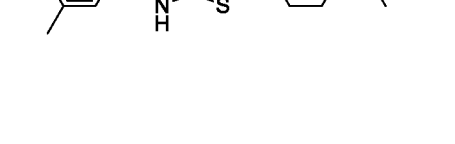
[0478] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

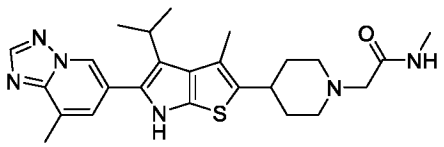
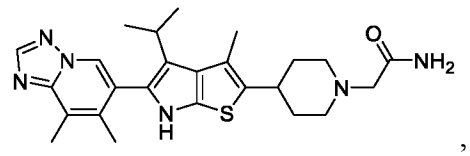
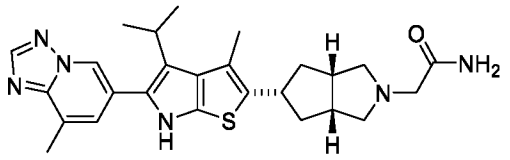
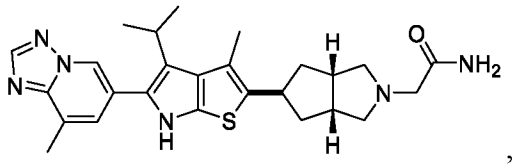
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

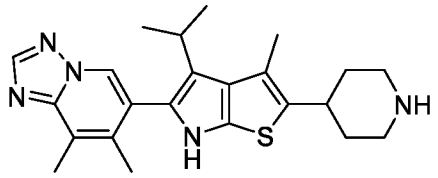
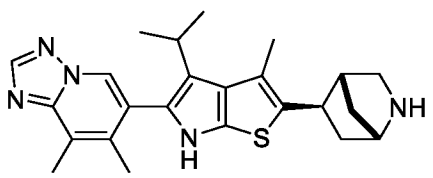
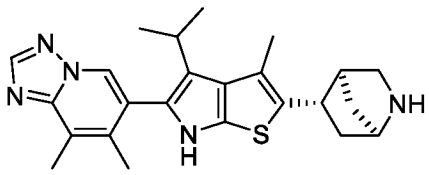
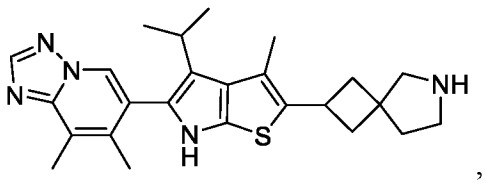
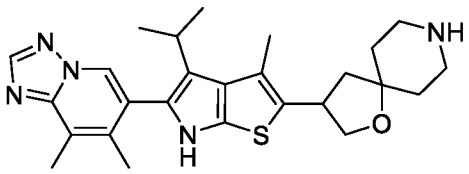
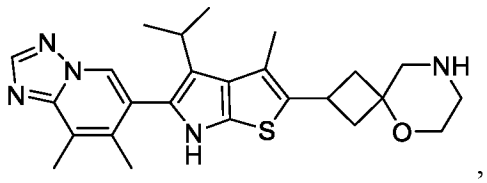
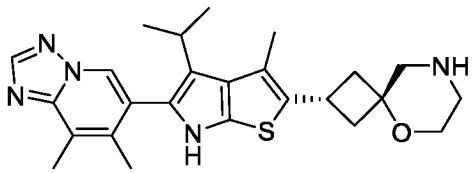
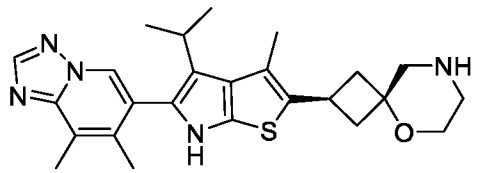
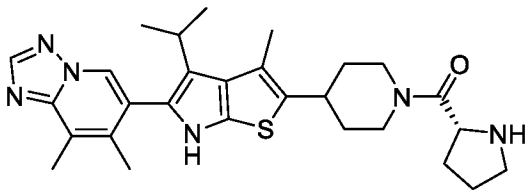
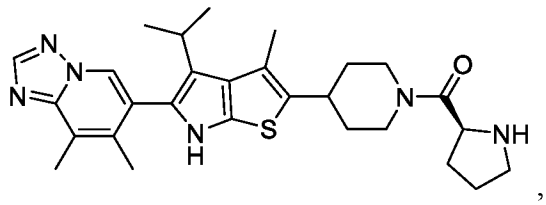
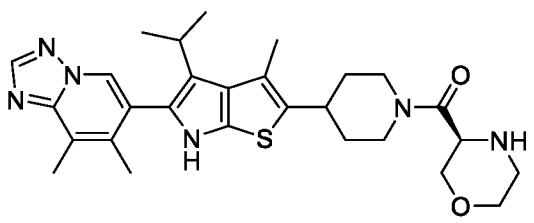
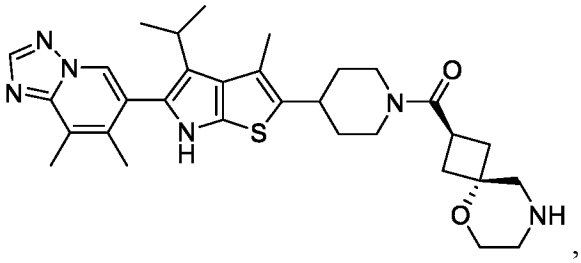
,

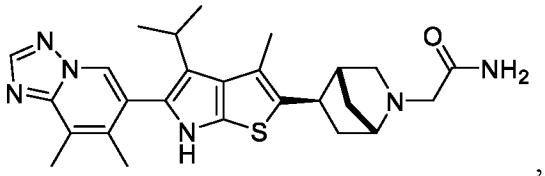
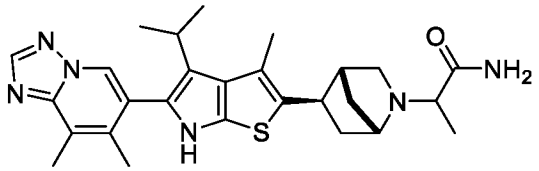
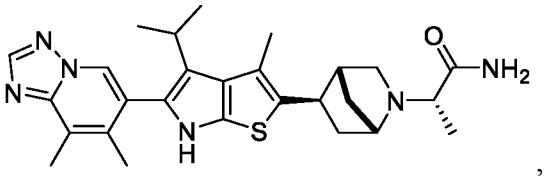
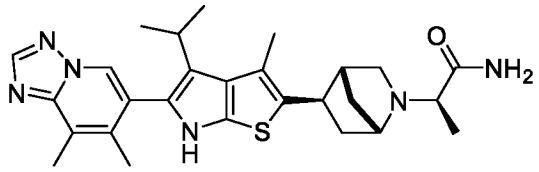
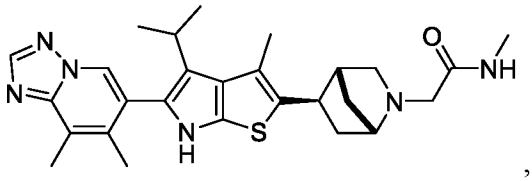
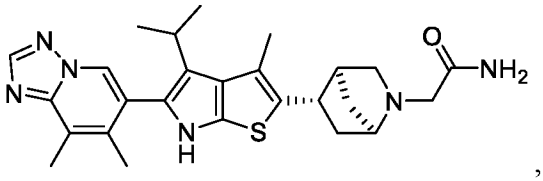
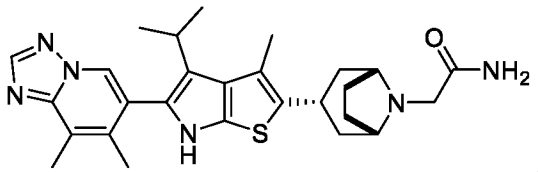
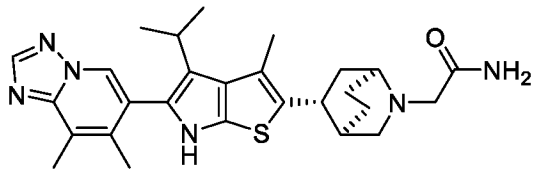
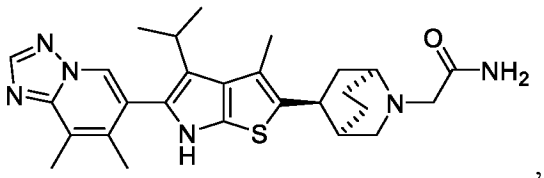
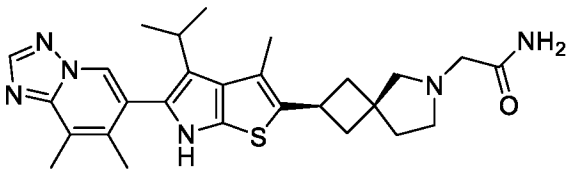
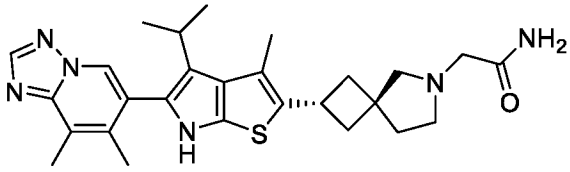
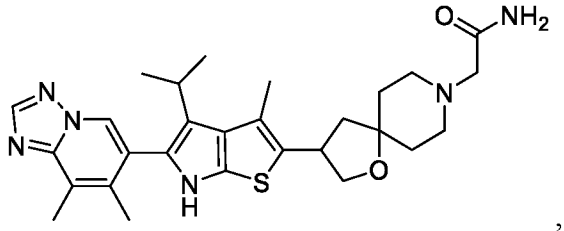
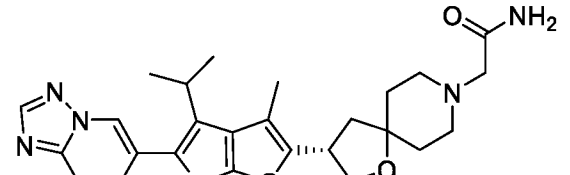
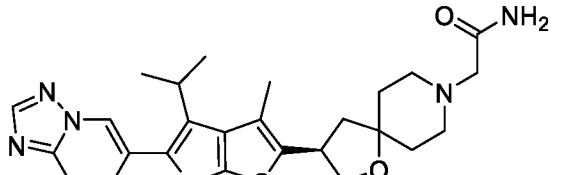
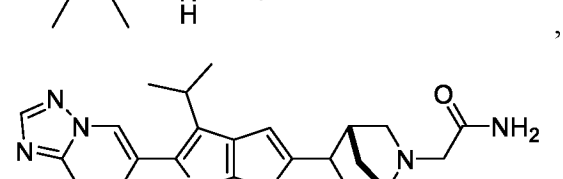
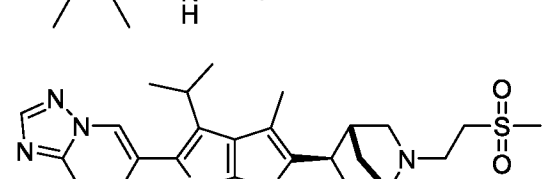
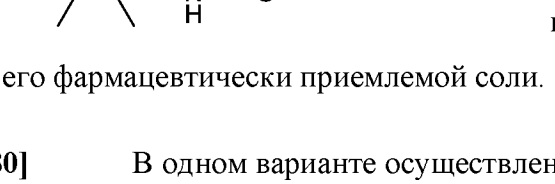
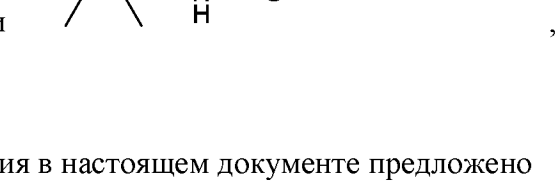
,


,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

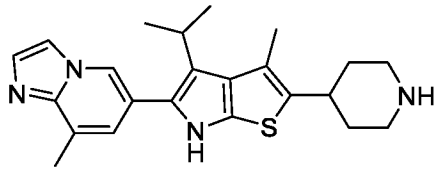
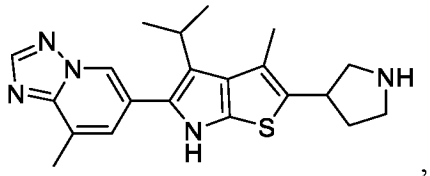
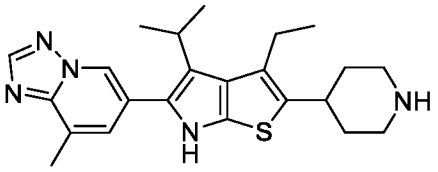
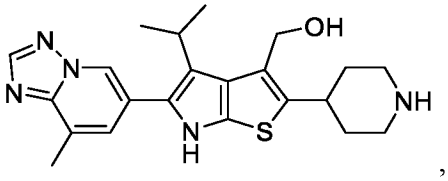
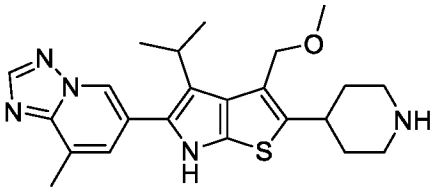
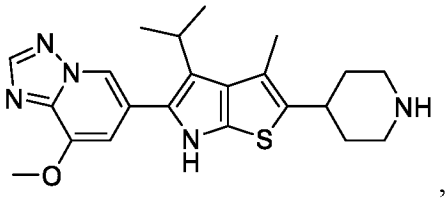
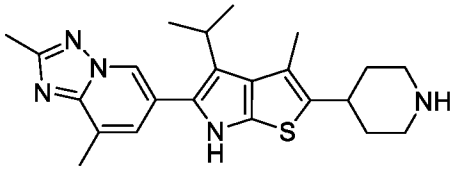
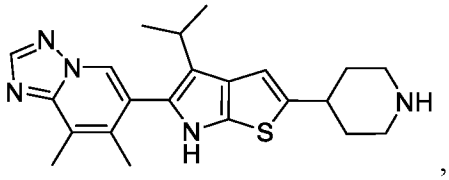
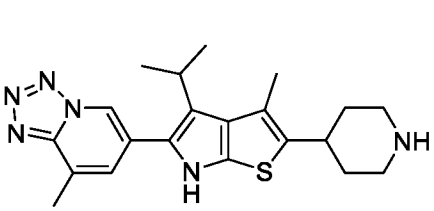
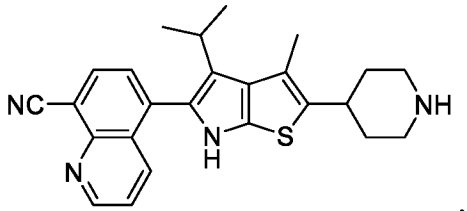
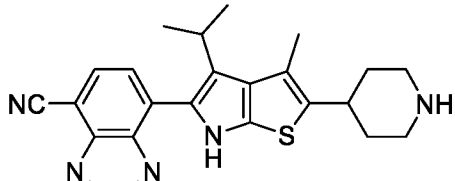
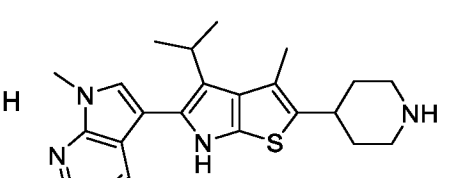
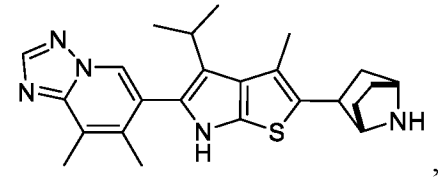
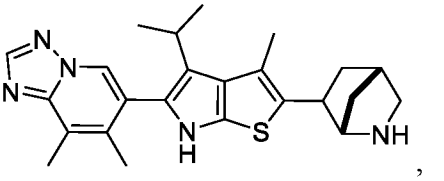
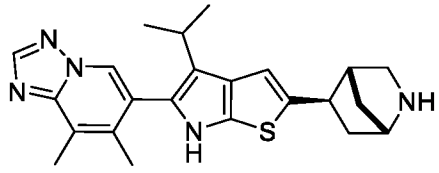
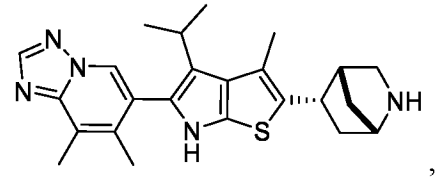
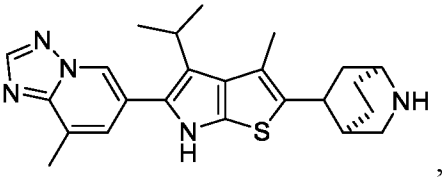
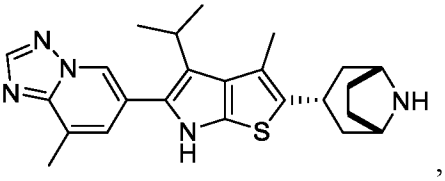
[0479] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

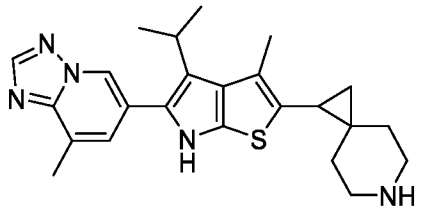
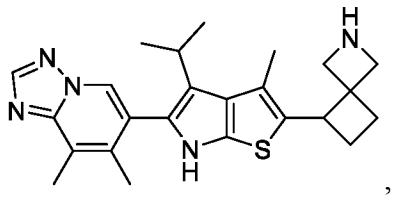
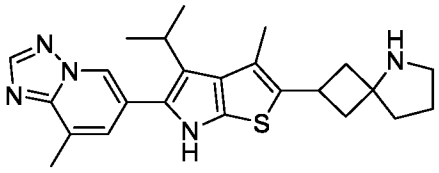
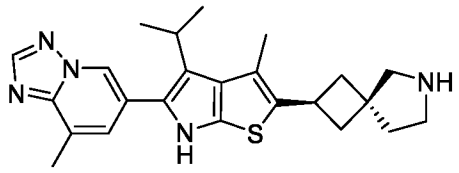
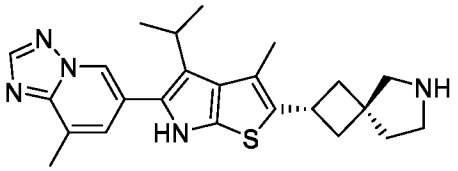
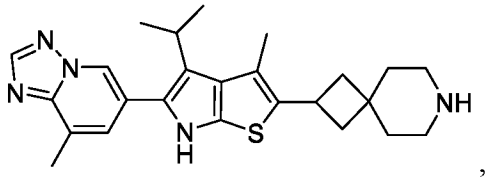
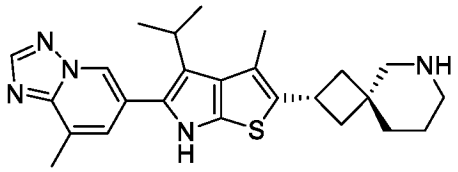
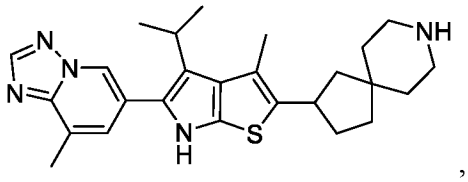
или его фармацевтически приемлемой соли.

[0480] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

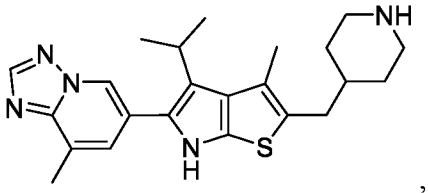
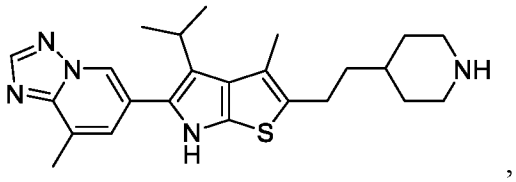
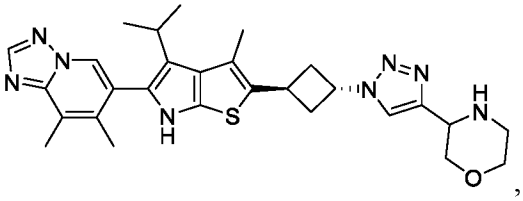
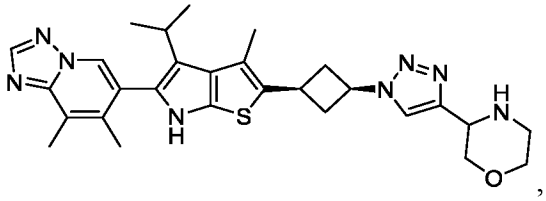
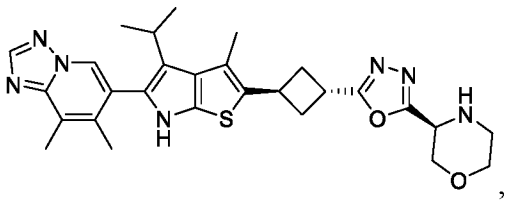
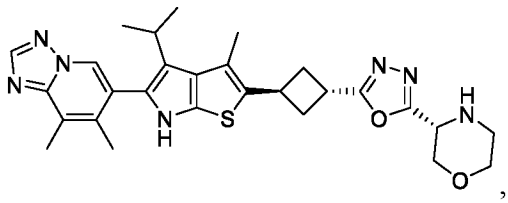
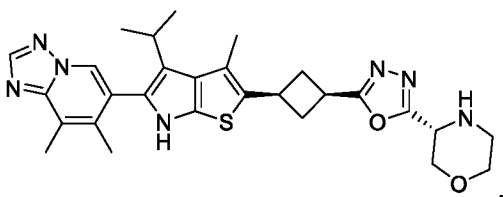
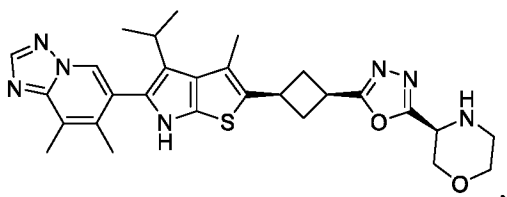
,

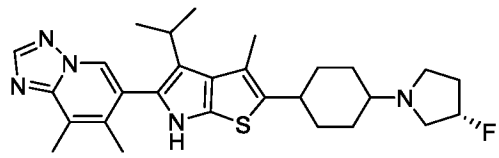
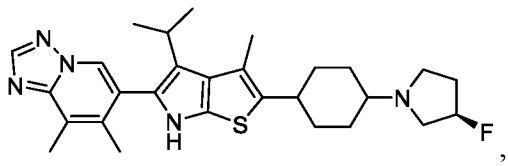
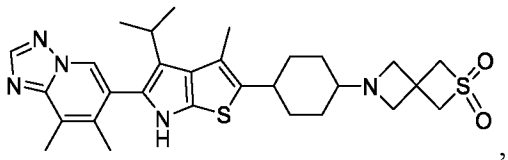
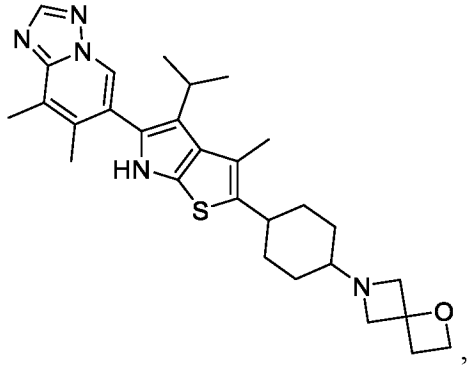
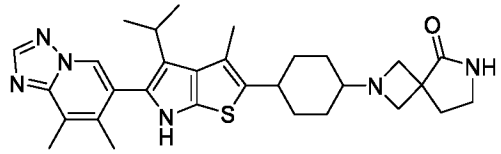
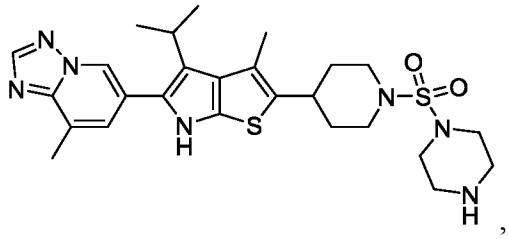
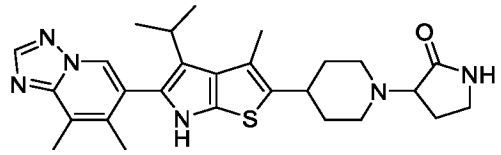
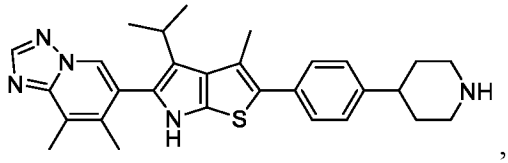
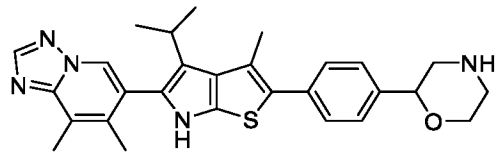
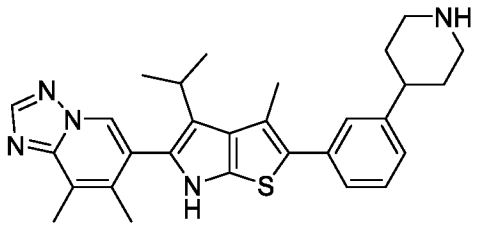
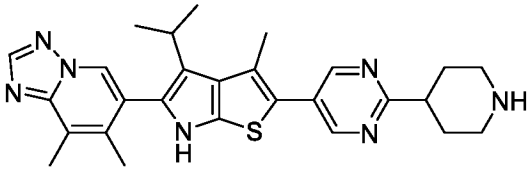
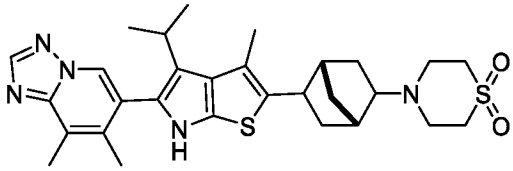
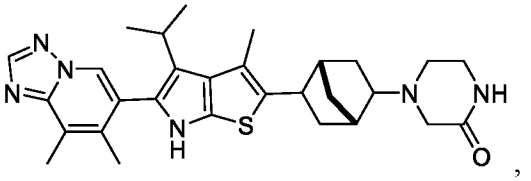
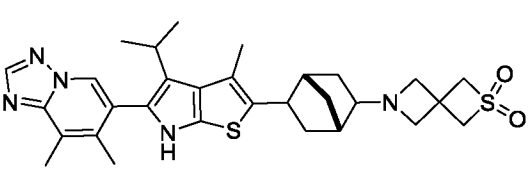
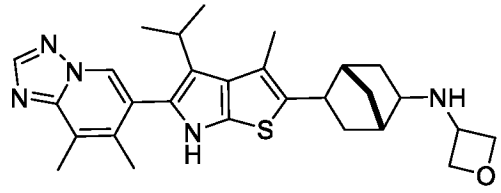
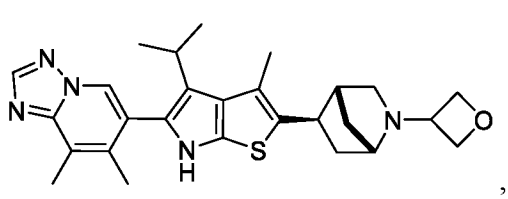
,


,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

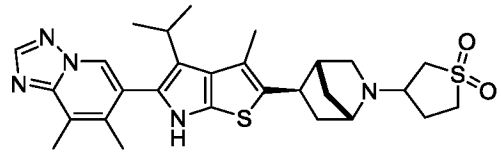
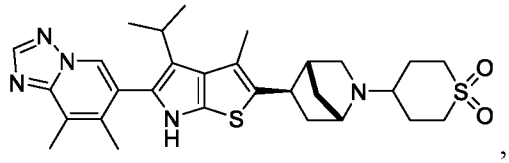
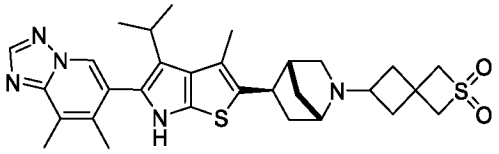
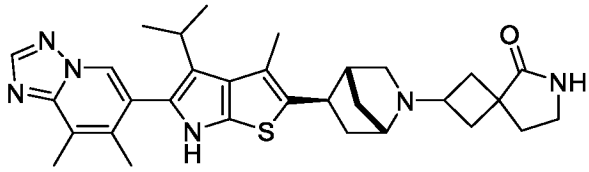
[0481] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

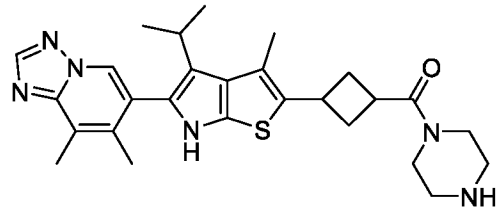
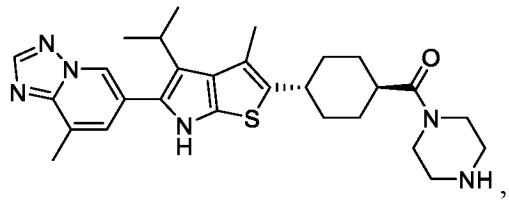
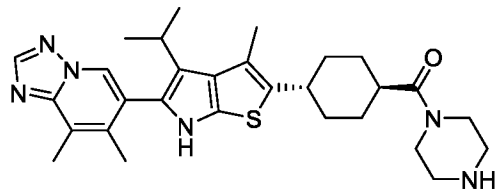
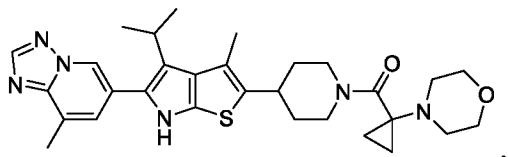
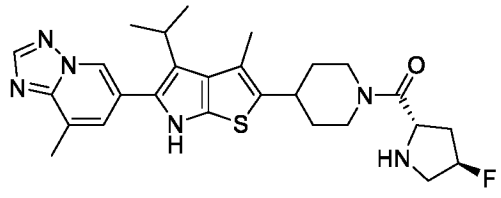
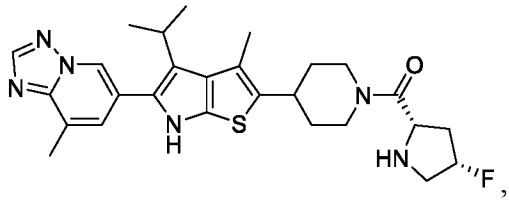
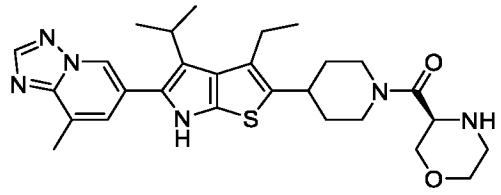
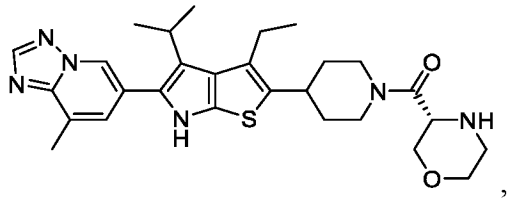
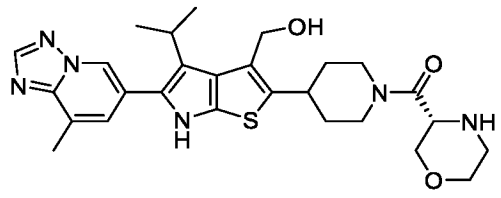
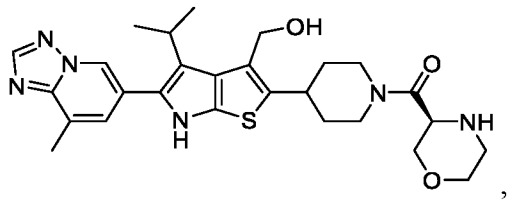
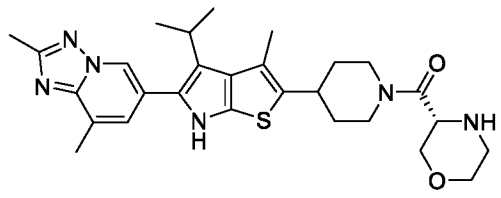
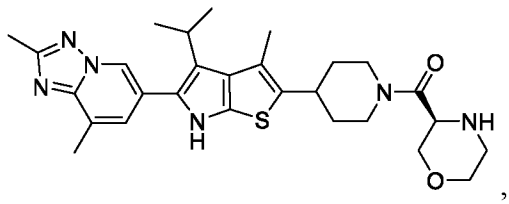
,

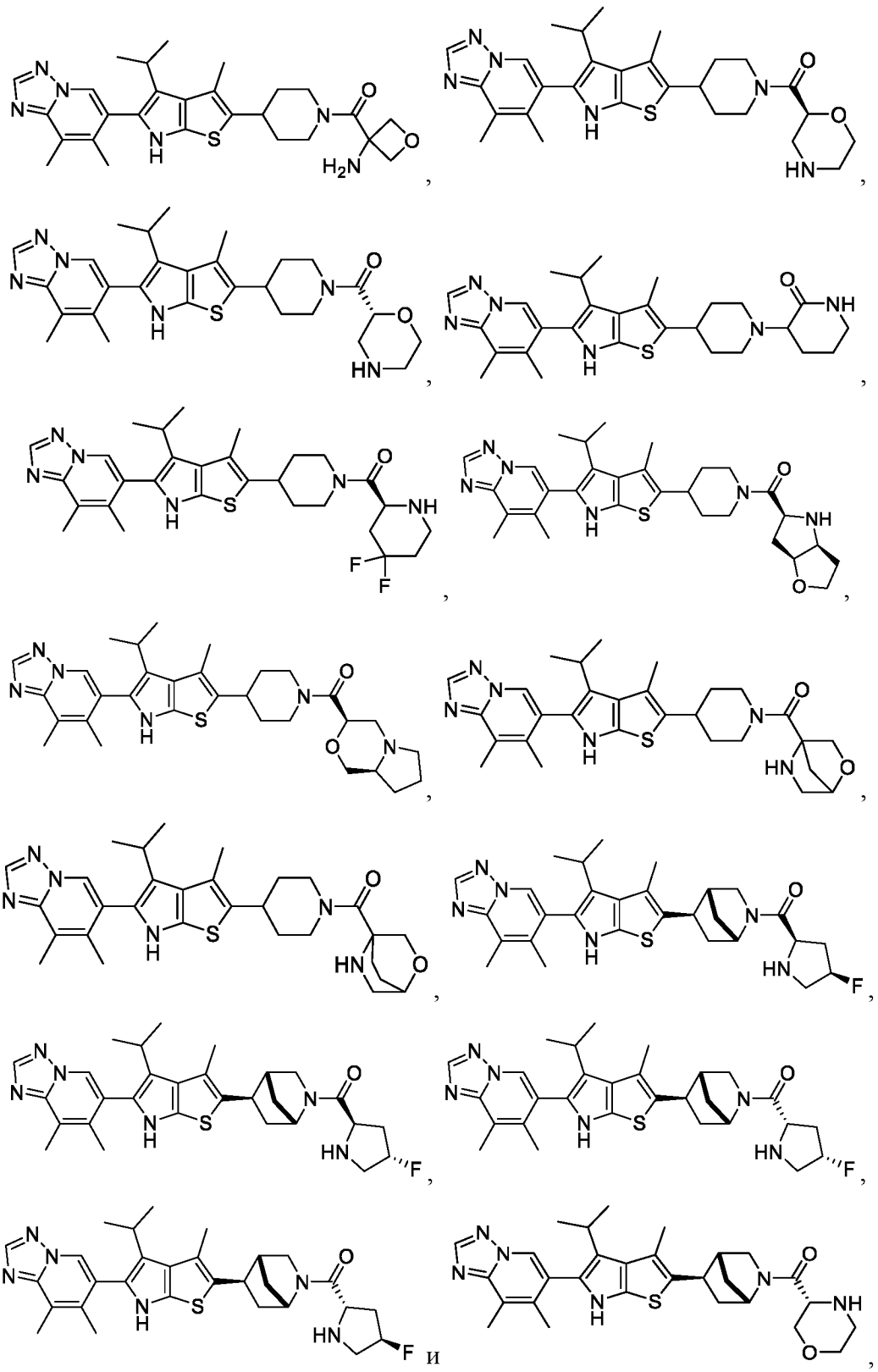
,


,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

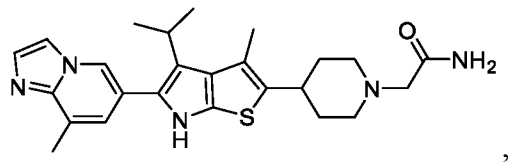
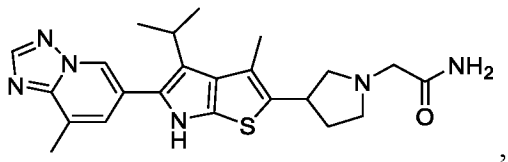
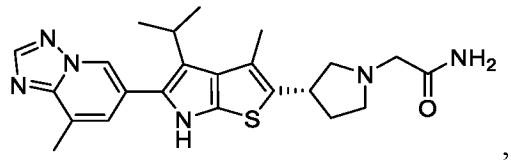
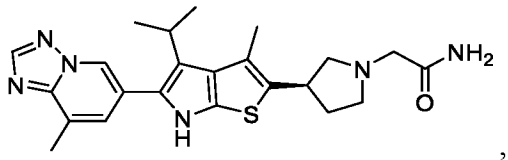
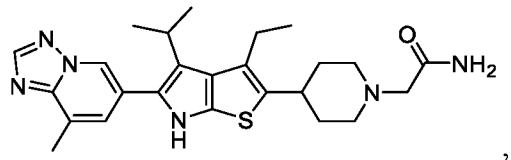
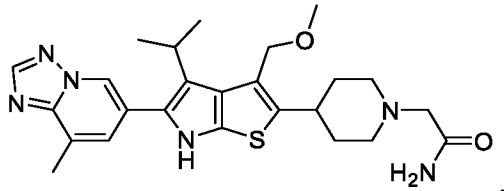
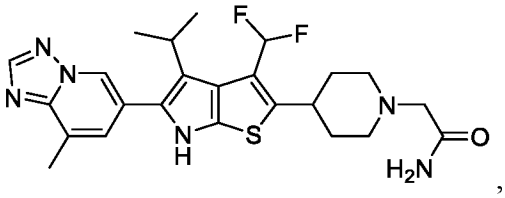
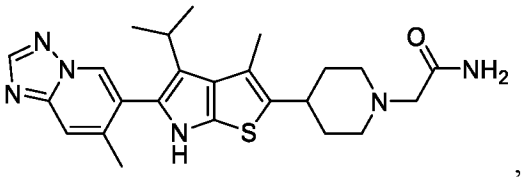
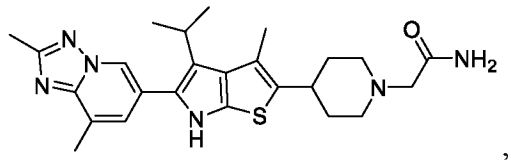
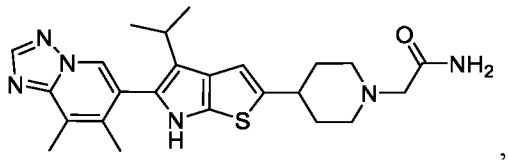
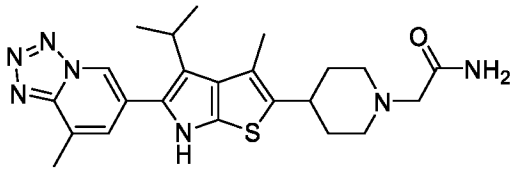
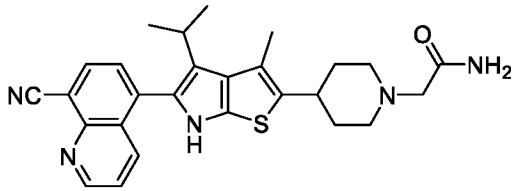
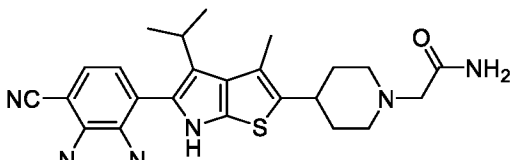
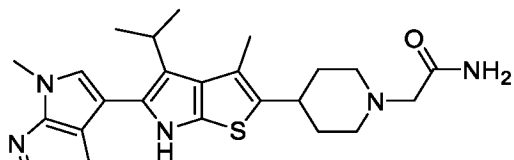
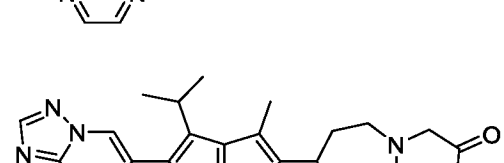
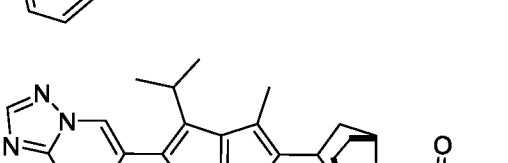
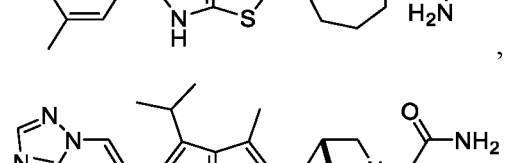
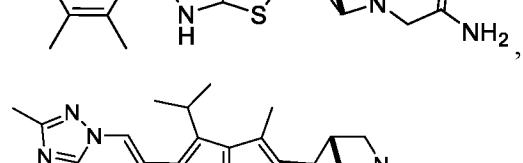
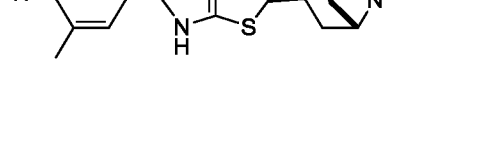
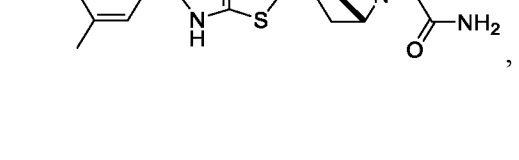
[0482] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

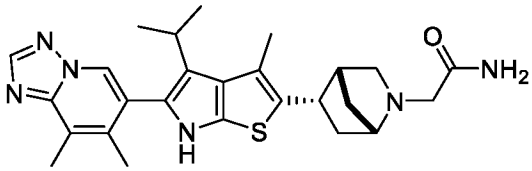
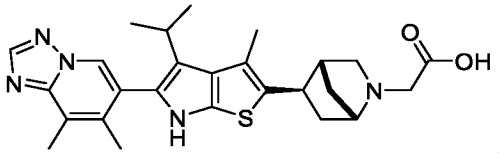
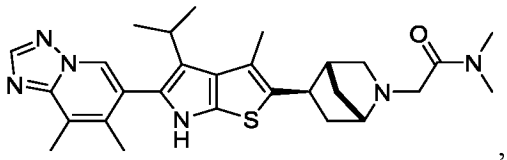
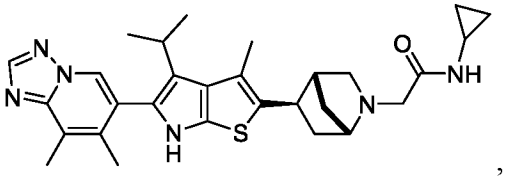
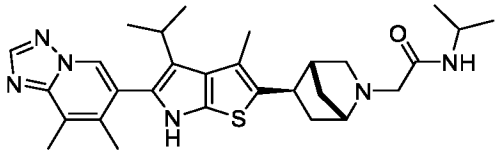
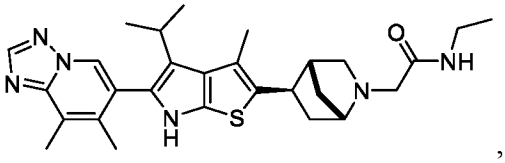
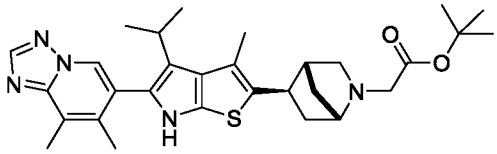
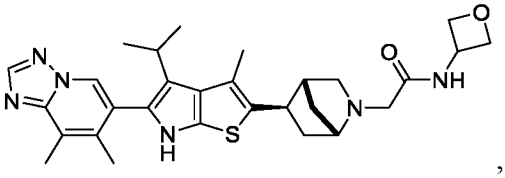
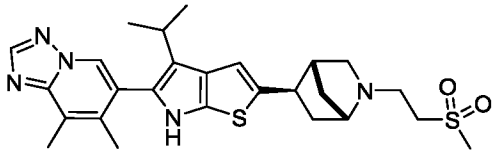
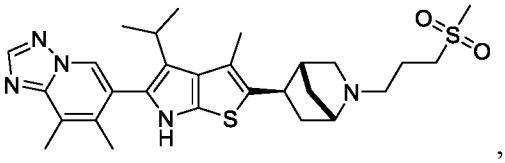
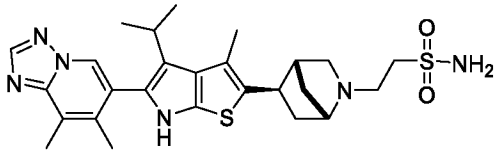
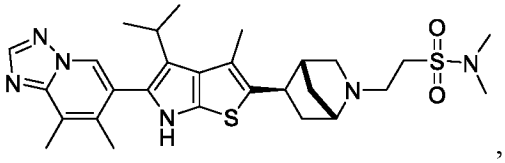
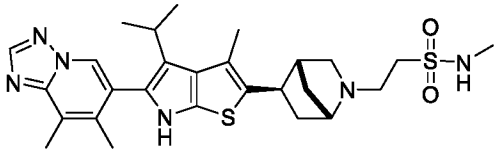
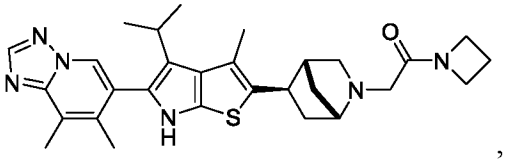
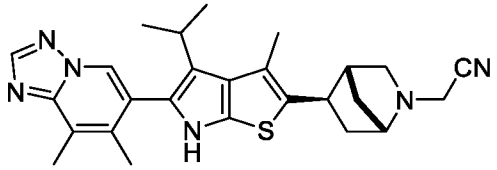
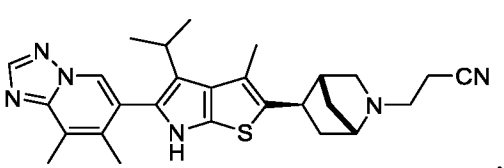
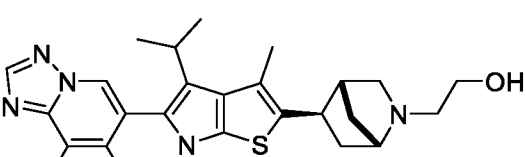
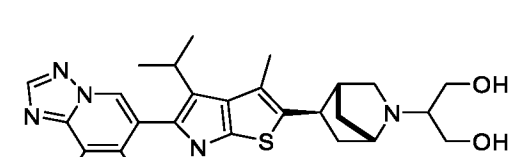

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



или его фармацевтически приемлемой соли.

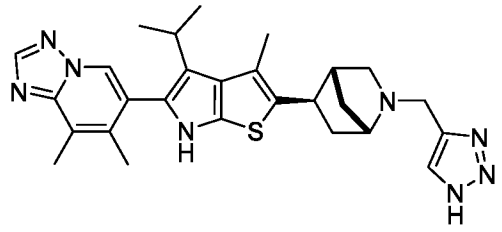
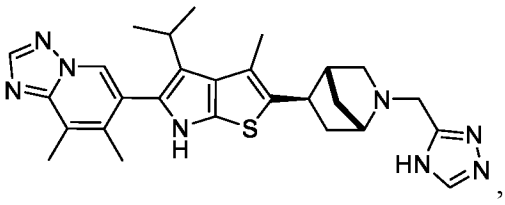
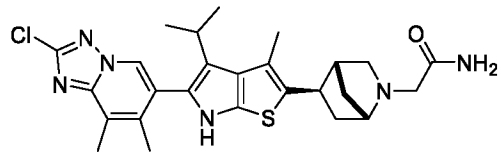
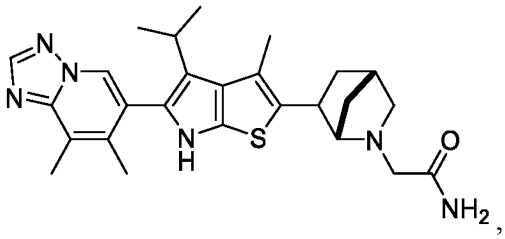
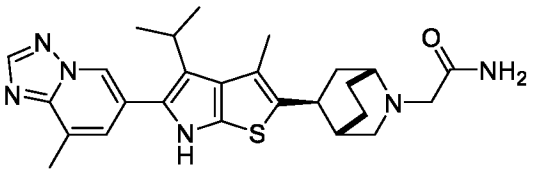
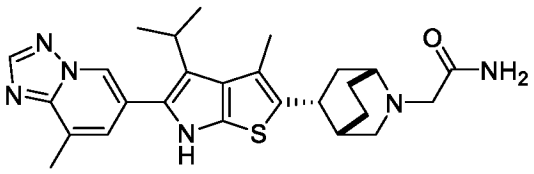
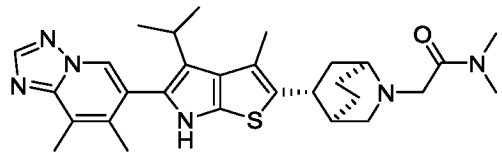
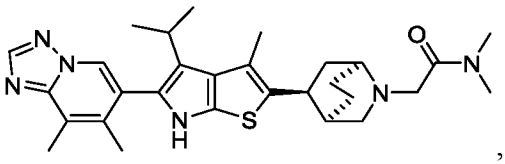
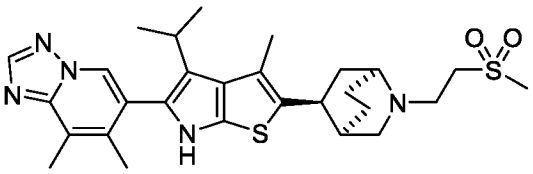
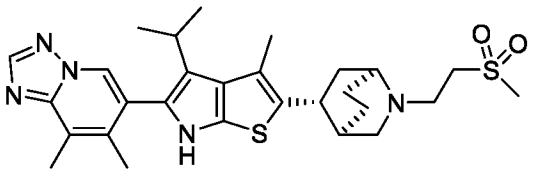
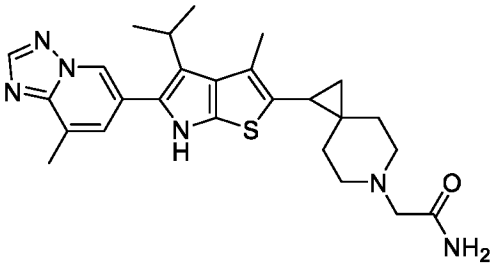
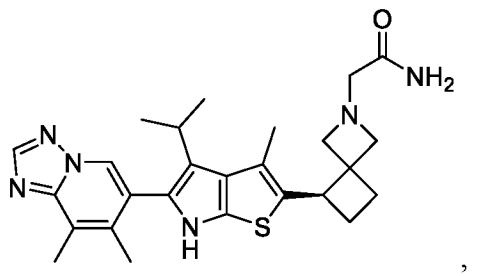
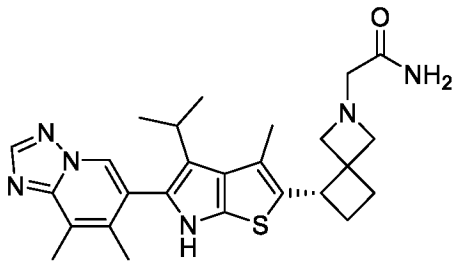
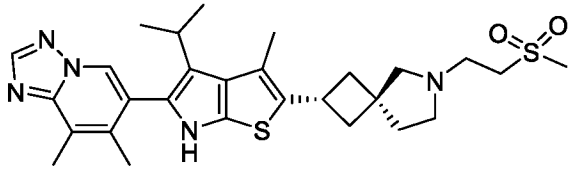
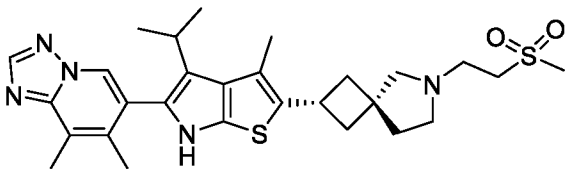
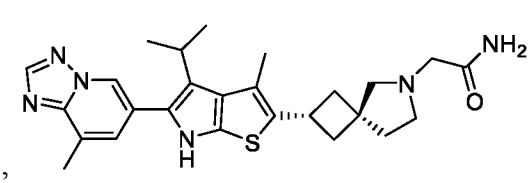
[0483] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

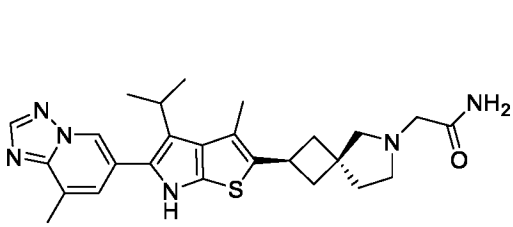
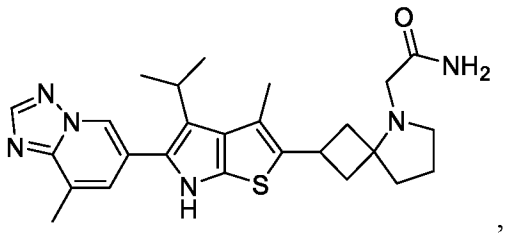
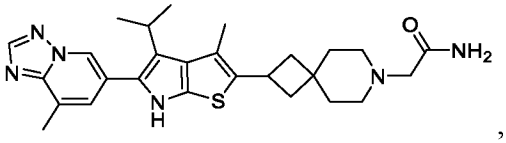
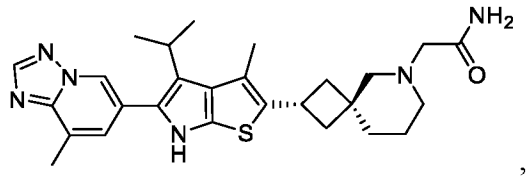
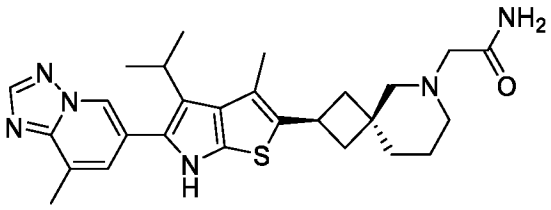
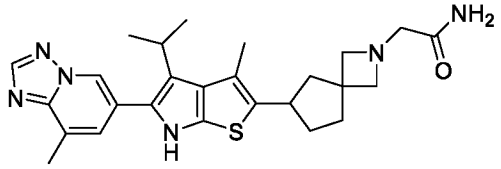
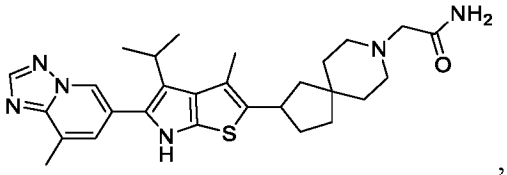
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

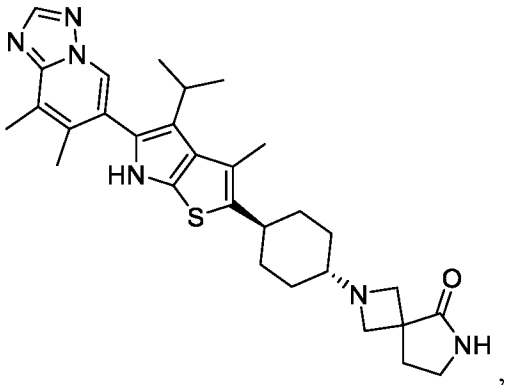
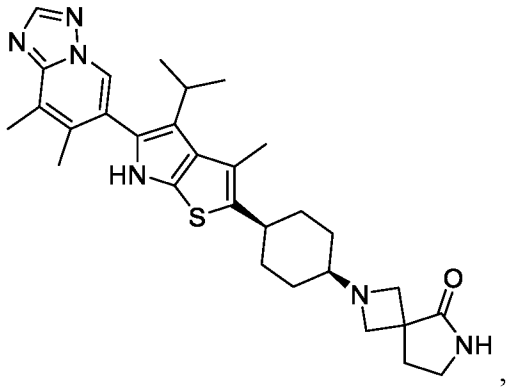
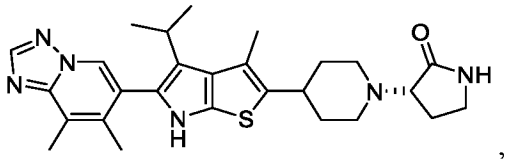
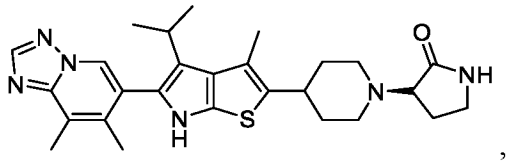
,

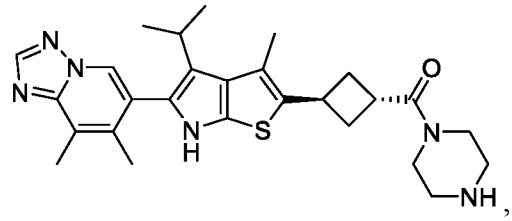
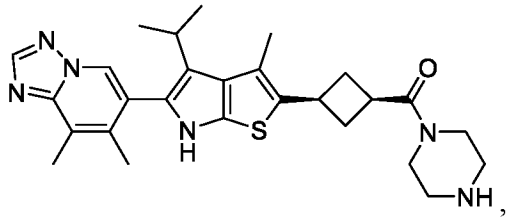
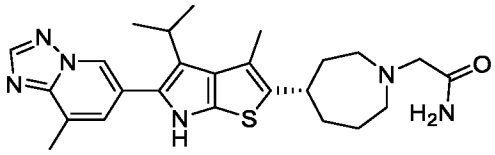
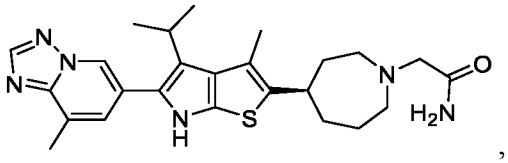
,


,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

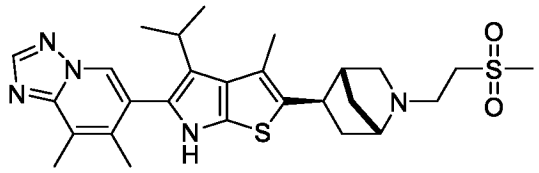
[0484] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,


,

,

и

,

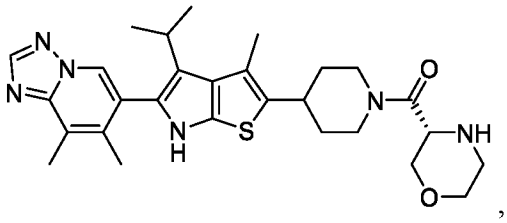
или его фармацевтически приемлемой соли.

[0485] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:


,

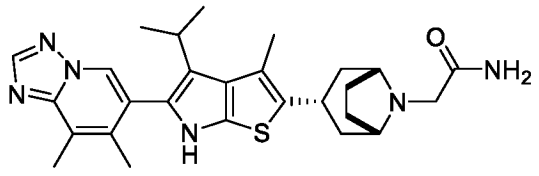
или его фармацевтически приемлемой соли.

[0486] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:


,

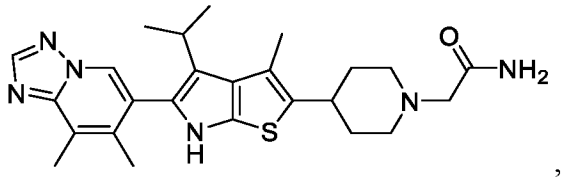
или его фармацевтически приемлемой соли.

[0487] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:


,

или его фармацевтически приемлемой соли.

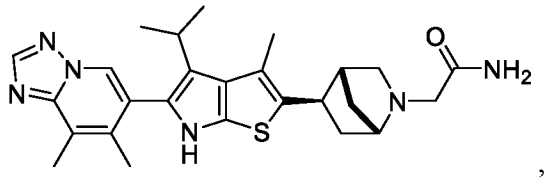
[0488] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемой соли.

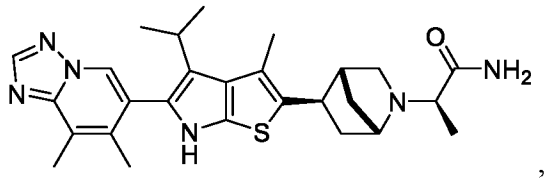
[0489] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемой соли.

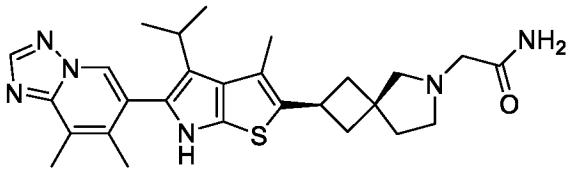
[0490] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемой соли.

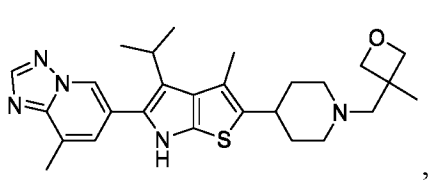
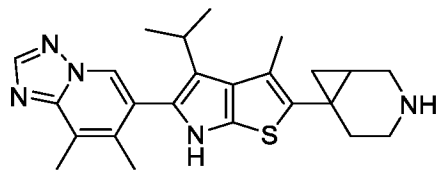
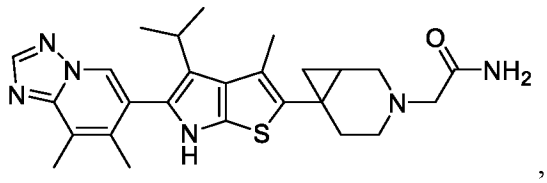
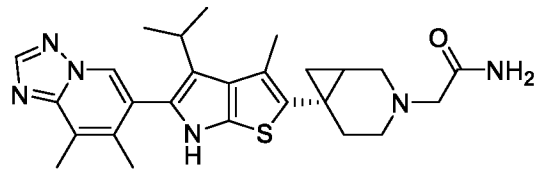
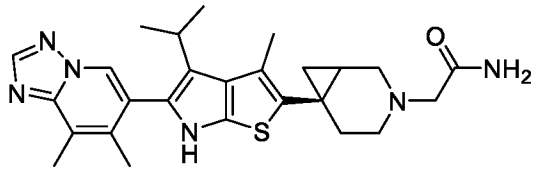
[0491] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой:



,

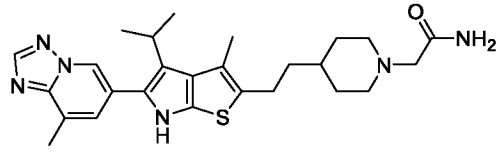
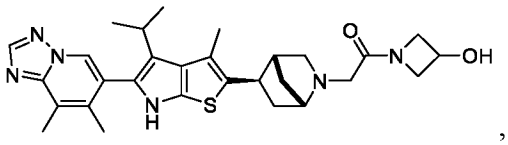
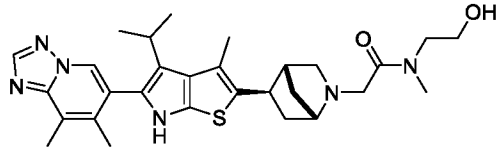
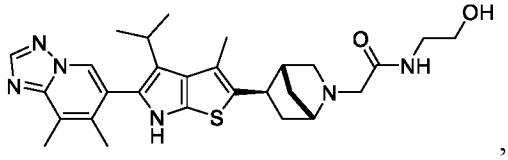
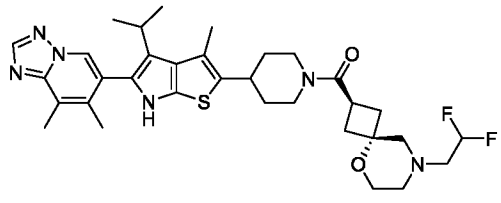
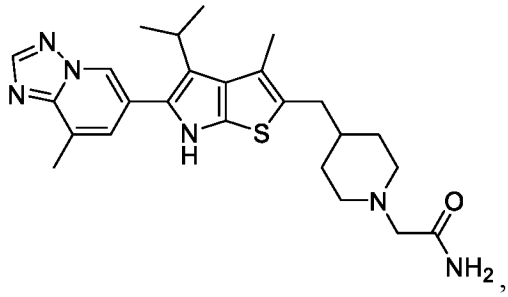
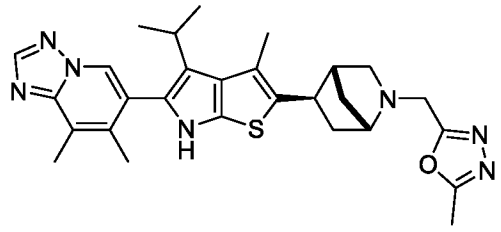
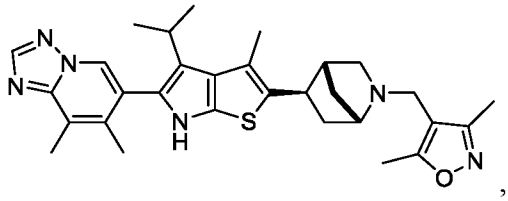
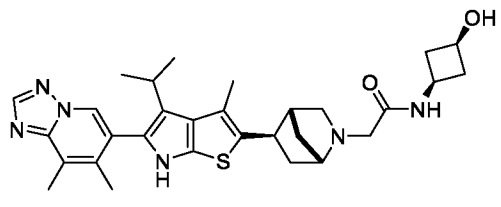
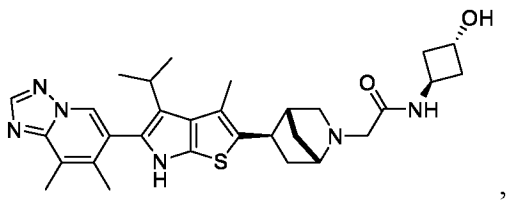
или его фармацевтически приемлемой соли.

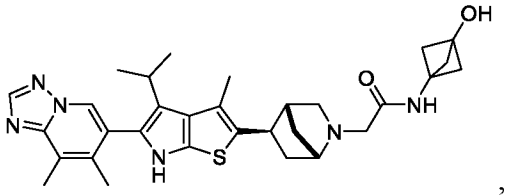
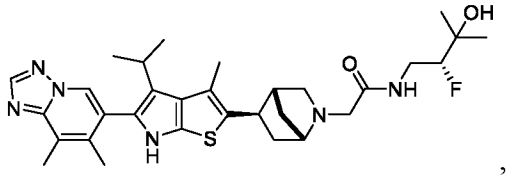
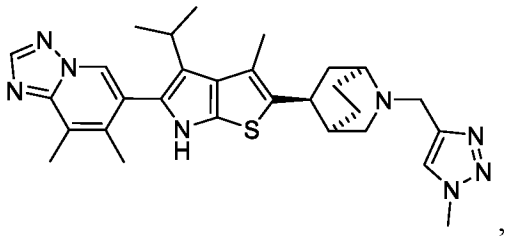
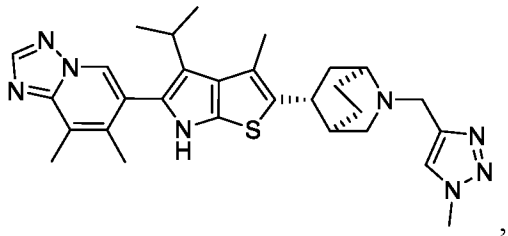
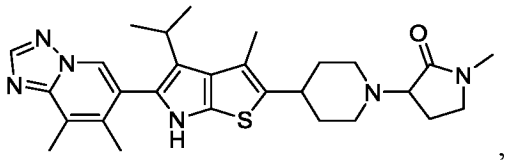
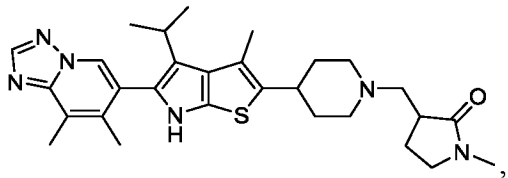
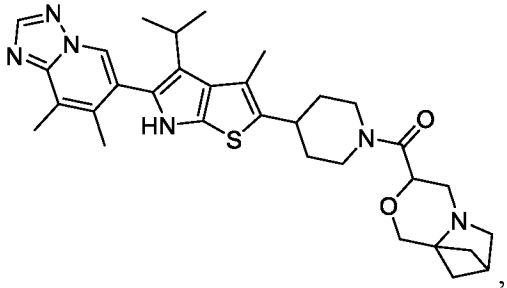
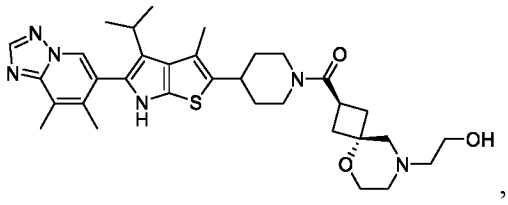
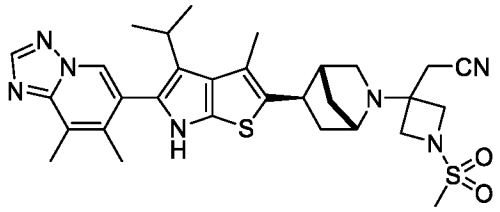
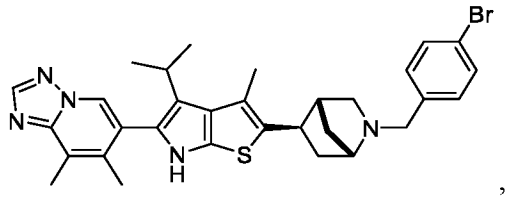
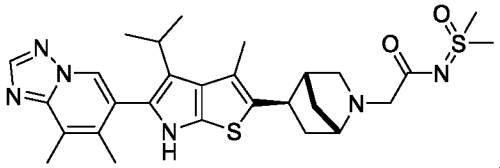
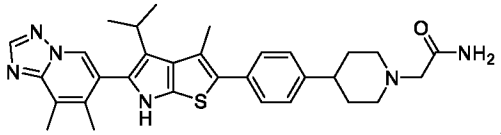
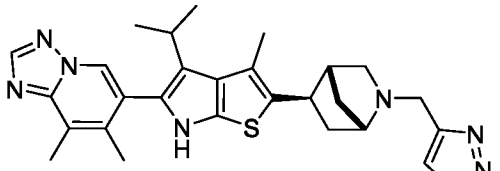
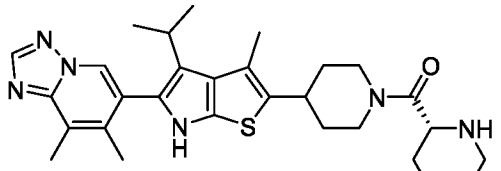
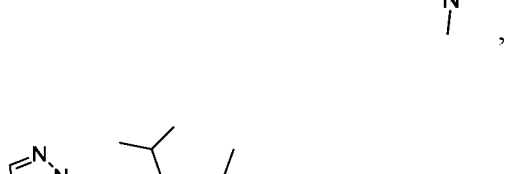
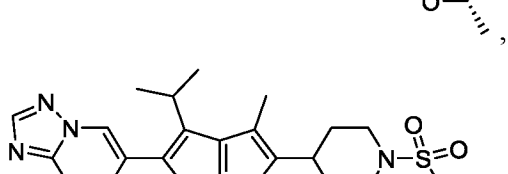
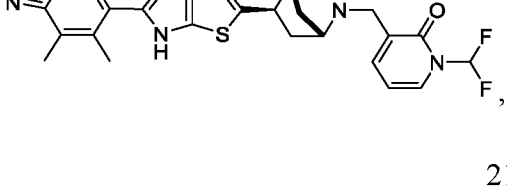
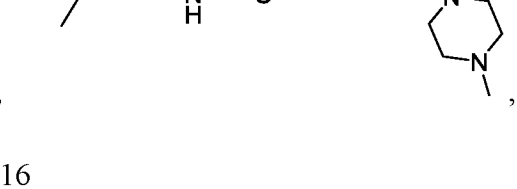
[0492] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

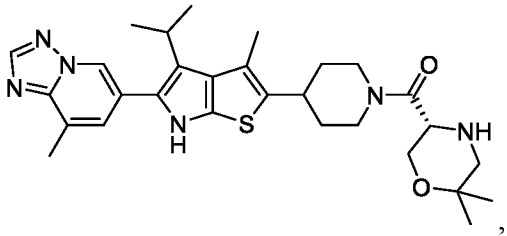
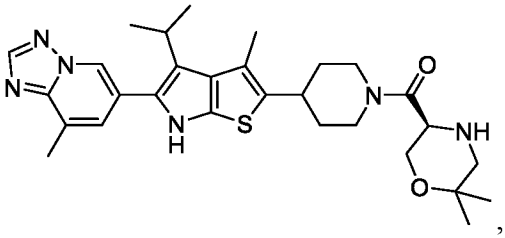
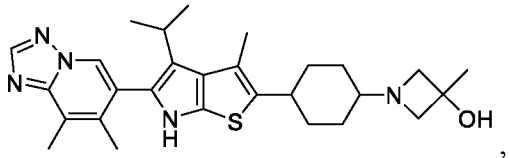
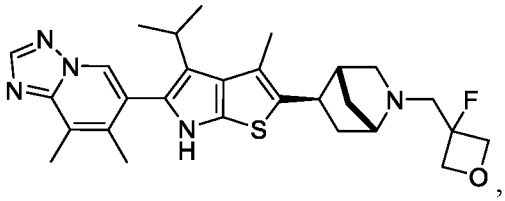
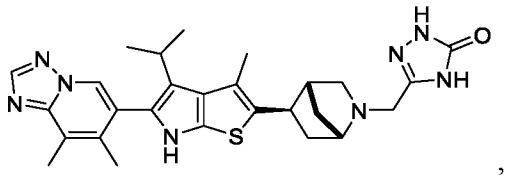
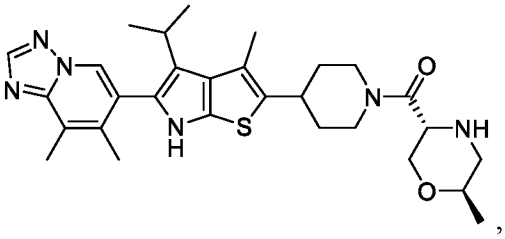
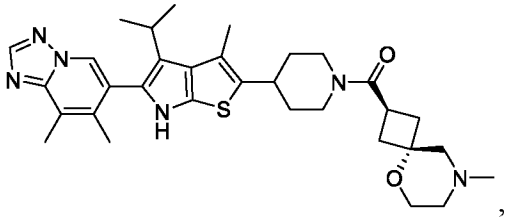
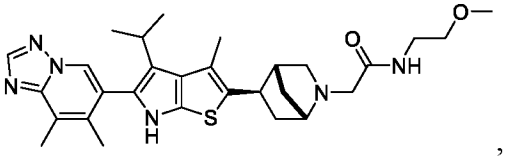
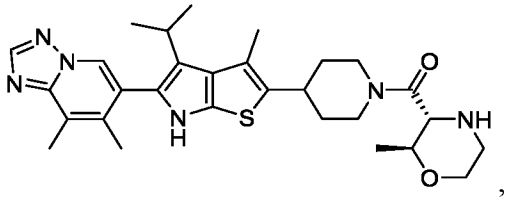
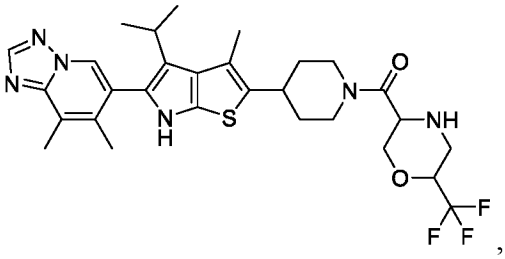
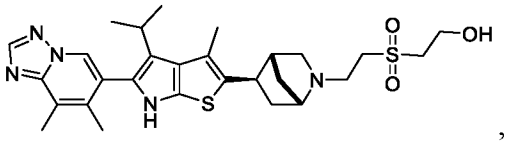
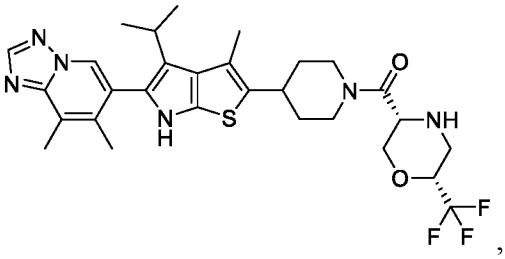
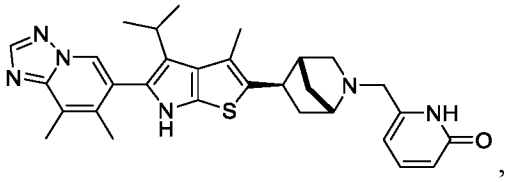
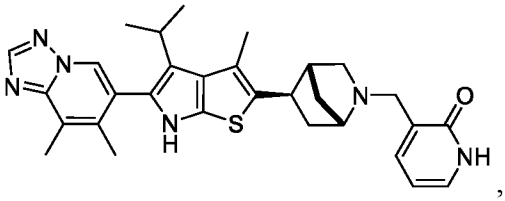

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0493] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

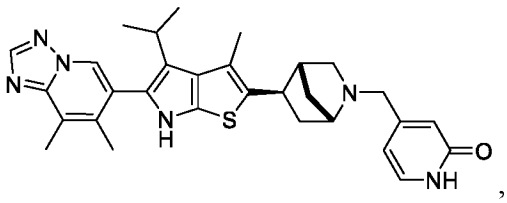
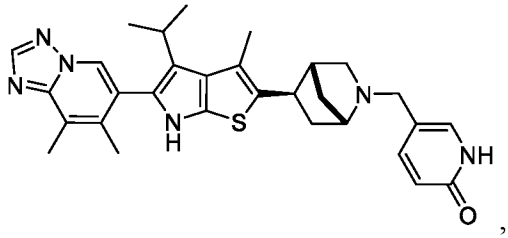
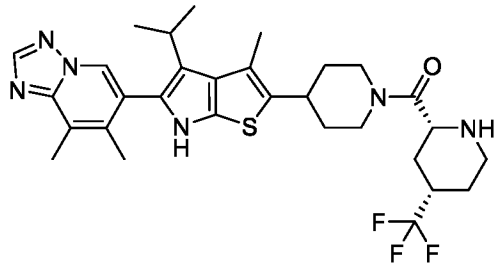
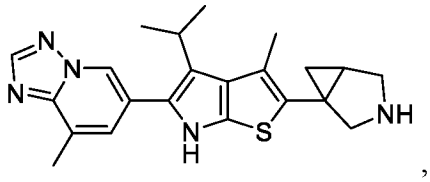
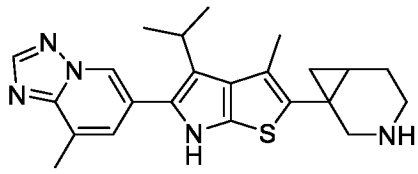
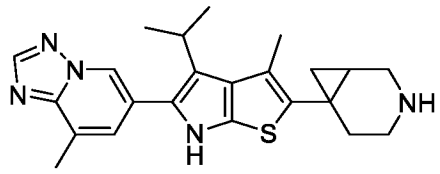
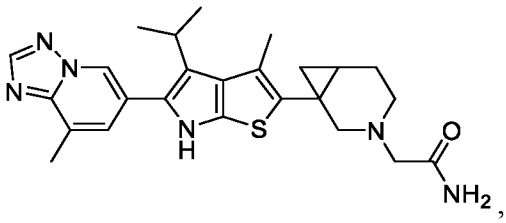
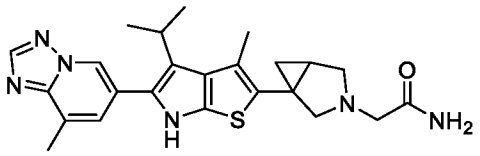
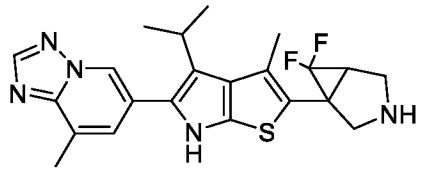
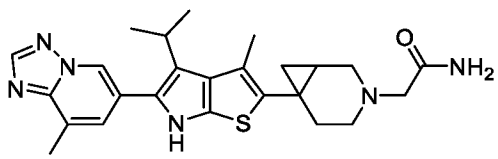
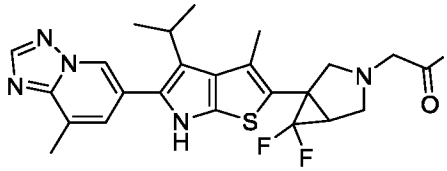
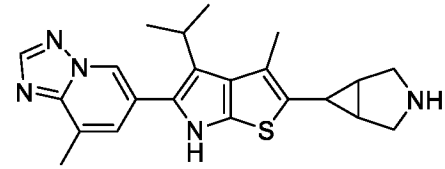
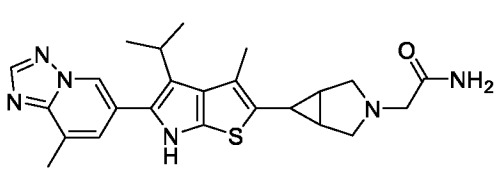
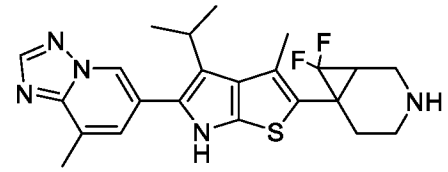
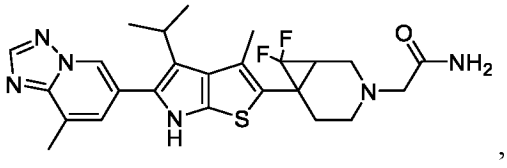
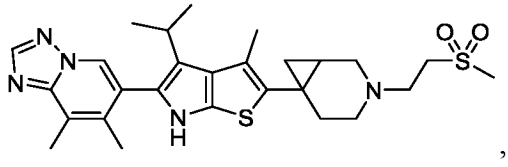

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

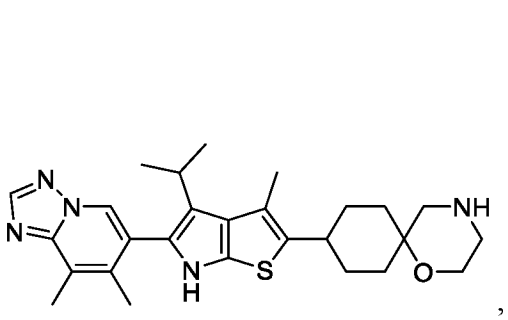
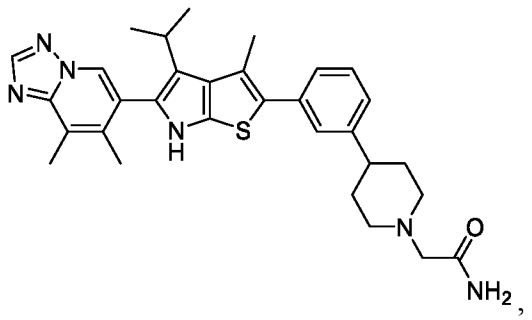
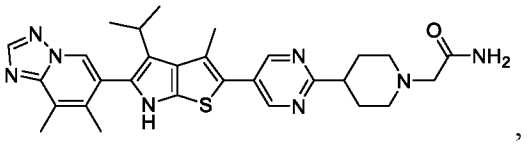
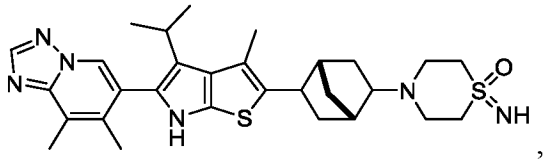
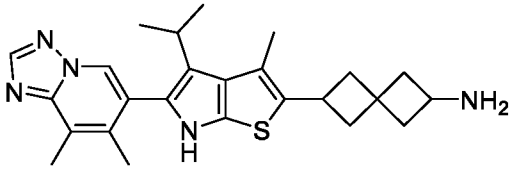
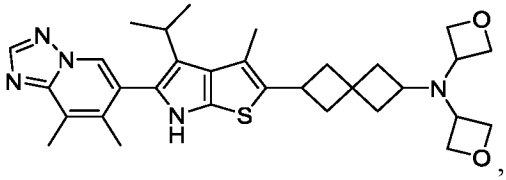
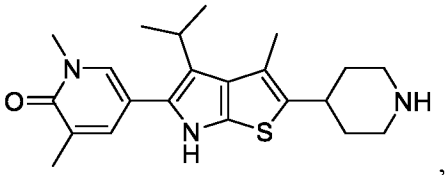
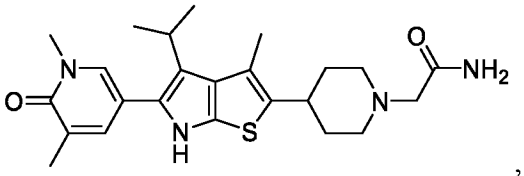
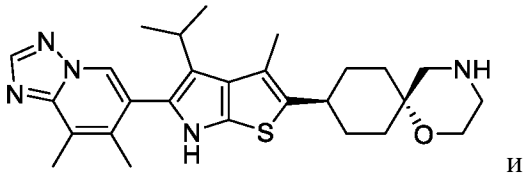
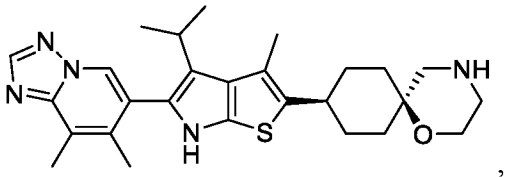

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемой соли.

III. Композиции и наборы

[0494] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, как правило, вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, адъювантов и эксципиентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой единственный активный ингредиент или один из активных ингредиентов фармацевтических композиций. Приемлемые фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать в себя, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические

растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0495] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0496] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат один или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0497] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств включают в себя противомалярийное средство. В некоторых вариантах осуществления противомалярийное средство выбрано из хлорохина и гидроксихлорохина или их фармацевтически приемлемой соли.

[0498] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств включают в себя средства, которые являются терапевтическими при воспалительном состоянии. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059,

обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256, NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, BMS-986256, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, церимода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, цитрата тофацитиниба, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI-O-703, ланрапленибa (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, последующего биологического препарата интерлейкина-2, интерлейкина-2 Anteluke, интерлейкина рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, олабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK-SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB-SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола и AMG-592, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ, или любых их комбинаций.

[0499] Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтические композиции можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

[0500] Один способ введения является парентеральным, например, введение путем инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие

среды. В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят путем подкожной инъекции.

[0501] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут иметь форму стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эту суспензию можно приготовить согласно известному уровню техники с использованием приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты в настоящем документе. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, или они могут быть получены в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0502] В некоторых вариантах осуществления стерильный препарат для инъекций, описанный в настоящем документе, также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций, полученную из восстановленного лиофилизированного порошка в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0503] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные

стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой микросуспензию. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой наносуспензию.

[0504] В некоторых вариантах осуществления составы, приемлемые для парентерального введения (например, внутримышечного (в/м) и подкожного (п/к) введения), будут содержать один или более эксципиентов. Эксципиенты должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и физиологически безвредны для реципиента. Примеры приемлемых эксципиентов хорошо известны специалисту в области парентеральных составов и указаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), издание 6, 2009. Примеры солюбилизирующих эксципиентов в парентеральном составе (например, препарате для п/к или в/м введения) включают в себя, помимо прочего, полисорбаты (такие как полисорбат 20 или 80) и полоксамеры (такие как полоксамер 338, 188 или 207).

[0505] В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят с помощью имплантатов.

[0506] Пероральное введение может представлять собой другой путь введения соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей. Введение можно осуществлять с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, активный ингредиент (такой как соединение, предложенное в настоящем документе) обычно разбавляют эксципиентом и/или он заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

[0507] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу или любые их комбинации. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизирующие агенты; или любые их комбинации.

[0508] Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента (такого как соединение, предложенное в настоящем документе) после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы «полимерная матрица — лекарственное средство». Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С другим составом для применения в способах настоящего описания используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, предложенных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или доставки по мере необходимости.

[0509] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что

активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные лекарственные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0510] Таблетки или пилюли соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распадения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

[0511] Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

[0512] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены наборы, которые содержат соединение, предложенное в настоящем документе, (т. е. соединение формулы I или II) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер,

пролекарство или сольват, и приемлемую упаковку. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и этикетку и/или инструкции по применению соединений в лечении показаний, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0513] В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат одно или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

[0514] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены изделия, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь в приемлемом контейнере. В некоторых вариантах осуществления контейнер может представлять собой виалу, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

IV. Способы

[0515] Способы, предложенные в настоящем документе, могут быть применены к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. Термин *in vivo* означает «в живом субъекте», например в животном или человеке. В этом контексте способы, предложенные в настоящем документе, можно применять у субъекта терапевтически. Термин *ex vivo* означает «вне живого субъекта». Примеры популяций клеток *ex vivo* включают в себя клеточные культуры и биологические пробы *in vitro*, включая пробы жидкости или ткани, полученные у субъектов. Такие пробы можно получать способами, хорошо известными в данной области. Примеры проб биологических жидкостей включают в себя кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры проб ткани включают в себя опухоли и их биоптаты. В этом контексте настоящее изобретение может быть применено для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, настоящее изобретение может быть применено *ex vivo* для определения оптимального режима и/или дозы введения ингибитора TLR 7, 8 и/или 9, как описано в настоящем документе, для данного типа клеток, индивидуума и других параметров. Информация, собранная благодаря такому применению, может быть использована в экспериментальных целях или в клинике для составления протоколов лечения *in vivo*.

Другие применения *ex vivo*, для которых может подойти настоящее изобретение, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у субъектов-людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области.

[0516] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 и/или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 и 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0517] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества

соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0518] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0519] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7, 8 и/или 9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7, 8 и 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем

документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7, 8 или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0520] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и/или 8, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0521] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0522] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0523] Неограничивающие примеры воспалительного состояния включают в себя, помимо прочего, акне, вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренокортикальную недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, синдром нарушения дыхания у взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, алкогольный гепатит, алкогольное заболевание печени, аллерген-индуцированную астму, аллергическое бронхолегочное заболевание, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, выпадение волос, очаговое выпадение волос, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофиброму, ангидротическую эктодермальную дисплазию, гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммунноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию сибирской язвы, болезнь

Бехчета, воспаление, вызванное укусом пчелы, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхиолит, буллезный пемфигоид (БП), астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические нарушения, катаракты, глютеиновую болезнь, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, хронический атипический нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническое заболевание легких в результате преждевременных родов, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит, рубцовое выпадение волос, колит, комплексный региональный болевой синдром, осложнения после трансплантации органов, конъюнктивит, болезнь соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговичного трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, кистозный фиброз, недостаточность антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматитный эндотоксикоз, дерматомиозит, диабетический отек желтого пятна, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксикоз, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз, полиморфную эритему, эритробластопению, эзофагит, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку развития плода, фибромиалгию, фистулизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютензависимую энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждения пластинки роста, синдром Гийена — Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, пурпуру Шенлейна — Геноха, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГГ), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммониемию, гиперкальцемию, гиперхолестеринемию, синдром гиперэозинофилии (HES), гипериммуноглобулинемию D с возвратной лихорадкой (HIDS), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофический остеогенез, гипопластическую и

другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую нейропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментный дерматоз (ПД, синдром Сименса — Блоха), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит A, B, C, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая воспаление носа и носовых пазух, такое как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусами насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальное легочное заболевание, ирит, воспаление, вызванное раздражающим веществом, ишемию/реперфузию, замену сустава, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта — Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла — Уэльса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганной недостаточности, рассеянный склероз, мышечную атрофию, атрофию мышц, тяжелую миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит, некротический энтероколит, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, нейропатологические заболевания, неаллергическую астму, ожирение, аллергическое заболевание глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера — Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионихию, болезнь Паджета, костную болезнь Паджета, панкреатит, болезнь Паркинсона, детский ревматизм, воспалительное заболевание органов таза, пузырчатку, обыкновенную пузырчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный

эндометриоз, перниciозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное раздражителем растительного происхождения, пневмоцистную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное сумахом ядовитым / урошиоловым маслом, нодозный полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, паучит, предперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, псориаз обыкновенный, псориатический артрит, псориатический эпидермис, заболевания, связанные с психосоциальным стрессом, заболевание легких, фиброз легких, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, стерильный пиогенный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, синдром дыхательной недостаточности, ретинопатию, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринитный псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродерму, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, острую боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, заболевание, вызванное силикатной пылью (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, кожную чувствительность (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), апноэ во время сна, спинномозговую травму, спинальный стеноз, спондилоартропатии, спортивные травмы, растяжения и вывихи, синдром Стивенса — Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), системную красную волчанку (SLE), системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, темпоральный артериит, тендинит, теносиновит, тромбоцитопению, тироидит, тиреоидит, трансплантат ткани, токсоплазмоз, трахому, отторжение при трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО) (TRAPS), диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, осложнения при диабете 1-го типа или 2-го типа, язвенный колит, крапивницу, васкулярный рестеноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла.

[0524] В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, гломерулонефрита, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), дерматомиозита, полимиозита, системного склероза, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительной анемии, обусловленной синдромом активации макрофагов, IgA-нефропатии, диабета I типа, неалкогольного стеатогепатита и синдрома Шегрена. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой гломерулонефрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ). В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой дерматомиозит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой полимиозит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой системный склероз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой антифосфолипидный синдром. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой аутоиммунную гемолитическую анемию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой воспалительную анемию, обусловленную синдромом активации макрофагов. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой IgA-нефропатию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой диабет I типа. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой синдром Шегрена.

[0525] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, предложенная в

настоящем документе, могут лечить или облегчать системную красную волчанку (СКВ), кожную красную волчанку (ККВ), волчаночный нефрит, связанный с волчанкой симптом СКВ, симптом ККВ, или другое аутоиммунное заболевание. Симптомы системной красной волчанки включают боль в суставах, отек суставов, артрит, усталость, выпадение волос, язвы в полости рта, опухшие лимфатические узлы, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, головные боли, онемение, покалывание, судорожные приступы, расстройство зрения, изменение личности, боль в животе, тошноту, рвоту, мерцание предсердий, кровохарканье и затрудненное дыхание, пятнистый цвет кожи и синдром Рейно.

[0526] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0527] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0528] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II) или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0529] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0530] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 (афиметорана), NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI-O-703, ланрапленибa (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK-SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB-SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола, кортикостероидов, азатиоприна, микофенолата мофетила, метотрексата, циклофосамида, ритуксимаба, нестероидных противовоспалительных препаратов, белимумаба, воклоспорина и AMG-592 или их фармацевтически приемлемой соли.

[0531] В некоторых вариантах осуществления кортикостероиды включают в себя, помимо прочего, преднизолон и другие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают в себя, помимо прочего, ибупрофен и напроксен.

[0532] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI-O-703, ланраплениба (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK-SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB-SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола и AMG-592, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ, или любой их комбинации.

[0533] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из хлорохина и гидроксихлорохина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой хлорохин. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой

фармацевтически приемлемую соль гидроксихлорохина. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой сульфат гидроксихлорохина.

[0534] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, субъект представляет собой человека.

[0535] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают в себя введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают в себя введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0536] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в терапии.

[0537] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 и/или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 и 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной

в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7, 8 или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0538] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его

фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0539] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0540] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7, 8 и/или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных

рецепторов 7, 8 и 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7, 8 или 9 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0541] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II),

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0542] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединение формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, предназначена для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0543] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически

приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0544] Неограничивающие примеры воспалительного состояния включают в себя, помимо прочего, акне, вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренокортикальную недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, синдром нарушения дыхания у взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, алкогольный гепатит, алкогольное заболевание печени, аллерген-индуцированную астму, аллергическое бронхолегочное заболевание, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, выпадение волос, очаговое выпадение волос, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофиброму, ангидротическую эктодермальную дисплазию, гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммунноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию сибирской язвы, болезнь Бехчета, воспаление, вызванное укусом пчелы, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхиолит, буллезный пемфигоид (БП), астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические нарушения, катаракты, глютеиновую болезнь, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, хронический атипический нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническое заболевание легких в результате преждевременных родов, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит, рубцовое выпадение волос, колит, комплексный региональный болевой синдром, осложнения после трансплантации

органов, конъюнктивит, болезнь соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговичного трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, кистозный фиброз, недостаточность антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматитный эндотоксикоз, дерматомиозит, диабетический отек желтого пятна, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксикоз, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз, полиморфную эритему, эритробластопению, эзофагит, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку развития плода, фибромиалгию, фистулизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютензависимую энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждения пластинки роста, синдром Гийена — Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, пурпуру Шенлейна — Геноха, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГГ), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммониемию, гиперкальцемию, гиперхолестеринемию, синдром гиперэозинофилии (HES), гипериммуноглобулинемию D с возвратной лихорадкой (HIDS), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофический остеогенез, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую нейропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментный дерматоз (ПД, синдром Сименса — Блоха), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит A, B, C, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая воспаление носа и носовых пазух,

такое как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусами насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальное легочное заболевание, ирит, воспаление, вызванное раздражающим веществом, ишемию/реперфузию, замену сустава, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта — Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла — Уэльса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганной недостаточности, рассеянный склероз, мышечную атрофию, атрофию мышц, тяжелую миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит, некротический энтероколит, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, нейропатологические заболевания, неаллергическую астму, ожирение, аллергическое заболевание глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера — Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионихию, болезнь Паджета, костную болезнь Паджета, панкреатит, болезнь Паркинсона, детский ревматизм, воспалительное заболевание органов таза, пузырчатку, обыкновенную пузырчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное раздражителем растительного происхождения, пневмоцистную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное сумахом ядовитым / урошиоловым маслом, нодозный полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, паучит, предперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, псориаз обыкновенный, псориатический артрит, псориатический эпидермис, заболевания, связанные с психосоциальным стрессом, заболевание легких, фиброз легких, легочную

гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, стерильный пиогенный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, синдром дыхательной недостаточности, ретинопатию, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринитный псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродерму, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, острую боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, заболевание, вызванное силикатной пылью (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, кожную чувствительность (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), апноэ во время сна, спинномозговую травму, спинальный стеноз, спондилоартропатии, спортивные травмы, растяжения и вывихи, синдром Стивенса — Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), системную красную волчанку (SLE), системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, темпоральный артериит, тендинит, теносиновит, тромбоцитопению, тироидит, тиреоидит, трансплантат ткани, токсоплазмоз, трахому, отторжение при трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО) (TRAPS), диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, осложнения при диабете 1-го типа или 2-го типа, язвенный колит, крапивницу, васкулярный рестеноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла.

[0545] В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, гломерулонефрита, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), дерматомиозита, полимиозита, системного склероза, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительной анемии, обусловленной синдромом активации макрофагов, IgA-нефропатии, диабета I типа, неалкогольного стеатогепатита и синдрома Шегрена. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах осуществления воспалительное

состояние представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой гломерулонефрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ). В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой дерматомиозит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой полимиозит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой системный склероз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой антифосфолипидный синдром. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой аутоиммунную гемолитическую анемию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой воспалительную анемию, обусловленную синдромом активации макрофагов. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой IgA-нефропатию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой диабет I типа. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой синдром Шегрена.

[0546] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, могут лечить или облегчать системную красную волчанку (СКВ), кожную красную волчанку (ККВ), волчаночный нефрит, связанный с волчанкой симптом СКВ, симптом ККВ, или другое аутоиммунное заболевание. Симптомы системной красной волчанки включают боль в суставах, отек суставов, артрит, усталость, выпадение волос, язвы в полости рта, опухшие лимфатические узлы, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, головные боли, онемение, покалывание, судорожные приступы, расстройство зрения, изменение личности, боль в животе, тошноту, рвоту, мерцание предсердий, кровохарканье и затрудненное дыхание, пятнистый цвет кожи и синдром Рейно.

[0547] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0548] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в настоящем документе (т. е. соединению формулы I или II), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, для применения в способе лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0549] В некоторых вариантах осуществления применения, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают в себя введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0550] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 (афиметорана), NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина,

деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI-O-703, ланрапленибa (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK-SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB-SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола, кортикостероидов, азатиоприна, микофенолата мофетила, метотрексата, циклофосамида, ритуксимаба, нестероидных противовоспалительных препаратов, белимумаба, воклоспорина и AMG-592 или их фармацевтически приемлемой соли.

[0551] В некоторых вариантах осуществления кортикостероиды включают в себя, помимо прочего, преднизолон и другие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают в себя, помимо прочего, ибупрофен и напроксен.

[0552] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты,

ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI–O-703, ланрапленибa (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK–SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB–SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола и AMG-592, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ, или любой их комбинации.

[0553] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из хлорохина и гидроксихлорохина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой хлорохин. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой фармацевтически приемлемую соль гидроксихлорохина. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой сульфат гидроксихлорохина.

[0554] В некоторых вариантах применений, предложенных в настоящем документе, субъект представляет собой человек.

[0555] В некоторых вариантах осуществления применения, предложенные в настоящем документе, включают в себя введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (т. е. соединения формулы I или II), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают в себя

введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

V. Введение

[0556] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли (также называемые в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей состоит в том, что они являются перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

[0557] Соединение по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую соль можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, такого как по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

[0558] Конкретный уровень дозы соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли на килограмм веса тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от приблизительно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от приблизительно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до

60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с весом тела субъекта можно использовать при корректировке доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы отличного от человека субъекта, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека.

[0559] Суточную дозировку также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой за одну дозу или в день. Суточная дозировка соединения формулы I или II, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого таутомера может составлять от около 1 мг до 4000 мг, от около 2000 до 4000 мг/день, от около 1 до 2000 мг/день, от около 1 до 1000 мг/день, от около 10 до 500 мг/день, от около 20 до 500 мг/день, от около 50 до 300 мг/день, от около 75 до 200 мг/день или от около 15 до 150 мг/день.

[0560] Дозировка или частота дозирования соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли может быть скорректирована в течение курса лечения на основании суждений назначающего врача.

[0561] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить индивидууму (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

[0562] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемая соль может содержать от около 0,00001 мг/кг веса тела в день до около 10 мг/кг веса тела в день, например, от около 0,0001 мг/кг веса тела в день до около 10 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,001 мг/кг веса тела в день до около 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,01 мг/кг веса тела в день до около 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,05 мг/кг веса тела в день до около 0,5 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли включает в себя от около 0,3 мг до около 30 мг в день, или от около

30 мг до около 300 мг в день, или от около 0,3 мкг до около 30 мг в день, или от около 30 мкг до около 300 мкг в день.

[0563] Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом дозированном количестве соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать в себя от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, такие как от приблизительно 50 мг на дозу до приблизительно 500 мг на дозу, или такие как от приблизительно 100 мг на дозу до приблизительно 400 мг на дозу, или такие как от приблизительно 150 мг на дозу до приблизительно 350 мг на дозу, или такие как от приблизительно 200 мг на дозу до приблизительно 300 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 10 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляют около 1 мг на дозу или около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли составляют около 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или около 1000 мг на дозу.

[0564] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически

приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 75 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг или около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II

или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 30 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 35 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 40 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 45 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 50 мг.

[0565] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение субъекту начальной суточной дозы от около 1 до 500 мг соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и увеличение шага повышения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы около 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировка может повышаться ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз в месяц.

[0566] При пероральном введении суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять от около 1 мг до 1000 мг, от около 10 до 500 мг/день, от около 50 до 300 мг/день, от около 75 до 200 мг/день или от около 100 до 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять около 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 300, 400, 500 или 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0567] В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 100 мг/день, вводимая в виде однократной

дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 150 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 200 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 250 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 300 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 350 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 400 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 450 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 500 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 550 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 650 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 700 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 750 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 850 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 900 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять около 950 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для

субъекта-человека может составлять около 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0568] Однократную дозу можно вводить ежечасно, ежедневно, еженедельно и ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в способе, описанном в настоящем документе.

[0569] Частоту введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли определяют по потребностям отдельного пациента, и она может составлять, например, один или два раза в день, или большее количество раз в день. Введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли продолжается по мере необходимости для лечения воспалительного состояния или любого другого назначения, описанного в настоящем документе. Например, соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить человеку с воспалительным состоянием в течение периода от 20 дней до 180 дней, или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней, или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0570] Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Например, пациент может получать дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли через день или три раза в неделю. Снова, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, за которым следует период от 7 до 21 дня, во время которого пациент не получает дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует следующий период (например, от 1 до 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную

дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Чередующиеся периоды введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, за которыми следуют периоды без введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

[0571] Соединения по настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить один, два, три или четыре раза в день, применяя любой приемлемый способ, описанный выше. Кроме того, введение или лечение соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней в рамках одного цикла лечения. Циклы лечения хорошо известны для воспалительных состояний и других показаний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления циклы лечения часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от около 1 до 28 дней, обычно около 7 дней или около 14 дней между циклами. В других вариантах осуществления циклы лечения также могут быть непрерывными.

VI. Комбинированная терапия

[0572] У пациентов, получающих лечение введением соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, часто наблюдаются заболевания или состояния, на которые благотворно влияет лечение другими терапевтическими агентами. Эти заболевания или состояния могут иметь воспалительную природу или могут быть связаны с раком, метаболическими нарушениями, желудочно-кишечными нарушениями и т. п. Таким образом, один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения заболевания или состояния, связанного с воспалением, или метаболического нарушения, желудочно-кишечного нарушения или рака и т. п., включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более соединениями, которые подходят для лечения таких заболеваний у субъекта, особенно у субъекта-человека, нуждающегося в этом.

[0573] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его

фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой разные терапевтические агенты, выбранные из того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

[0574] В некоторых вариантах осуществления, когда соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано в настоящем документе, компоненты композиции вводят по одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0575] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0576] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0577] Совместное введение включает в себя введение единичных доз соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят единичную дозу одного или более дополнительных

терапевтических агентов. Альтернативно в других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем в течение секунд или минут вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, а затем, через несколько часов (т. е. 1–12 часов), вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем, через несколько часов (т. е. 1–12 часов), вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0578] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или II или его фармацевтически приемлемую соль составлено в виде таблетки, которая необязательно может содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения заболевания, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения воспалительного состояния или другого показания, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для введения один раз в день.

[0579] В настоящем документе также предложены способы лечения, в которых соединение формулы I или II, или его таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или терапией. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза соединения формулы I или II, или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от около 1 до около 500 мг/день, вводимых в виде единичной дозы субъекту-человеку.

Комбинированная терапия воспалительного состояния или заболевания

[0580] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которыми лечат или облегчают воспалительное состояние. Неограничивающие примеры воспалительного состояния включают в себя, помимо прочего, акне, вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренокортикальную недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, синдром нарушения дыхания у взрослых

(ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, алкогольный гепатит, алкогольное заболевание печени, аллерген-индуцированную астму, аллергическое бронхолегочное заболевание, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, выпадение волос, очаговое выпадение волос, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофиброму, ангидротическую эктодермальную дисплазию, гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммунноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию сибирской язвы, болезнь Бехчета, воспаление, вызванное укусом пчелы, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхиолит, буллезный пемфигоид (БП), астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические нарушения, катаракты, глютеиновую болезнь, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, хронический атипический нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническое заболевание легких в результате преждевременных родов, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит, рубцовое выпадение волос, колит, комплексный региональный болевой синдром, осложнения после трансплантации органов, конъюнктивит, болезнь соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговичного трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, кистозный фиброз, недостаточность антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматитный эндотоксикоз, дерматомиозит, диабетический отек желтого пятна, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксикоз, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз,

полиморфную эритему, эритробластопению, эзофагит, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку развития плода, фибромиалгию, фистулизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютензависимую энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждения пластинки роста, синдром Гийена — Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, пурпуру Шенлейна — Геноха, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГГ), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммониемию, гиперкальцемию, гиперхолестеринемию, синдром гиперэозинофилии (HES), гипериммуноглобулинемию D с возвратной лихорадкой (HIDS), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофический остеогенез, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую нейропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментный дерматоз (ПД, синдром Сименса — Блоха), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит A, B, C, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая воспаление носа и носовых пазух, такое как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусами насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальное легочное заболевание, ирит, воспаление, вызванное раздражающим веществом, ишемию/реперфузию, замену сустава, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный

артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта — Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла — Уэльса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганной недостаточности, рассеянный склероз, мышечную атрофию, атрофию мышц, тяжелую миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит, некротический энтероколит, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, нейропатологические заболевания, неаллергическую астму, ожирение, аллергическое заболевание глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера — Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионихию, болезнь Паджета, костную болезнь Паджета, панкреатит, болезнь Паркинсона, детский ревматизм, воспалительное заболевание органов таза, пузырчатку, обыкновенную пузырчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное раздражителем растительного происхождения, пневмоцистную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное сумахом ядовитым / урошиоловым маслом, нодозный полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, паучит, предперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, псориаз обыкновенный, псориатический артрит, псориатический эпидермис, заболевания, связанные с психосоциальным стрессом, заболевание легких, фиброз легких, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, стерильный пиогенный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, синдром дыхательной недостаточности, ретинопатию, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринитный псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродерму, сколиоз, себорею,

сепсис, септический шок, острую боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, заболевание, вызванное силикатной пылью (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, кожную чувствительность (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), апноэ во время сна, спинномозговую травму, спинальный стеноз, спондилоартропатии, спортивные травмы, растяжения и вывихи, синдром Стивенса — Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), системную красную волчанку (SLE), системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, темпоральный артериит, тендинит, теносиновит, тромбоцитопению, тиреоидит, тиреоидит, трансплантат ткани, токсоплазмоз, трахому, отторжение при трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО) (TRAPS), диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, осложнения при диабете 1-го типа или 2-го типа, язвенный колит, крапивницу, васкулярный рестеноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла.

[0581] Неограничивающие примеры терапевтических агентов для лечения воспалительного заболевания или состояния, которые можно применять в комбинации с соединениями, предложенными в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемыми солями, включают в себя следующее: модуляторы альфа-фетопротеина; антагонист аденозинового рецептора A3; адреномедуллиновые лиганды; ингибиторы гена AKT1; антибиотики; противогрибковые средства; ингибиторы ASK1; ингибиторы АТФазы; антагонисты бета-адренорецепторов; ингибиторы BTK; ингибиторы кальциневрина; модуляторы углеводного обмена; ингибиторы катепсина S; антагонисты хемокинов CCR9; модуляторы CD233; модуляторы CD29; антагонисты CD3; ингибиторы лиганда CD40; антагонисты рецептора лиганда CD40; ингибиторы хемокинового лиганда CXC; ингибиторы гена CHST15; модуляторы коллагена; ингибиторы протеинкиназы COT; агонист CSF-1; антагонисты CSF-1; модуляторы хемокинов CX3CR1, ингибитор альфа-протеинкиназы DYRK-1, ингибиторы лиганда эотаксина; агонисты простаноидных рецепторов EP4; модуляторы АТФ-синтазы F1F0; агонисты или модуляторы фарнезоидного X-рецептора (FXR, NR1H4); трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), ингибиторы фракталкинового лиганда; антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот; ингибиторы транскрипционного фактора GATA 3; агонисты

глюкагоноподобного пептида 2; агонисты глюкокортикоидов; модуляторы глюкокортикоидных рецепторов; агонисты рецептора гуанилатциклазы; ингибиторы пролилгидроксилазы HIF; ингибиторы гистондеацетилазы; модуляторы антигена HLA класса II; стимулятор фактора-1, индуцируемый гипоксией; ингибиторы гена ICAM1; модуляторы бета-лиганда IL-1; антагонисты IL-12; антагонисты IL-13; антагонисты IL-18; антагонист дополнительного белка рецептора IL-18, агонисты IL-22; антагонисты IL-23; ингибиторы IL-23A; антагонисты IL-6; антагонисты рецептора IL-7; антагонисты рецептора IL-8; ингибиторы IL-36; антагонисты интегрина альфа-4/бета-1; антагонисты интегрина альфа-4/бета-7; антагонисты интегрина; ингибиторы интерлейкинового лиганда; антагонисты рецептора интерлейкина 17A; бета-лиганды интерлейкина-1; интерлейкин 1-подобные ингибиторы рецептора 2; модуляторы рецепторов IL-6; ингибиторы тирозинкиназы JAK; ингибиторы тирозинкиназы Jak1; ингибиторы тирозинкиназы Jak3; стимуляторы лактоферрина; LanC-подобные модуляторы белка 2; ингибиторы эластата лейкоцитов; ингибиторы лейкоцитарной протеиназы-3; ингибиторы MAdCAM; антагонист меланинконцентрирующего гормона (MCH-1); агонисты меланокортина; ингибиторы металлопротеазы-9; терапия, нацеленная на микробиом; агонисты натрийуретического пептидного рецептора C; лиганды нейрегулина-4; ингибиторы NLRP3; антагонисты NKG2 D, активирующие NK-рецепторы; агонисты или модуляторы рецептора NR1H4 (FXR) (удаленные); ингибиторы ядерного фактора каппа B; антагонисты опиоидных рецепторов; ингибиторы лиганда OX40; ингибиторы оксидоредуктазы; модуляторы пуринорецепторов P2X7; ингибиторы PDE 4; ингибиторы гомолога 1 пеллино; альфа/дельта-агонисты PPAR; гамма-агонисты PPAR; ингибитор протеинаргининдеиминазы IV, ингибиторы белка fimH; ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 P-селектина; ингибиторы рет-тирозинкиназных рецепторов; ингибиторы киназы RIP-1; ингибиторы киназы RIP-2; ингибиторы РНК-полимеразы; стимуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы-1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-5; антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; ингибиторы антигена-1 стволовых клеток; модуляторы супероксиддисмутазы; ингибиторы SYK; ингибитор тканевой трансглутаминазы; антагонисты TLR-3; антагонисты TLR-4; ингибиторы толл-подобного рецептора 8 (TLR8); ингибиторы альфа-лиганда TNF; ингибиторы лиганда TNF; модуляторы альфа-лиганда TNF; антагонисты TNF; ингибиторы TPL-2; модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15; ингибиторы тирозинкиназы Tyk2; антагонисты рецептора IL-1 типа I; ваниллоидные агонисты VR1; и ингибиторы зонулина; или любую их комбинацию.

[0582] Антагонисты аденозинового рецептора A3 включают в себя, помимо прочего, PBF-677.

[0583] Лиганды адреномедуллина включают в себя, помимо прочего, адреномедуллин.

[0584] Антибиотики включают в себя, помимо прочего, ципрофлоксацин, кларитромицин, метронидазол, ванкомицин, рифамицин, рифаксимин и тосуфлоксацин.

[0585] Ингибиторы ASK1 включают в себя, помимо прочего, GS-4997.

[0586] Модуляторы альфа-фетопротеина включают в себя, помимо прочего, ACT-101.

[0587] Ингибиторы анти-CD28 включают в себя, помимо прочего, JNJ-3133 и абатацепт.

[0588] Антагонисты бета-адренорецепторов включают в себя, помимо прочего, NM-001.

[0589] Ингибиторы BTK включают в себя, помимо прочего, GS-4059.

[0590] Ингибиторы кальциневрина включают в себя, помимо прочего, такролимус и циклоспорин.

[0591] Модуляторы углеводного обмена включают в себя, помимо прочего, ASD-003.

[0592] Ингибиторы катепсина S включают в себя, помимо прочего, VBY-129.

[0593] Антагонисты хемокинов CCR9 включают в себя, помимо прочего, CCX-507.

[0594] Модуляторы CD233 включают в себя, помимо прочего, GSK-2831781.

[0595] Модуляторы CD29 включают в себя, помимо прочего, PF-06687234.

[0596] Антагонисты CD3 включают в себя, помимо прочего, NI-0401, муромонаб-CD3 и теплизумаб.

[0597] Антагонисты CD4 включают в себя, помимо прочего, IT-1208.

[0598] Ингибиторы лиганда CD40 включают в себя, помимо прочего, SAR-441344 и летолизумаб.

[0599] Ингибиторы гена CD40 включают в себя, помимо прочего, NJA-730.

[0600] Антагонисты рецептора-лиганда CD40 включают в себя, помимо прочего, FFP-104, BI-655064, ABBV-323 и VIB-4920.

[0601] Шаперонин-связывающий белок иммуноглобулина включает в себя, помимо прочего, IRL-201805.

[0602] Ингибиторы хемокинового лиганда CXC включают в себя, помимо прочего, LY-3041658.

[0603] Ингибиторы гена CHST15 включают в себя, помимо прочего, STNM-01.

[0604] Модуляторы коллагена включают в себя, помимо прочего, ECCS-50 (DCCT-10).

[0605] Ингибиторы протеинкиназы COT включают в себя, помимо прочего, GS-4875.

[0606] Антагонисты CSF-1 включают в себя, помимо прочего, JNJ-40346527 (PRV-6527) и SNDX-6352.

[0607] Модуляторы хемокинов CX3CR1 включают в себя, помимо прочего, E-6130.

[0608] Ингибитор альфа-протеинкиназы DYRK-1 включает в себя, помимо прочего, VRN-02.

[0609] Терапевтические средства, нацеленные на микробиом, включают в себя, помимо прочего, SER-287, SER-301 и SER-155.

[0610] Ингибиторы лиганда эотаксина включают в себя, помимо прочего, бертилимумаб.

[0611] Агонисты простаноидных рецепторов EP4 включают в себя, помимо прочего, KAG-308.

[0612] Модуляторы АТФ-синтазы F1F0 включают в себя, помимо прочего, LYC-30937 EC.

[0613] Ингибиторы фракталкинового лиганда включают в себя, помимо прочего, кетмолимаб (E-6011).

[0614] Антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот включают в себя, помимо прочего, GLPG-0974.

[0615] Ингибиторы фактора транскрипции GATA 3 включают в себя, помимо прочего, SB-012.

[0616] Агонисты глюкагоноподобного пептида 2 включают в себя, помимо прочего, тедуглутид и апраглутид.

[0617] Агонисты глюкокортикоидных рецепторов включают в себя, помимо прочего, будесонид, дипропионат беклометазона и дексаметазона натрия фосфат.

[0618] Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов / ингибиторы лиганда TNF включают в себя, помимо прочего, ABBV-3373.

[0619] Агонисты рецептора гуанилатциклазы включают в себя, помимо прочего, долканатид.

[0620] Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF включают в себя, помимо прочего, DS-1093 и AKB-4924.

[0621] Ингибиторы пролилгидроксилазы-2 HIF / стимуляторы фактора-1, индуцируемого гипоксией, включают в себя, помимо прочего, GB-004.

[0622] Ингибиторы гистондеацетилазы включают в себя, помимо прочего, гивиностат и NIPEP-CARE.

[0623] Ингибиторы гистондеацетилазы-6 включают в себя, помимо прочего, CKD-506.

[0624] Модуляторы антигена HLA класса II включают в себя, помимо прочего, белковые модуляторы HLA класса II.

[0625] Ингибиторы гена ICAM1 включают в себя, помимо прочего, аликафорсен.

[0626] Антагонисты IL-12 включают в себя, помимо прочего, устекинумаб (IL12/IL23).

[0627] Антагонисты IL-13 включают в себя, помимо прочего, тралокинумаб.

[0628] Антагонисты IL-18 включают в себя, помимо прочего, GSK-1070806.

[0629] Антагонист дополнительного белка рецептора IL-18 включает в себя, помимо прочего, каноническое антитело против IL-1R7.

[0630] Агонисты IL-22 включают в себя, помимо прочего, AMT-126 и RG-7880.

[0631] Антагонисты IL-23 включают в себя, помимо прочего, тилдракизумаб, рисанкизумаб (BI-655066), мирикизумаб (LY-3074828), бразикумаб (AMG-139), IBI-112 и PTG-200.

[0632] Ингибиторы IL-23A включают в себя, помимо прочего, гуселькумаб.

[0633] Антагонисты IL-6 включают в себя, помимо прочего, олокизумаб.

[0634] Антагонисты рецептора IL-7 включают в себя, помимо прочего, OSE-127.

[0635] Антагонисты рецептора IL-8 включают в себя, помимо прочего, клотримазол.

[0636] Антагонисты интегрина альфа-4/бета-1 включают в себя, помимо прочего, натализумаб.

[0637] Антагонисты интегрина альфа-4/бета-7 включают в себя, помимо прочего, этролизумаб (a4b7/aEb7), ведолизумаб, метил каротеграст, TRK-170 (a4b7/a4b1), PTG-100 и PN-10943.

[0638] Антагонисты интегрина включают в себя, помимо прочего, E-6007.

[0639] Ингибиторы интерлейкинового лиганда включают в себя, помимо прочего, бимекизумаб (IL-17A/IL-17F).

[0640] Антагонисты рецептора интерлейкина 17A включают в себя, помимо прочего, бродалумаб.

[0641] Бета-лиганды интерлейкина-1 включают в себя, помимо прочего, K(D)PT.

[0642] Ингибиторы интерлейкин-1-подобного рецептора 2 включают в себя, помимо прочего, BI-655130.

[0643] Модуляторы рецептора IL-6 включают в себя, помимо прочего, амило-5MER и оламкицепт.

[0644] Ингибиторы тирозинкиназы JAK включают в себя, помимо прочего, тофацитиниб (1/3), пефицитиниб (1/3), TD-3504 и TD-1473.

[0645] Ингибиторы тирозинкиназы Jak1 включают в себя, помимо прочего, соединение, описанное в патенте США № 9238628.

[0646] Ингибиторы тирозинкиназы Jak3 включают в себя, помимо прочего, OST-122 и PF-06651600.

[0647] Ингибитор тирозинкиназы Jak3 / антагонист рецептора TrkA включает в себя, помимо прочего, SNA-125.

[0648] Примеры других ингибиторов JAK включают в себя, помимо прочего, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110, лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тазоцитиниб), XL019, упадацитиниб (ABT-494), LPG-0555, SHR-0302 и брепоцитиниб (PF-06700841) (JAK1/Tyk2).

[0649] Стимуляторы лактоферрина включают в себя, помимо прочего, рекомбинантный человеческий лактоферрин (VEN-100).

[0650] LanC-подобные модуляторы белка 2 включают в себя, помимо прочего, BT-11 и BT-104.

[0651] Ингибиторы лейкоцитарной эластазы / ингибиторы лейкоцитарной протеиназы-3 включают в себя, помимо прочего, типрелестат.

[0652] Ингибиторы MAdCAM включают в себя, помимо прочего, SHP-647 (PF-547659).

[0653] Антагонисты меланинконцентрирующего гормона (MCH-1) включают в себя, помимо прочего, CSTI-100.

[0654] Агонисты рецептора меланокортина MC1 включают в себя, помимо прочего, ASP-3291 и PL-8177.

[0655] Ингибиторы металлопротеазы-9 включают в себя, помимо прочего, GS-5745.

[0656] Модуляторы микробиома включают в себя, помимо прочего, ABI-M201.

[0657] Агонисты натрийуретического пептидного рецептора C включают в себя, помимо прочего, плеканатид.

[0658] Лиганды нейрегулина-4 включают в себя, помимо прочего, NRG-4.

[0659] Антагонисты NKG2-D, активирующие NK-рецепторы, включают в себя, помимо прочего, JNJ-4500.

[0660] Ингибиторы NLRP3 включают в себя, помимо прочего, дапансутрил, BMS-986299, SB-414, MCC-950, IFM-514, JT-194, PELA-167 и NBC-6.

[0661] Агонисты или модуляторы фарнезоидного X-рецептора (FXR, NR1H4) включают в себя, помимо прочего, AGN-242266, цилофексор трометамин (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, MET-642, нидуфексор (LMB-763), обетихолевая кислота, TERN-101 и тропифексор.

[0662] Ингибиторы ядерного фактора каппа B включают в себя, помимо прочего, Тетаникс.

[0663] Антагонисты опиоидных рецепторов включают в себя, помимо прочего, налтрексон и IRT-103.

[0664] Ингибиторы лиганда OX40 включают в себя, помимо прочего, KHK-4083.

[0665] Ингибиторы оксидоредуктазы включают в себя, помимо прочего, олсалазин.

[0666] Ингибиторы гомолога 1 пеллино включают в себя, помимо прочего, BBT-401.

[0667] Модуляторы пуринорецепторов P2X7 включают в себя, помимо прочего, SGM-1019.

[0668] Ингибиторы PDE 4 включают в себя, помимо прочего, апремиласт.

[0669] Альфа/дельта-агонисты PPAR включают в себя, помимо прочего, элафибранор (GFT-1007).

[0670] Гамма-агонисты PPAR включают в себя, помимо прочего, GED-0507-34-Levo.

[0671] Белковые ингибиторы fimH включают в себя, помимо прочего, сибофимлок (EB-8018).

[0672] Ингибиторы гликопротеина-лиганда-1 P-селектина включают в себя, помимо прочего, SEL-K2, AbGn-168H и нейхулизумаб.

[0673] Ингибиторы рецептора ret-тирозинкиназы включают в себя, помимо прочего, GSK-3179106.

[0674] Ингибиторы киназы RIP-1 включают в себя, помимо прочего, GSK-2982772 и VRN-04.

[0675] Ингибиторы киназы RIP-2 включают в себя, помимо прочего, GSK-2983559.

[0676] Стимуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы-1 включают в себя, помимо прочего, этразимод.

[0677] Агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 включают в себя, помимо прочего, мокравимод (KRP-203) и BMS-986166.

[0678] Агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1/агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-5 включают в себя, помимо прочего, озанимод.

[0679] Антагонисты рецептора сфингозин-1-фосфата-1 включают в себя, помимо прочего, амиселимод (MT-1303).

[0680] Модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1 включают в себя, помимо прочего, OPL-002, SK1-I.

[0681] Ингибиторы антигена-1 стволовых клеток включают в себя, помимо прочего, ампион (DMI-9523).

[0682] Модуляторы супероксиддисмутазы включают в себя, помимо прочего, мидисмазу.

[0683] Ингибиторы Syk включают в себя, помимо прочего, GS-9876.

[0684] Ингибиторы тканевой трансглутаминазы включают в себя, помимо прочего, зампилимаб.

[0685] Антагонисты TLR-3 включают в себя, помимо прочего, PRV-300.

[0686] Антагонисты TLR-4 включают в себя, помимо прочего, JKB-122.

[0687] Ингибиторы толл-подобного рецептора 8 (TLR8) включают в себя, помимо прочего, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.

[0688] Ингибиторы TNF-альфа-лиганда включают в себя, помимо прочего, адалимумаб, цертолизумаб пегол, инфликсимаб, голимумаб, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, Hemay-007 и V-565.

[0689] Модуляторы альфа-лиганда TNF / модуляторы бета-лиганда IL-1 включают в себя, помимо прочего, PUR-0110.

[0690] Антагонисты TNF включают в себя, помимо прочего, AVX-470, тулинерцепт и этанерцепт.

[0691] Модуляторы-лиганды фактора некроза опухоли 14 включают в себя, помимо прочего, AEVI-002.

[0692] Ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15 включают в себя, помимо прочего, PF-06480605.

[0693] Ингибиторы тирозинкиназы Tyk2 включают в себя, помимо прочего, PF-06826647 и BMS-986165.

[0694] Антагонисты рецептора IL-1 типа I включают в себя, помимо прочего, анакинру.

[0695] Ингибиторы зонулина включают в себя, помимо прочего, ацетат ларазотида.

[0696] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним или более противовоспалительными средствами. Противовоспалительные агенты включают в себя, помимо прочего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), неспецифические и COX-2-специфические ингибиторы фермента

циклооксгеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов рецептора фактора некроза опухоли (TNF) и иммуносупрессанты.

[0697] Примеры НПВП включают в себя, помимо прочего, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенопрофен кальций, кетопрофен, набуметон натрия, сульфасалазин, толметин натрий и гидроксихлорохин. Дополнительные примеры НПВП также включают в себя, помимо прочего, специфические ингибиторы COX-2 (т. е. соединение, которое ингибирует COX-2 с IC_{50}, который по меньшей мере в 50 раз ниже, чем IC_{50} для COX-1), такие как целекоксиб, валдекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

[0698] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой салицилат. Салицилаты включают в себя, помимо прочего, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия, холин и салицилаты магния.

[0699] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид. Неограничивающие примеры кортикостероидов включают в себя кортизон, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизолон натрия фосфат и преднизолон.

[0700] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой соединение золота, например, тиомалат золота-натрия или ауранофин.

[0701] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой метаболический ингибитор. Неограничивающие примеры метаболического ингибитора включают в себя ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH), такой как лефлуномид.

[0702] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой моноклональное антитело против C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист TNF (такой как энтанерцепт) или инфликсимаб, который представляет собой моноклональное антитело против TNF-альфа.

[0703] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой иммуносупрессант. Неограничивающие примеры

иммуносупрессантов включают в себя метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн, микофенолат натрия, меркаптопурин и микофенолат мофетил.

[0704] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, которые подходят для лечения и/или профилактики остеоартрита (ОА). Неограничивающие примеры таких агентов включают в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), капсаицин для местного применения, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, ацетаминофен, дулоксетин, трамадол и инъекционные кортикостероиды, такие как ацетат метилпреднизолона, ацетат триамцинолона, ацетат бетаметазона и фосфат бетаметазона натрия, гексацетонид триамцинолона и дексаметазон.

[0705] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, которые подходят для лечения и/или профилактики пульмонологического состояния, такого как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) или интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). Неограничивающие примеры таких агентов включают в себя нитенданиб, пирфенидон, кортикостероиды, такие как преднизолон, другие ревматологические лекарственные средства, включая микофенолат (например, CellCept®), азатиоприн (например, Imuran®), лефлуномид (например, ARAVA®), ритуксимаб (например, RITUXAN®), циклофосфамид (например, CYTOXAN®), такролимус (например, PROGRAF®), лекарства, снижающие кислотность желудка, такие как антагонисты H-2-рецепторов, или ингибиторы протонной помпы, такие как лансопразол (например, PREVACID®24HR), омепразол (например, Prilosec OTC) и пантопразол (например, PROTONIX®).

[0706] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, которые подходят для лечения и/или профилактики гептатологических или нефрологических состояний, таких как НАЖБП, НАСГ, ДБП или CKD. Неограничивающие примеры таких средств включают в себя метформин, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), лекарственную терапию для контроля гликемии, ингибитор DPP-4, инсулин, сульфонилмочевину, TZD (тиазолидиндион), ингибитор альфа-глюкозидазы, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлоз), агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1

RA) (например, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид, альбиглутид, дулаглутид) ингибиторы DPP-4 (например, саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин, линаглиптин), один или более агентов, используемых для лечения высокого кровяного давления, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА), агенты, способствующие снижению веса или для контроля уровня сахара в крови, лекарственные средства, снижающие уровень холестерина (например, статины), фиренон и средства для лечения сахарного диабета, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол, воглибоза).

[0707] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, которые подходят для лечения и/или профилактики дерматологического состояния, такого как атопический дерматит (АД). Неограничивающие примеры таких агентов включают в себя кортикостероиды местного применения (TCS) (например, дезонид, гидрокортизон, флуоцинолон, триамцинолон, дипропионат бетаметазона), местные ингибиторы кальциневрина (TCI) (например, такролимус, пимекролимус), противомикробные препараты и антисептики местного применения, циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил, интерферон гамма, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4), такой как крисаборол, ингибитор JAK (например, руксолитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб), системные глюкокортикоиды (например, преднизон), дупилумаб и антитела против IL-13 (например, тралокинумаб).

Комбинированная терапия волчанки

[0708] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые нацелены на аденозилгомоцистеиназу, АДФ-рибозилциклазу-1 (CD38), лиганды адренокортикотропных гормонов, белок 1 мультисинтетазного комплекса AIMP, модуляторы аннексина A1, аттенюатор B- и T-лимфоцитов (BTLA), BDCA2, бета-2-адренорецептор, антиген B-лимфоцитов CD19, антиген B-лимфоцитов CD20, молекулу адгезии клеток B-лимфоцитов (CD22), лиганд-стимулятор B-лимфоцитов (BAFF), тирозинкиназу btk, каннабиноидный рецептор CB2, агонисты CD11b, индуцируемый активацией рецептор TNF CD38, CD40 (CD154), CD74, модуляторы CD79b, CDw123, коллаген VII (Col VII), фактор комплемента C5, белок 4C лектинового домена C-типа, модуляторы хемокинов CXCR5, модуляторы дезоксирибонуклеазы, ДНК-связывающий

белок Ikaros, альфа-протеинкиназу DYRK-1, дндоплазмин, экспортин 1, FK506-связывающий белок, глюкокортикоидный рецептор, антиген HLA, IL-10, IL-23m, рецепторы IL-12, рецептор IL-2, альфа-субъединицу рецептора IL-2, модуляторы IL-21, IL-6R, модуляторы иммуноглобулина гамма Fc рецептора II, рецептор иммуноглобулина гамма Fc IIB, индуцибельный костимулятор Т-клеток, лиганд интерферона альфа (INF-альфа), лиганд интерферона омега (INF-омега), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина-2, тирозинкиназу Itk, тирозинкиназу JAK, тирозинкиназу Jak1, тирозинкиназу Jak2, тирозинкиназу Jak3, потенциалзависимый калиевый канал-3 KCNA, модуляторы лейкоцитарного Ig-подобного рецептора A4, митохондриальный белок теплового шока 10 кДа, mTOR, нерецепторную тирозинкиназу TYK2, ядерный экспорт, киназу, индуцирующую ядерный фактор каппа B, стимуляторы нуклеазы, рецепторы OX-40, модуляторы PARP, модуляторы протеасом, протеин аргининдеиминазу IV (PAD4), модуляторы белка цереблона, белок MB21D1, инверсный гамма-рецептор ретиноидного Z-рецептора, ро-ассоциированную протеинкиназу 1, ро-ассоциированную протеинкиназу 2, серин-треониновую протеинкиназу TBK1 (TBK1), модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, стимулятор белка генов интерферона, тирозинкиназу Syk, гликопротеин поверхности Т-клеток CD28, антиген дифференцировки Т-клеток CD6, модуляторы TLR-7, модуляторы TLR-8, модуляторы TLR-9, модуляторы факторов транскрипции, лиганд 13 фактора некроза опухоли (APRIL), тирозинкиназу Tyk2, модуляторы убиквитинлигазы и/или белок, связывающий цинковые пальцы, Aiolos.

[0709] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего:

- индуцируемые активацией агонисты рецептора TNF, включая, помимо прочего, BMS-986256;
- ингибиторы аденозилгомоцистеиназы, включая, помимо прочего, DZ-2002;
- лиганды адренокортикотропного гормона, включая, помимо прочего, кортикотропин;
- Стимулятор белка 1 мультисинтетазного комплекса AIMP/ингибиторы эндоплазмина, включая, помимо прочего, анторины;
- антитела против CDw123, включая, помимо прочего, талакотузумаб;
- модуляторы аннексина A1, включая, помимо прочего, аннексузлимаб;

- антитела против IL-12/IL23, включая, помимо прочего, AK-101;
- антитела против BAFF-R, включая, помимо прочего, ланалумаб;
- антитела против BDCA2, включая, помимо прочего, BIIB-059;
- антитела против BLys, включая, помимо прочего, белимумаб и UBP-1213;
- антитела-модуляторы против BTLA, включая, помимо прочего, LY-3361237;
- антитела против C5, включая, помимо прочего, экулизумаб;
- антитела против CD154, включая, помимо прочего, TNX-1500;
- антитела против CD19/CD32b, включая, помимо прочего, обекселимаб;
- антитела против CD20, включая, помимо прочего, велтузумаб;
- антитела против CD22, включая, помимо прочего, SM-06, SM-03;
- антитела против CD28, включая, помимо прочего, терализумаб;
- антитела против CD38, включая, помимо прочего, TAK-079 и фелзартамаб;
- антитела против CD40, включая, помимо прочего, искалимаб и дапиролизумаб пегол;
- антитела против CD6, включая, помимо прочего, итолизумаб;
- антитела против CD74, включая, помимо прочего, милатузумаб;
- антитела против CXCR5, включая, помимо прочего, PF-06835375;
- антитела против IFN-альфа, включая, помимо прочего, QX-006-N;
- антитела против IFN-альфа/омега, включая, помимо прочего, JNJ-55920839;
- антитела против IL-10, включая, помимо прочего, BT-063;
- антитела против IL-21, включая, помимо прочего, BOS-161721;
- нанотела против IL-6R, включая, помимо прочего, вобарилизумаб;
- антитела против ILT7, включая, помимо прочего, даксдилимаб;
- вакцины против интерферона альфа, включая, помимо прочего, CKD-971;
- антитела против рецептора интерферона типа I, включая, помимо прочего, анифролумаб;
- антитела против PAD4, включая, помимо прочего, PFI-102;
- антитела против TLR-7, включая, помимо прочего, DS-7011;

- ингибиторы BAFF/APRIL, включая, помимо прочего, ALPN-303;
- агонисты бета 2-адренорецепторов, включая, помимо прочего, сульфат R-сальбутамола;
- биспецифические антитела, нацеленные на BAFF/ICOSL, включая, помимо прочего, розибафусп альфа;
- биспецифические антитела, нацеленные на CD32B/CD79B, включая, помимо прочего, PRV-3279;
- биспецифические антитела, нацеленные на Col VII/BAFF, включая, помимо прочего, TE-2324;
- ингибиторы лиганда стимулятора B-лимфоцитов, включая, помимо прочего, атацицепт и телитацицепт;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk, включая, помимо прочего, AC-0058, фенебрутиниб, XNW-1011, гидрохлорид тирабрутиниба, бранебрутиниб, элсубрутиниб и орелбрутиниб;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk/itk, включая, помимо прочего, DWP-213388;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk/Jak3, включая, помимо прочего, DWP-212525;
- агонисты каннабиноидных рецепторов CB2, включая, помимо прочего, аджулемовую кислоту;
- агонисты CD11b, включая, помимо прочего, LA-1;
- стимуляторы гамма-дезоксирибонуклеазы, включая, помимо прочего, NTR-441;
- модуляторы дезоксирибонуклеазы, включая, помимо прочего, Oshadi D;
- ингибиторы альфа-протеинкиназы DYRK-1, включая, помимо прочего, VRN-02;
- ингибиторы экспортина 1, включая, помимо прочего, соединения SINE;
- агонисты глюкокортикоидных рецепторов, включая, помимо прочего, преднизон;
- модуляторы антигена HLA, включая, помимо прочего, ПЭГилированный HLA-x (SLE);
- стимуляторы альфа-субъединицы рецептора IL-2, включая, помимо прочего, NKTR-35;
- модуляторы Fc-рецептора иммуноглобулина IIB, включая, помимо прочего, вальзифлоцепт;

- индуцибельный ингибитор костимулятора Т-клеток (ICOS)/ингибиторы гликопротеина CD28 поверхности Т-клеток, включая, помимо прочего, ALPN-101;
- модулятор альфа-лиганда интерферона/модуляторы TLR-7/TLR-9, включая, помимо прочего, DV-1079;
- лиганды интерлейкина-2, включая, помимо прочего, интерлейкин-2 Anteluke, связывающий рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, ILT-101 и CUG-252;
- лиганды интерлейкина-2/агонисты рецептора IL-2, включая, помимо прочего, последующие биологические препараты интерлейкина-2;
- ингибиторы JAK 1/2/3 и ROCK 1/2, включая, помимо прочего, CPL-409116;
- ингибиторы тирозинкиназы JAK, включая, помимо прочего, делгоцитиниб;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1/Jak2, включая, помимо прочего, барицитиниб;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1, включая, помимо прочего, упадацитиниб, филготиниб, итацитиниб и INCB-54707;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1/Tyk2, включая, помимо прочего, брепоцитиниб, SDC-1801 и SDC-1802;
- ингибиторы киназы JAK3/1 и TBK1, включая, помимо прочего, CS-12192;
- ингибиторы тирозинкиназы JAK3/JAK1, включая, помимо прочего, цитрат тофацитиниба;
- ингибиторы потенциалзависимого калиевого канала-3 KCNA, включая, помимо прочего, далазатид;
- митохондриальные стимуляторы белка теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, включая, помимо прочего, INV-103;
- ингибиторы mTOR, включая, помимо прочего, TAM-01;
- нерецепторные антагонисты тирозинкиназы TYK2, включая, помимо прочего, ICP-330;
- ингибиторы ядерного экспорта, включая, помимо прочего, вердинексор;
- ингибиторы киназы, индуцирующие ядерный фактор каппа B, включая, помимо прочего, NIK-SMI1;
- стимуляторы нуклеазы, включая, помимо прочего, RSLV-132;
- антагонисты рецептора OX-40, включая, помимо прочего, ISB-830;

- модуляторы PARP, включая, помимо прочего, гидрохлорид бендамустина;
- клеточная терапия NK-92, экспрессирующая PD-L1 CAR;
- ингибиторы протеасом, включая, помимо прочего, KZR-616;
- белковые модуляторы цереблона, включая, помимо прочего, ибердомид;
- ингибиторы белка MB21D1, включая, помимо прочего, X-6;
- обратные агонисты гамма-рецептора ретиноида Z, включая, помимо прочего, INV-17;
- ингибиторы сфингозинкиназы 1, включая, помимо прочего, BML-258;
- модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, включая, помимо прочего, ценеримод;
- Ингибиторы тирозинкиназы Syk, включая, помимо прочего, GSK-2646264, SKI-O-703, ланраплениб (GS-9876), GNS-1653 и HMPL-523;
- антагонисты TLR-9, включая, помимо прочего, хлорохин, гидроксихлорохин, сульфат гидроксихлорохина, COV-08-0064; GNKS-356 и ABO-101;
- антагонисты TLR7/8, включая, помимо прочего, M-5049, E-6887 и BMS-986256;
- антагонисты TLR-8, включая, помимо прочего, ZG-170607;
- антагонисты TLR7/8/9, включая, помимо прочего, IMO-8400 и IMO-9200;
- ингибиторы тирозинкиназы Tyk2, включая, помимо прочего, деукравацитиниб;
- модуляторы убиквитинлигазы, включая, помимо прочего, KPG-818; и
- другие препараты для лечения волчанки, включая, помимо прочего, мометазон, бетаметазон, форигеримод, анандамид, DCB-SLE1, триоксид мышьяка, таируимид, TV-4710 (эдратид), аллогенную терапию мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимол, AMG-592, фосфатидилсерин -иммунотерапия на основе липосом и поликлональные регуляторные Т-клетки CD4+CD127lo/-CD25+.

[0710] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из вельтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03,

BT-063, QX-006–N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекелимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI–O-703, ланраплениба (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK–SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB–SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратид), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола и AMG-592, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ, или любых их комбинации.

[0711] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, пригодными для лечения и/или профилактики системной красной волчанки (СКВ) или волчаночного нефрита (ВН). Неограничивающие примеры таких агентов включают в себя иммуносупрессанты, которые ингибируют активность иммунной системы, и агенты, одобренные для лечения СКВ, такие как гидроксихлорохин, стероиды и кортикостероиды (например, преднизолон, метилпреднизолон), белимумаб, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолат и микофенолата мофетил, циклоспорин, лефлуномид, воклоспорин, абатацепт, анифролумаб, ритуксимаб, НПВП,

такие как напроксен натрия и ибупрофен, противомалярийные препараты, такие как гидроксихлорохин, ингибиторы кальциневрина и такролимус.

[0712] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с двумя или более агентами, пригодными для лечения ВН, такими как преднизон + аналоги микофеноловой кислоты, преднизон + микофенольная кислота, преднизон натрия + циклофосфамид, преднизон + такролимус, преднизон + воклоспорин, преднизон + белимумаб + аналоги микофеноловой кислоты, преднизон + белимумаб + циклофосфамид, преднизон + ритуксимаб.

[0713] В дополнительных вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с двумя или более агентами, пригодными для лечения ВН, такими как преднизон + аналоги микофеноловой кислоты, преднизон + натрий микофеноловой кислоты, преднизон + азатиоприн, преднизон + такролимус, преднизон + циклоспорин, преднизон + мизорибин.

Комбинированная терапия псориаза

[0714] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть объединены с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, пригодными для лечения или облегчения псориаза. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ингибитора ацетальдегиддегидрогеназы, антагониста рецептора аденозина A1, антагониста рецептора аденозина A3, агонистов аденозинового рецептора A3, ингибиторов АДФ-рибозилциклазы-1, модулятора альфа-2-адренорецепторов, антагониста аполипопротеина A, агониста арильного углеводородного рецептора, Bcl-xL Bcl-2-ассоциированных модуляторов промотора смерти, антагониста бета-амилоида, ингибиторов бета-катенина, ингибитора белка, содержащего бромодомен, ингибиторов 1-го канала Ca2+, активирующих высвобождение Ca2+, ингибиторов кальциневрина, ингибиторов кальциевых каналов, антагониста каннабиноидного рецептора CB1, ингибиторов катепсина S, антагонистов бета-хемокинов CCR3, антагонистов хемокинов CXCR2, хемокинов CXCR1/2, антагонистов хемокинов CCR6, модуляторов CD223, антагонистов рецептора лиганда CD40, ингибиторов молекул клеточной адгезии, ингибиторов

гликопротеина MUC18 клеточной поверхности, ингибиторов бета-CREB-связывающего белка, модуляторов хемокинов CXCR4, антагонистов цитокиновых рецепторов, ингибиторов цитозольной фосфолипазы A2, ингибиторов DHFR, ингибитора альфа-протеинкиназы DYRK-1, ингибиторов тирозинкиназных рецепторов семейства EGFR, ингибитора бета-енолазы 1, ингибиторов лиганда эотаксина, модулятора АТФ-синтазы F1F0, агониста рецептора 2 свободных жирных кислот, агониста рецептора 3 свободных жирных кислот, ингибиторов галектина-3, агонистов глюкокортикоидов, ингибиторов бета-лиганда GM-CSF, модуляторов рецептора GNRH, антагониста рецептора 5-HT1a, антагониста рецептора FGF, ингибитора белка 2 GroEL, антагонистов рецептора гистамина H1, антагонистов рецептора гистамина H4, ингибиторов гистондеацетилазы-1, ингибиторов гистондеацетилазы-2, ингибиторов гистондеацетилазы-3, ингибиторов гистондеацетилазы-6, ингибитора Hsp 90, антагониста рецептора IL-1, ингибитора интерлейкина 1, стимулятора альфа-субъединицы рецептора IL-2, модулятора IL-2, антагонистов IL-10, антагонистов IL-12, агониста IL-17, ингибитора гена IL17RA, антагонистов IL-17, антагонистов IL-23, антагонистов IL-8, антагонистов рецептора 2 иммуноглобулиноподобного домена, ингибиторов субстрата-1 инсулинового рецептора, антагонистов гамма-рецептора интерферона, ингибиторов лиганда интерлейкина 17, ингибиторов лиганда интерлейкина 17A, модуляторов лиганда интерлейкина 17A, ингибиторов лиганда интерлейкина 17F, ингибиторов интерлейкина 23A, антагонистов рецептора интерлейкина 17A, модуляторов рецептора интерлейкина 17A, ингибиторов альфа-лиганда интерлейкина-1, модуляторов бета-лиганда интерлейкина-1, ингибитора протеинкиназы IRAK-4, ингибитора тирозинкиназы Itk, ингибиторов тирозинкиназы JAK, ингибиторов тирозинкиназы Jak1, ингибиторов тирозинкиназы Jak2, ингибиторов тирозинкиназы Jak3, ингибиторов потенциалзависимого калиевого канала-3 KCNA, ингибиторов тирозинкиназы Lck, антагонистов рецептора лизофосфатидата-1, ингибиторов белка 1 MALT, ингибиторов киназы MAP, мембранных ингибиторов медноаминооксидазы, ингибиторов металлопротеазы-1, митохондриальных стимуляторов белка теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, ингибитора комплекса 1 mTOR, ингибитора комплекса 2 mTOR, нерецепторных антагонистов тирозинкиназы TYK2, ядерных стимуляторов фактора 2, родственного эритроиду 2, ингибиторов ядерного фактора каппа B, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибитора бета-субъединицы рецептора онкостатина M, антагонистов дельта-опиоидного рецептора, ингибитора лиганда OX40, ингибиторов лиганда паратиреоидного гормона, ингибиторов PDE 4, ингибитора PDE 4b, модулятора пуринорецепторов P2Y6; ингибиторов P-гликопротеина, ингибиторов дельта-киназы фосфоинозитид-3, ингибиторов гамма-киназы

фосфоинозитид-3, ингибиторов фосфолипазы А2, модуляторов лиганда 1 программируемой гибели клеток, стимулятора белка 1 программируемой гибели клеток, стимуляторов гликопротеинового лиганда-1 Р-селектина, агонистов рецептора ретиноевой кислоты, антагонистов гамма-рецептора ретиноевой кислоты, обратных агонистов гамма-рецептора ретиноевой кислоты, агонистов ретиноидного рецептора, агонистов ретиноидного Х-рецептора, модуляторов ретиноидного Х-рецептора, агонистов гамма-рецептора ретиноида Z, обратных агонистов гамма-рецептора ретиноида Z, антагониста гамма-рецептора ретиноида Z, ингибиторов ро-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибиторов рибонуклеазы Р, ингибитора киназы RIP-1, сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторов сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, ингибиторов тирозинкиназы Src, ингибиторов STAT-3, ингибитора тирозинкиназы Syk, модуляторов транскрипционного фактора T-box TBX21, ингибиторов антигена CD6 дифференцировки Т-клеток, ингибиторов поверхностного гликопротеина CD8 Т-клеток, стимулятора гликопротеина CD28 Т-клеточной поверхности, бета-агонистов TGF, антагонистов TLR-7, антагонистов TLR-8, антагонистов TLR-9, ингибиторов TNF-альфа-лиганда, модуляторов TNF-альфа-лиганда, антагонистов TNF, агентов, связывающих TNF, ингибитора гена TNF, ингибиторов топоизомеразы II, антагонистов рецептора TrkA, агентов, связывающих тубулин, ингибитора тирозинкиназы Tyk2, модуляторов рецептора TNF типа II, неуказанных антагонистов цитокиновых рецепторов, агонистов рецептора витамина D3, модуляторов рецептора витамина D3, ингибитора лиганда Wnt и ингибитора лиганда Wnt 5A.

[0715] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из AP-005, 18C3 (истинное человеческое антитело против IL-1 альфа), ABX-464, ацитретина, адалимумаба, адипоцелла, AFB-035, аганирсена, AKP-11, алефацепта, алитретиноина, амило-5мера, аминоптерина, амиселимода, апремиласта, ASKP-1240, AST-005, ATI-2138, AVX-001, барицитиниба, белапектина (GR-MD-02), бертилимумаба, бетаметазона, BI-655066, BI-730357, BI-730460, BI-730460, бимекизумаба, BMS-986165, BMX-010, бриакинумаба, бродалумаба, BTT-1023, C-82, кальципотриола, кальцитриола, CC-90005, CCL-20LD, CD-10367, цертолизумаба пегола, CF-101, циклоспорина, CJM-112, CKBA, клобетазола пропионата + третиноина, CM-2489, CPL-409116, крисаборола, CS-12192, CT-327, CTX-101, далазатида, DFD-06, диметилфумарата, дитранола, DLX-105, DSXS-1411, DSXS-1535, DUR-928, EDP-1815, этанерцепта, флуоцинонида, FPP-003, GK-

664-S, GLG-801, GLPG-3121, GLPG-3667, GLPG-3970, GLY-2028, GMDP, GSK-2800528, GSK-2831781, GSK-2981278A, гуселькумаба, галометазона, HAT-1, IMO-3100, IMO-8400, инекальцитола, инфликсимаба, INV-103, IR-444, IR-502, итолизумаба, иксекизумаба, JN-2528, KBL-697, KD-025, LAS-41004, LEO-124249, LEO-29102, LEO-32731, LEO-35299, сукцинат лития, LNP-1955, LP-0200, M-1095, максакальцитола, MDX-018, метотрексата, MOL-4249, мометазона, MP-1032, MSB-03, миристилникотината, намилумаба, нейхулизумаба, никлозамида, NLP-91, NP-000888, NVN-1000, олопатадина, орилотимода, P-3072, P-3073, PAT-1657, Pc4, пефкальцитола, PF-06700841, Prurisol, PRX-003, PRX-167700, PUR-0110, рекомбинантного человеческого LFA-3/слитого белка антитела, RON-2315, RTU-1096, S-414114, секукинумаба, SHP-141, SMET-D1, SNK-01, SP-14019, SSS-07, такальцитола, тазаротена, тилдракизумаба, тирбанибулина (KX-01), тофацитиниба, торефоранта, трегализумаба, TU-2100, UCB-5857, UHE-105, улобетазола, устекинумаба, VBY-891, воклоспорина, VTP-43742, WBI-1001 и ZPL-389 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или любой их комбинации.

[0716] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего:

- ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы, включая, помимо прочего, ADX-629;
- агонисты аденозинового рецептора A3, включая, помимо прочего, пиклиденозон (CF-101);
- антагонист аденозинового рецептора A3, включая, помимо прочего, PBF-1650;
- ингибиторы АДФ-рибозилциклазы-1, включая, помимо прочего, IMO-3100;
- антагонист рецептора 5-HT1a, включая, помимо прочего, AX-1602;
- антагонист аполипопротеина A, включая, помимо прочего, ортикумаб;
- антагонист цитокиновых рецепторов, включая, помимо прочего, тапинаров;
- модулятор арилуглеводородного рецептора, включая, помимо прочего, NTI-528 и RLV-102;
- Bcl-xL Bcl-2-ассоциированные модуляторы промотора смерти, включая, помимо прочего, Pc4;
- ингибиторы бета-катенина, включая, помимо прочего, C-82;
- бромодомен-содержащий белковый ингибитор, включая, помимо прочего, BOS-475;

- ингибиторы Ca2+-канала 1, активирующие высвобождение Ca2+, включая, помимо прочего, CM-2489 и PRCL-02;
- ингибиторы кальциневрина, включая, помимо прочего, воклоспорин, пимекролимус, такролимус, циклоспорин, HS-378, оксеклоспорин, OLO-400, ADV-P3 и CTX-006;
- ингибиторы кальциевых каналов, включая, помимо прочего, RP-3128;
- ингибиторы катепсина S, включая, помимо прочего, VBY-129, VBY-891, RWJ-445380 и CRA-028129;
- антагонисты хемокинов CCR3, включая, помимо прочего, бертилимумаб;
- антагонист хемокина CXCR2, включая, помимо прочего, CCX-624;
- модуляторы CD223, включая, помимо прочего, GSK-2831781;
- антагонисты рецептора лиганда CD40, включая, помимо прочего, ASKP-1240, лукатумумаб и торализумаб;
- ингибиторы молекул клеточной адгезии, включая, помимо прочего, BIRT-2584, PC-114, аликафорсен, IC-747, ICM-3 и ISIS-2302;
- ингибиторы гликопротеина клеточной поверхности MUC18, включая, помимо прочего, PRX-003 и имапрелимаб;
- ингибиторы CREB-связывающего белка, включая, помимо прочего, C-82;
- хемокин CXCR1/2, включая, помимо прочего, LY-3041658;
- модуляторы хемокинов CXCR4, включая, помимо прочего, ADC CD184-FK506;
- ингибиторы цитозольной фосфолипазы A2, включая, помимо прочего, AVX-001;
- ингибиторы DHFR, включая, помимо прочего, метотрексат, CH-4051, CePep, CH-1504, MQX-5902 и MPI-2505;
- ингибитор альфа-протеинкиназы DYRK-1, включая, помимо прочего, VRN-02;
- ингибиторы тирозинкиназных рецепторов семейства EGFR, включая, помимо прочего, эрлотиниб, гидрохлорид икотиниба и SGT-210;
- ингибитор енолазы 1, включая, помимо прочего, HuL-001;
- ингибиторы лиганда эотаксина, включая, помимо прочего, бертилимумаб;
- модуляторы АТФ-синтазы F1F0, включая, помимо прочего, LYC-30937;
- антагонист рецептора FGF, включая, помимо прочего, добезилат калия;
- агонист рецепторов 2, 3 свободных жирных кислот, включая, помимо прочего, SFA-002;
- ингибиторы галектина-3, включая, помимо прочего, белапектин (GR-MD-02);
- агонисты глюкокортикоидов, включая, помимо прочего, бетаметазон, клобетазол, ауранофин, NM-135, DSXS-1538b и SEGRA;

- ингибиторы лиганда GM-CSF, включая, помимо прочего, намилумаб;
- модуляторы рецепторов GNRH, включая, помимо прочего, NL-001;
- ингибитор белка 2 GroEL, включая, помимо прочего, прозумаб;
- антагонисты гистаминовых рецепторов H1, включая, помимо прочего, олопатадин и лоратадин + нортриптилин;
- антагонисты гистаминовых рецепторов H4, включая, помимо прочего, торефорант и ZPL-389;
- ингибиторы гистондеацетилазы-2, включая, помимо прочего, KAR-1880;
- ингибиторы гистондеацетилазы 1, 6, 2, 3, включая, помимо прочего, реметиностат (SHP-141);
- ингибитор Hsp 90, включая, помимо прочего, CTXT-102;
- стимулятор альфа-субъединицы рецептора IL-2, включая, помимо прочего, NKTR-358;
- модулятор IL-2; включая, помимо прочего, CC-92252;
- антагонисты IL-10, включая, помимо прочего, пимекролимус;
- антагонисты IL-12, включая, помимо прочего, BOW-090, бриакинумаб, FM-202 и апилимод;
- антагонисты IL-17, включая, помимо прочего, иксекизумаб, секукинумаб, AFB-035, KD-025, DLX-3003, EBI-028, M-1095, IMO-3100, GR-1501, 608, вунакизумаб, сонелокимаб, AK-111, HB-0017 и SIM-335;
- агонист IL-17, включая, помимо прочего, ZL-1102;
- ингибитор гена IL17RA, включая, помимо прочего, XCUR-17;
- антагонисты IL-23, включая, помимо прочего, тилдракизумаб, BI-655066, AMG-139, бриакинумаб, мирикизумаб (LY-3074828), FM-202, апилимод, LY-2525623, рисанкизумаб и IBI-112;
- антагонист IL-23, включая, помимо прочего, устекинумаб и AK-101;
- антагонисты IL-8, включая, помимо прочего, BMS-986253 (MDX-018), AS-101, ABX-IL8, LI-312, SB-332235 и LF-216;
- антагонист рецептора 2 иммуноглобулиноподобного домена, включая, помимо прочего, CGEN-15001;
- ингибиторы субстрата-1 инсулинового рецептора, включая, помимо прочего, аганирсен;
- антагонисты рецепторов гамма-интерферона, включая, помимо прочего, пимекролимус, AMG-811, OA-1, AGT-1, мометазон + нортриптилин и фонтолизумаб;

- ингибиторы лиганда интерлейкина 17, включая, помимо прочего, CJM-112, нетакимаб и AFB-035;
- ингибиторы лиганда интерлейкина 17A, включая, помимо прочего, COVA-322, JS-005 и ABY-035/AFO2;
- модуляторы лиганда интерлейкина 17A, включая, помимо прочего, QX-002–N;
- ингибиторы лиганда интерлейкина 17A/17F, включая, помимо прочего, бимекизумаб;
- ингибиторы интерлейкина 23A, включая, помимо прочего, гуселькумаб и QX-004–N;
- антагонисты рецептора интерлейкина 17A, включая, помимо прочего, бродалумаб и LZM-012;
- ингибитор интерлейкин-1-подобного рецептора 2, включая, помимо прочего, спесолимаб и имисидолимаб;
- ингибиторы альфа-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, бермекимаб (CA-18C3);
- модуляторы бета-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, PUR-0110 и AR-100;
- ингибитор протеинкиназы IRAK-4, включая, помимо прочего, BAY-1834845;
- ингибитор тирозинкиназы Itk, включая, помимо прочего, JTE-051;
- ингибиторы тирозинкиназы JAK, включая, помимо прочего, CS-17380;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1, включая, помимо прочего, итацитиниб, аброцитиниб (PF-04965842), солцитиниб, SHR-0302 и филготиниб;
- ингибитор тирозинкиназы JAK1,2,3, включая, помимо прочего, джактиниб;
- ингибитор тирозинкиназы JAk1,2, включая, помимо прочего, барицитиниб и руксолитиниб;
- ингибитор тирозинкиназы TYk2, включая, помимо прочего, брепоцитиниб;
- ингибитор тирозинкиназы Jak1, включая, помимо прочего, PF-06263276;
- ингибитор тирозинкиназы JAk 1,3, включая, помимо прочего, CS-944X, тофацитиниб и пефицитиниб;
- ингибиторы потенциалзависимого калиевого канала-3 KCNA, включая, помимо прочего, KPI-150, далазатид, BNC-164 и SPS-4251;
- ингибиторы тирозинкиназы Lck, включая, помимо прочего, BMS-350751 и NTRC-0625-0;
- антагонисты рецептора лизофосфатидата-1, включая, помимо прочего, BMS-986202;

- ингибиторы MAP-киназы, включая, помимо прочего, AIK-33 и KIN-3032;
- мембранные ингибиторы аминооксидазы меди, включая, помимо прочего, вепалимомаб, BTT-1023, RTU-1096 и PRX-167700;
- ингибиторы металлопротеазы-1, включая, помимо прочего, KIN-3032 и HMR-1571;
- митохондриальные стимуляторы белка теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, включая, помимо прочего, INV-103;
- нерецепторные антагонисты тирозинкиназы TYK2, включая, помимо прочего, SAR-20347, ICP-332 и SDC-1801;
- стимуляторы фактора 2, связанного с ядерным эритроидом 2, включая, помимо прочего, диметилфумарат и XP-23829;
- ингибиторы ядерного фактора каппа B, включая, помимо прочего, S-414114, VGX-1027, AKBA, SP-100030 и YP-008;
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, включая, помимо прочего, Пруризол;
- ингибитор бета-субъединицы рецептора онкостатина M, включая, помимо прочего, виксарелимаб;
- дельта-антагонисты опиоидных рецепторов, включая, помимо прочего, HS-378;
- ингибитор лиганда OX40, включая, помимо прочего, KY-1005;
- ингибитор киназы P38 MAP, включая, помимо прочего, AMG-101, AIK-3, VGX-1027, AIK-a1, BMS-582949, дорамапимод, семапимод, TA-5493, HEP-689 и RWJ-68354;
- ингибиторы лиганда паратироидного гормона, включая, помимо прочего, инекальцитол;
- ингибиторы PDE 4, включая, помимо прочего, апремиласт, рофлумиласт, орисмиласт, MK-0873, Ro-20-1724, HMR-1571, RPR-122818, HPP-737, крисаборол и DC-591042;
- ингибитор PDE 4b, включая, помимо прочего, GRT-6015;
- ингибитор альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, Hemay-005;
- ингибиторы P-гликопротеина, включая, помимо прочего, бонингмицин;
- антагонист бета-амилоида, включая, помимо прочего, GC-021109;
- ингибиторы дельта-киназы фосфоинозитид-3, включая, помимо прочего, селеталисиб (UCB-5857);
- ингибитор комплекса 2 mTOR, включая, помимо прочего, бимиралисиб;
- ингибиторы гамма-киназы фосфоинозитид-3, включая, помимо прочего, пептид TAT–N25;

- ингибитор фосфолипазы A2, включая, помимо прочего, ZPL-521, Project P-0229, BMS-181162 и BMS-188184;
- модуляторы лиганда 1 запрограммированной гибели клеток, включая, помимо прочего, GX-P2;
- стимулятор белка 1 запрограммированной гибели клеток, включая, помимо прочего, LY-3462817 и CC-90006;
- стимуляторы гликопротеина-лиганда P-селектина-1, включая, помимо прочего, тонейгулизумаб;
- гликопротеин-лиганд-1 P-селектина, включая, помимо прочего, AbGn-168H;
- агонисты рецепторов ретиноевой кислоты, включая, помимо прочего, ацитретин, тазаротен, третиноин, тазаротен-аротиноид трометамол, CD-1599, AM-580, BMS-181163 и CPR-2005;
- антагонисты гамма-рецептора ретиноевой кислоты, включая, помимо прочего, VTP-43742 и BBI-6000;
- обратные агонисты гамма-рецептора ретиноевой кислоты, включая, помимо прочего, GSK-2981278A и JNJ-3534;
- агонисты ретиноидных рецепторов, включая, помимо прочего, RASP;
- агонисты ретиноидного X-рецептора, включая, помимо прочего, LGD-1550;
- модуляторы ретиноидных X-рецепторов, включая, помимо прочего, бексаротен, алитретиноин, ALRT-1069, LGD-1069 и Net-4IB;
- агонисты гамма-агонистов ретиноидного рецептора Z, включая, помимо прочего, NCE-407;
- обратные агонисты ретиноидного гамма-рецептора Z, включая, помимо прочего, ARN-6039, IMU-935, BOS-172767, SAR-441169 и INV-17;
- антагонист ретиноидного гамма-рецептора Z, включая, помимо прочего, AUR-101, JTE-451, ESR-114, ABBV-157 и AZD-0284;
- ингибиторы ро-ассоциированной протеинкиназы 2, включая, помимо прочего, KD-025;
- ингибитор киназы RIP-1, включая, помимо прочего, GSK-2982772, DNL-758 и VRN-04;
- ингибиторы рибонуклеазы P, включая, помимо прочего, RASP;
- модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, включая, помимо прочего, амиселимод, AKP-11, FP-253 и CS-0777;
- агонист сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, включая, помимо прочего, AK-119, SCD-044 и SYL-927;

- модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора-5, включая, помимо прочего, CBP-307;
- ингибиторы тирозинкиназы Src, включая, помимо прочего, тирбанибулин (KX-01);
- ингибиторы STAT-3, включая, помимо прочего, TAK-114, GLG-801 и MOL-4249;
- ингибитор тирозинкиназы Syk, включая, помимо прочего, HMPL-523;
- модуляторы фактора транскрипции T-box TBX21, включая, помимо прочего, SB-020;
- ингибиторы антигена CD6 дифференцировки Т-клеток, включая, помимо прочего, итолизумаб;
- ингибиторы гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности, включая, помимо прочего, трегализумаб;
- стимулятор гликопротеина CD28 Т-клеточной поверхности, включая, помимо прочего, терализумаб;
- бета-агонисты TGF, включая, помимо прочего, трегализумаб;
- антагонисты TLR-7, включая, помимо прочего, IMO-3100;
- антагонисты TLR-9, включая, помимо прочего, IMO-3100 и GNKS-356;
- антагонист TLR 7,8,9, включая, помимо прочего, IMO-8400;
- ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, адалимумаб, CHS-1420, BAX-2923, MSB-11022, ABP-501, MYL-1401A, инфликсимаб, цертолизумаб пегол, AST-005, этанерцепт, опинерцепт, ISIS-104838, DLX-105, SSS-07, DLX-2751, DLX-105, Debio-0512, TAQ-588, адалимумаб, плакулумаб, PMI-001, CYT-020-TNFQb, AN-0128, CYT-007-TNFQb, SYI-2074, YP-008, SCT-640A, SBT-104 и T-1649;
- модуляторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, PUR-0110, CDP-571 и ACU-D2;
- антагонисты TNF, включая, помимо прочего, цертолизумаб пегол, SCB-808, BAX-2200, CT-P05, SCB-131, GSK-2800528, онерцепт и ALS-00T2-0501;
- агенты, связывающие TNF, включая, помимо прочего, адалимумаб, цертолизумаб пегол SCB-131, онерцепт, CT-P17, SBC-808, ABP-501, MYL-1401A, MSB-11022, BAX-2923, CHS-1420 и BCD-057;
- ингибитор гена TNF, включая, помимо прочего, AST-005;
- ингибиторы топоизомеразы II, включая, помимо прочего, GPX-150;
- антагонисты рецептора TrkA, включая, помимо прочего, VM-902A, CT-327, K-252a и лестауртиниб;
- агенты, связывающие тубулин, включая, помимо прочего, KX-01 и паклитаксел;

- ингибитор тирозинкиназы Tyk2, включая, помимо прочего, деукравацитиниб, PF-06826647, ABBV-712 и CS-43001;
- модуляторы рецептора TNF типа II, включая, помимо прочего, TNR-001, BAX-2200 и SCB-131;
- неуказанные антагонисты цитокиновых рецепторов, включая, помимо прочего, тетратиомолибдат, JD-4000, X-083-NAB, SPHD-400, пимекролимус и HMPL-010;
- агонисты рецептора витамина D3, включая, помимо прочего, инекальцитол, максакальцитол, кальципотриол, фалекальцитриол, максакальцитол, кальцитриол NS-78, такальцит, кальципотриол, кальцитиазол, эккальциден, лексакальцитол, атокальцитол и Ro-65-2299;
- модуляторы рецептора витамина D и D3, включая, помимо прочего, VS-320 и VS-105;
- ингибитор лиганда Wnt, включая, помимо прочего, SM-04755; и
- ингибитор лиганда Wnt 5A, включая, помимо прочего, Box-5.

Комбинированная терапия ревматоидного артрита

[0717] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть объединены с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, которые подходят для лечения или облегчения ревматоидного артрита. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ингибиторов 14-3-3 белка эта, ингибиторов 5-липоксигеназы, ингибиторов abl-тирозинкиназы, агонистов рецептора ACTH, агонистов аденозинового рецептора A3, ингибиторов аденозиндезаминазы, ингибиторов ADP-рибозилциклазы-1, модуляторов ADP-рибозилциклазы-1, ингибиторов фактора 6 ADP-рибозилирования, лигандов адренокортикотропного гормона, ингибиторов агреканазы-2, модуляторов альбумина, конъюгата стероида против TNF, антагониста рецептора аденозина A1, модулятора аннексина A1, ингибиторов транскрипционного фактора AP1, модулятора аполипопротеина B, агониста арильного углеводородного рецептора плюс аутоантиген, ингибиторов базигина, ингибиторов белка bcr, ингибиторов антигена CD19 B-лимфоцитов, ингибиторов антигена CD20 B-лимфоцитов, модуляторов антигена CD20 B-лимфоцитов, ингибитора молекулы адгезии клеток B-лимфоцитов, ингибиторов лиганда стимулятора B-лимфоцитов, модуляторов рецептора брадикинина, ингибиторов гена

BRAF, ингибиторов аминотрансферазы 1 с разветвленными аминокислотами, ингибиторов бромодоминсодержащих белков, ингибиторов тирозинкиназы Btk, антагонистов кадгерина-11, ингибиторов кальциневрина, ингибиторов кальциевых каналов, ингибитора кальретикулина, ингибиторов карбоангидразы, ингибиторов катепсина K, ингибиторов катепсина S, антагонистов хемокинов CCR1, антагонистов хемокинов CCR2, модуляторов гена CCR3, антагонистов хемокинов CCR5, антагонистов CD126, модуляторов CD29, модуляторов CD3, агонистов CD39, агонистов CD4, антагонистов CD4, ингибиторов лиганда CD40, антагонистов рецептора лиганда CD40, модуляторов рецептора лиганда CD40, антагонистов CD52, агонистов CD73, модуляторов CD79b, антагонистов CD80, антагонистов CD86, антагонистов CD95, ингибиторов молекул клеточной адгезии, модулятора шаперонина, ингибиторов холинкиназы, стимуляторов кластерина, ингибиторов фактора C5 комплемента, стимуляторов фактора комплемента, ингибиторов C-реактивного белка, антагонистов CSF-1, ингибиторов хемокинового лиганда CXC10, антагонистов хемокинов CXCR4, ингибиторов циклинзависимой киназы 1, ингибиторов циклинзависимой киназы-2, ингибиторов циклинзависимой киназы-4, ингибиторов циклинзависимой киназы-5, ингибиторов циклинзависимой киназы-6, ингибиторов циклинзависимой киназы-7, ингибиторов циклинзависимой киназы-9, ингибиторов циклооксигеназы 2, модуляторов циклооксигеназы 2, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов цитозольной фосфолипазы A2, цитотоксических модуляторов белка-4 Т-лимфоцитов, цитотоксических стимуляторов белка-4 Т-лимфоцитов, стимулятора гамма-дезоксирибонуклеазы, ингибиторов DHFR, ингибиторов диамин-ацетилтрансферазы, ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы, ингибитора альфа-протеинкиназы DYRK-1, ингибиторов фактора элонгации 2, ингибитора енолазы 1, ингибиторов лиганда эотаксина 2, антагонистов простаноидных рецепторов EP4, агонистов рецептора эритропоэтина, антагониста фактора XIIa, лигандов Fas, лигандов Fas, ингибиторов лиганда FGF-2, модуляторов FK506-связывающего белка-12, антагонистов фолата, агонистов рецептора фолата, антагонистов бета-рецептора фолата, модуляторов рецептора фолата, ингибиторов фракталкинового лиганда, ингибиторов фин-тирозинкиназы, антагонистов рецептора 15, связанного с G-белком, модуляторов рецептора GABA A, агонистов глюкокортикоидов, антагонистов глюкокортикоидов, стимуляторов лейциновой молнии, индуцированных глюкокортикоидами, ингибиторов лиганда GM-CSF, антагонистов рецептора GM-CSF, модуляторов рецепторов GM-CSF, ингибиторов альфа-лиганда регулируемого белка, ингибиторов H+ K+ АТФазы, антагонистов гистаминовых рецепторов H4, ингибиторов гистондеацетилазы, ингибиторов гистондеацетилазы-6,

ингибиторов белка gp120 ВИЧ-1, альфа-модуляторов антигена HLA класса II DQ-2, ингибиторов антигена HLA класса II, модуляторов антигена HLA класса II, ингибиторов семейства Hsp 70, ингибиторов фактора-1, индуцируемых гипоксией, стимуляторов гена IFNB, ингибиторов бета-киназы I-каппа B, ингибиторов I-каппа B-киназы, антагонистов IL-1, агонистов IL-10, агонистов IL-11, антагонистов IL-12, антагонистов IL-15, антагонистов IL-17, модуляторов рецептора IL-17, антагониста дополнительного белка рецептора IL-18, ингибиторов лиганда IL-8, агонистов IL-2, антагонистов IL-2, антагонистов IL-21, антагонистов IL-23, антагонистов IL-3, агонистов IL-4, антагонистов IL-6, модуляторов рецептора IL-6, нейтрализующих IL-6 человеческих антител, антитела против IL6, антагонистов иммуноглобулина, агонистов иммуноглобулина G1, антагонистов иммуноглобулина G1, модуляторов иммуноглобулина G1, антагонистов иммуноглобулина G2, модуляторов иммуноглобулина G2, модуляторов иммуноглобулина гамма Fc рецептора II, антагонистов Fc-рецептора иммуноглобулина IIB, модуляторов каппа иммуноглобулина, антагонистов иммуноглобулина M, индуцибельных ингибиторов синтазы оксида азота (ингибиторы iNOS), ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсибилизаторов инсулина, антагонистов интегрина альфа-1/бета-1, антагонистов интегрина альфа-4/бета-1, антагонистов интегрина альфа-9, антагонистов интегрина, лигандов бета-интерферона, лигандов гамма-интерферона, ингибиторов лиганда интерлейкина 17A, ингибиторов лиганда интерлейкина 17F, интерлейкина 23A, лигандов интерлейкина, антагонистов рецептора интерлейкина 17A, ингибиторов бета-лиганда интерлейкина-1, лигандов интерлейкина-10, лигандов интерлейкина-2, лигандов интерлейкина-4, ингибиторов лиганда интерлейкина-6, ингибиторов тирозинкиназы Itk, ингибиторов тирозинкиназы JAK, ингибиторов тирозинкиназы Jak1, ингибиторов тирозинкиназы Jak2, ингибиторов гена JAK3, ингибиторов тирозинкиназы Jak3, ингибиторов N-концевой киназы Jun, модуляторов потенциал-зависимого калиевого канала-3 KCNA, модуляторов белка 1, ассоциированного с kelch-подобным ECH, комплекта ингибиторов тирозинкиназы, модуляторов LanC-подобного белка 2, антагониста лейкотриенового рецептора BLT, ингибиторов гена LITAF, антагонистов рецептора антигена-3 функции лимфоцитов, ингибиторов тирозинкиназы Lyn, конъюгата макрофаг-лекарственное средство (MDC), модуляторов маннозного рецептора 1 макрофагов, ингибиторов MAdCAM, модуляторов киназы MAP, ингибиторов гена MAP3K2, ингибиторов MAPKAPK5, ингибиторов матриксных металлопротеаз, ингибиторов гена MCL1, ингибиторов протеинкиназы MEK, ингибиторов протеинкиназы MEK-1, ингибиторов протеинкиназы MEK-2, мембранных ингибиторов медноаминооксидазы, ингибиторов металлопротеазы-2, ингибиторов

металлопротеазы-9, метилпреднизолона, ингибиторов мидкинового лиганда, митохондриальных стимуляторов белка теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов mTOR, стимуляторов НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, ингибиторов гена NAMPT, стимуляторов ингибитора NF каппа B, ингибиторов гена NFAT, стимуляторов гена NFE2L2, антагонистов никотиновых рецепторов ацетилхолина, модуляторов рецепторов NK-клеток, антагонистов NK-рецепторов, активирующих NKG2 A B, антагонистов NK-рецепторов, активирующих NKG2 D, ядерных стимуляторов фактора 2, родственного эритроиду 2, ингибиторов ядерного фактора каппа B, модуляторов ядерного фактора каппа B, ингибиторов p105 ядерного фактора каппа B, агонистов рецептора опиоидного фактора роста, дельта-антагонистов опиоидного рецептора, антагонистов фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторов лиганда фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторов оксидоредуктазы, агонистов пуринорецепторов P2X7, ингибиторов киназы p38 MAP-альфа, ингибиторов киназы p38 MAP, ингибиторов PDE 4, ингибиторов PDE 5, агонистов рецептора PDGF, антагонистов рецептора PDGF, ингибиторов лиганда PDGF-B, ингибиторов гена PERK, ингибиторов дельта-киназы фосфоинозитид-3, ингибиторов гамма-киназы фосфоинозитид-3, ингибиторов фосфолипазы A2, антагонистов рецептора фактора активации тромбоцитов, агонистов гамма-PPAR, модуляторов белка 1 запрограммированной гибели клеток, стимуляторов синтазы простагландина D, ингибиторов протеинаргининдеиминазы, ингибиторов протеинтирозинкиназы, антагониста протеазо-активируемого рецептора-2, ингибиторов белка биосинтеза пурина PurH, ингибиторов ро-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибиторов сепразы, преобразователя сигнала, модуляторов CD24, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2, модуляторов сфингозин-1-фосфатфосфатазы, ингибиторов гена STAT3, модулятора сывороточного белка амилоида A, стимуляторов супероксиддисмутазы, ингибиторов тирозинкиназы семейства SYK, ингибиторов тирозинкиназы Syk, ингибиторов синдекана-1, антагонистов T-клеточных рецепторов, модуляторов T-клеточных рецепторов, ингибиторов гликопротеина CD28 на поверхности T-клеток, стимуляторов гликопротеина CD28 на поверхности T-клеток, модуляторов TAK1-связывающего белка, модуляторов талина, ингибиторов антигена CD6 дифференцировки T-клеток, ингибиторов поверхностного гликопротеина CD8 T-клеток, модуляторов тенасцина, бета-агонистов TGF, агонистов тимулина, антагонистов TLR-2, антагонистов TLR-4, антагонистов TLR-9, ингибиторов альфа-лиганда TNF, модуляторов альфа-лиганда TNF, антагонистов TNF, ингибиторов гена TNF, модуляторов рецептора TNF, ингибиторов гена TNFSF11, ингибиторов транскрипционного фактора p65,

ингибиторов транскрипционного фактора RelB, модуляторов трансферрина, модулятора транстиретина, антагонистов рецептора фактора некроза опухоли 13C, ингибиторов лиганда фактора некроза опухоли 15, ингибиторов лиганда фактора некроза опухоли 13, ингибиторов лиганда фактора некроза опухоли, антагонистов рецептора IL-1 типа I, антагонистов рецептора TNF типа I, модуляторов рецептора TNF типа II, неуказанных агонистов GPCR, антагонистов рецептора VEGF, антагонистов рецептора VEGF-2, модуляторов рецептора VEGF-2, ингибиторов лиганда VEGF-B, ингибиторов X-связанного белка апоптоза, и ингибиторов тирозинкиназы zap70.

[0718] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из меченного 99mTc аннексина V-128, абатацепта, биоаналога абатацепта, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, акалабрутиниба, ацеклофенака, актарита, AdMSC, MS-392, адалимумаба, биоаналога адалимумаба, последующего биологического препарата адалимумаба, AK-106, ALX-0061, Amilo-5MER, аминоптерина, AMT-101, анакинры, биоаналога анакинры, последующего биологического препарата анакинры, аннексузлимаба, ARG-301, ARQ-250, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, барицитиниба, BI-655064, бимекизумаба, BiP (ревматоидный артрит), BLHP-006, блисибимода, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, канакинумаба, Cartistem, CCX-354, CD24-IgFc, целекоксиба, цердулатиниба, цертолизумаба пегола, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, цибинетида, циклоспорина, клазакизумаба, CNTO-6785, кортикотропина, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, DEN-181, дефлазакорта, ревумавакса, деносумаба, диацереина, диклофенака, DWJ-1421, E-6011, моноглицеридов эйкозапентаеновой кислоты, этанерцепта, биоаналога этанерцепта, последующих биологических препаратов этанерцепта, этодолака, эторикоксиба, филготиниба, фосдагрокората, GLPG-3970, герилимзумаба, гинзенозида C-K, гивиностата, GLPG-4399, козьих поликлональных антител, голимумаба, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HHT-109, HM-71224, HMPL-523, HST-003, гиалуроната натрия, (S)-гидроксихлорохина, IB-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), IB-RA (пероральный, ревматоидный артрит), IcanoMAB, ICP-022, игуратимода, IMD-2560, имидазолсалицилата, инфликсимаба, инфликсимаба биобеттера, биоаналога инфликсимаба, CT-P13, INSIX RA, последующего биологического препарата интерферона гамма, интерлейкина-2 (инъекционный), последующего биологического препарата интерлейкина-2, INV-103, IR-501, итолизумаба, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KB-312, KD-025, кетопрофена + омепразола, KINE-101, LB-

600, лефлуномида, лензилумаба, LLDT-8, LNK-01001, LNP-1955, лумиракоксиба, LY-3090106, маситиниба, маврилимумаба, MBS-2320, MEDI-5117, мелоксикама, метотрексата, MGD-010, мизопростола + диклофенака, MM-A01-01, монализумаба, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC-375, набуметона, намилумаба, напроксена + эзомепразола, напроксена + эзомепразола стронция, NIP-046, окаратузумаба, офатумумаба, OHR-118, олокизумаба, OM-89, напроксена для приема один раз в день (пероральное контролируемое высвобождение, боль), ONO-4059, оралгама, озорализумаба, ингибиторов PAR-2, пефицитиниба, пелюбипрофена, PF-06687234, пиперидона гидрохлорида, пироксикама, преднизолона, преднизона, Procell, Prosorba, PRT-2607, PRTX-100, PRX-167700, QBSAU, рабексимода, RCT-18, рекомбинантного человеческого моноклонального антитела CD22 (внутривенная инфузия), Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (Шэньчжэнь), RA-Curcusome, рекомбинантного антагониста рецептора человеческого интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), рекомбинантного слитого белка человеческого интерлейкина-2, рекомбинантного рецептора TNF 2-Fc, RG-6125, RhuDex, рифабутина + кларитромицина + клофазимина, ритуксимаба, биоаналога ритуксимаба, Toritz, последующего биологического препарата ритуксимаба, RPI-78, SAN-300, сарилумаба, SBI-087, селициклиба, SHR-0302, сирукумаба, спебрутиниба, SR-047, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, такролимуса, TAK-020, TAK-079, таренфлурбила (трансдермальный спрей, кожные заболевания/ревматоидный артрит), технеция Tc 99m тилманоцепта, метилендифосфоната технеция [99Tc], теноксикама, Дебио-0512, тоцилизумаба, тофацитиниба, цитрата тофацитиниба, TQG-2813, Trichuris suis ova, мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповины (в/в, PA/заболевания печени), устекинумаба, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YH-1713, YHB-1411-2, YRA-1909 и ZM-008 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или любой их комбинации.

[0719] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего:

- ингибиторы эта-белка 14-3-3, включая, помимо прочего, моноклональные антитела против AGX-020 (ревматоидный артрит) и аугурекс;
- ингибиторы 5-липоксигеназы, включая, помимо прочего, дарбуфелон, тебуфелон, ZD-2138, эталоциб, PGV-20229, L-708780, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A и SKF-104351;

- ингибиторы 5-липоксигеназы/циклооксигеназы, включая, помимо прочего, теноксикам, ликофелон, тенидап, тепоксалин, флобуфен, SKF-86002, WY-28342 и CI-986;
- гамма-агонисты 5-липоксигеназы/PPAR, включая, помимо прочего, эталоциб;
- ингибиторы тирозинкиназы Abl/ингибиторы белка Bcr / ингибиторы тирозинкиназы Kit / антагонисты рецептора PDGF / ингибиторы сигнальной трансдукции, включая, помимо прочего, иматиниб;
- агонисты рецептора ACTH/лиганды адренокортикотропного гормона / агонисты рецептора опиоидного фактора роста, включая, помимо прочего, FAR-404 и ацетат метенкефалина + ацетат тридеактида;
- антагонист рецептора аденозина A1, включая, помимо прочего, CP-25;
- агонисты аденозинового рецептора A3, включая, помимо прочего, CF-101 (пиклиденозон);
- ингибиторы аденозиндезаминазы, кладрибин, пентостатин и FR-221647;
- ингибиторы ADP-рибозилциклазы-1, включая, помимо прочего, даратумумаб;
- модуляторы ADP-рибозилциклазы-1/ингибиторы синдекана-1, включая, помимо прочего, индатуксимаб равтанзин;
- ингибиторы фактора рибозилирования 6 ADP, включая, помимо прочего, NAV-2729;
- лиганды адренокортикотропного гормона, включая, помимо прочего, кортикотропин и Маллинкродт;
- ингибиторы гена аггреканазы-2/TNF, включая, помимо прочего, GIBH-R-001-2;
- модуляторы альбумина, включая, помимо прочего, ONS-1210;
- модуляторы альбумина / антагонисты IL-6, включая, помимо прочего, ALX-0061 (вобарилизумаб);
- модуляторы альбумина / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, HOT-3010;
- ингибиторы фактора транскрипции AP1 / ядерного фактора каппа B, включая, помимо прочего, таренфлурбил и SP-100030;
- конъюгаты антитело-лекарственное средство против стероидного TNF (анти-TNF-GRM), включая, помимо прочего, ABBV-3373 и ABBV-154;
- ингибиторы базигина/аминотрансферазы 1 с разветвленными аминокислотами / ингибиторы металлопротеазы-9 / ингибиторы металлопротеазы-2, включая, помимо прочего, ERG-240;
- ингибиторы BET, включая, помимо прочего, GSK-3358699;

- биспецифическое анти-CD86/IL-10, включая, помимо прочего, APVO-210;
- биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное против BAFF и IL-17A, включая, помимо прочего, тибулизумаб;
- биспецифический конъюгат антитело-пептид (BAFF/ICOSL), включая, помимо прочего, AMG-570;
- ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD19, включая, помимо прочего, MDX-1342;
- ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD19 / антагонисты рецептора IIB иммуноглобулина гамма Fc, включая, помимо прочего, XmAb-5871;
- ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20, включая, помимо прочего, окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб, ABP-798, Maball, Mabtas, Reditux, Zytux, велтузумаб, окаратузумаб, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101 и JHL-1101;
- модуляторы антигена CD20 B-лимфоцитов, включая, помимо прочего, SBI-087, TRU-015, DXL-625 и MabionCD20;
- ингибитор молекулы адгезии клеток B-лимфоцитов, включая, помимо прочего, SM-06;
- ингибиторы лиганда стимулятора B-лимфоцитов, включая, помимо прочего, белимумаб, RCT-18, блисибимод, табалумаб и бриобацепт;
- лиганд стимулятора B-лимфоцитов / ингибиторы лиганда 13 фактора некроза опухоли, включая, помимо прочего, атацицепт;
- модуляторы рецепторов брадикинина / ингибиторы гистондеацетилазы / агонисты пуринорецепторов P2X7, включая, помимо прочего, гивиностат;
- ингибиторы гена BRAF / протеинкиназы MEK / гена PERK, включая, помимо прочего, биниметиниб;
- бромодоменсодержащие белковые ингибиторы, включая, помимо прочего, RVX-297, ZEN-003694
- ингибиторы тирозинкиназы Btk, включая, помимо прочего, AC-0058, акалабрутиниб, HM-71224, спебрутиниб, BMS-986142, TAK-020, тирабрутиниб (ONO-4059), TAS-5315, ABBV-105, GDC-0834, EBI-1459, BMS-986195, эвобрутиниб, фенебрутиниб, SIMM-016 и YZJ-3058;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk / ингибиторы тирозинкиназы Syk / антагонисты рецептора VEGF-2, включая, помимо прочего, CG-026806;

- ингибиторы тирозинкиназы Btk / антагонисты IL-6, включая, помимо прочего, RN-486;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk / тирозинкиназы Jak1, включая, помимо прочего, упадацитиниб + ABBV-105;
- ингибиторы тирозинкиназы Btk / тирозинкиназы Jak3, включая, помимо прочего, AC-0025;
- антагонисты кадгерина-11, включая, помимо прочего, RG-6125;
- ингибиторы кальциневрина, включая, помимо прочего, циклоспорин;
- ингибиторы кальциневрина / дельта-антагонисты опиоидных рецепторов, включая, помимо прочего, HS-378;
- ингибиторы кальциевых каналов, включая, помимо прочего, RP-3128;
- ингибитор кальретикулина, включая, помимо прочего, ALB-001 и ZYBK-2;
- ингибиторы карбоангидразы / циклооксигеназы 2, включая, помимо прочего, полмакоксиб;
- ингибиторы катепсина K, включая, помимо прочего, CRA-013783 и VEL-0230;
- ингибиторы катепсина K / катепсина S, включая, помимо прочего, AM-3876 и NPI-2019;
- ингибиторы катепсина S, включая, помимо прочего, MIV-247 и RWJ-445380;
- антагонисты хемокинов CCR1, включая, помимо прочего, BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715 и PS-375179;
- антагонисты хемокинов CCR2, включая, помимо прочего, MK-0812 и AZD-6942;
- модуляторы гена CCR3 / ингибиторы лиганда эотаксина 2, включая, помимо прочего, CM-102;
- антагонисты хемокинов CCR5, включая, помимо прочего, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672 и AZD-8566;
- модуляторы CD29 / лиганды интерлейкина-10, включая, помимо прочего, PF-06687234;
- модуляторы CD3, включая, помимо прочего, отеликсизумаб;
- агонисты CD39 / CD73, включая, помимо прочего, AAV5-CD39 / CD73 (ревматоидный артрит) и Артроген;
- антагонисты хемокинов CCR5 / агонисты CD4 / ингибиторы белка gp120 ВИЧ-1, включая, помимо прочего, маравирок;
- антагонисты CD4, включая, помимо прочего, занолимумаб, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, кленоликсимаб и DerG-PG275Cit;

- ингибиторы лиганда CD40, включая, помимо прочего, дапиролизумаб пегол и TNX-1500;
- антагонисты рецептора лиганда CD40, включая, помимо прочего, BI-655064, анти-CD40-XTEN, тенеликсимаб, VIB-4920 и искалимаб;
- модуляторы рецептора лиганда CD40 / модуляторы иммуноглобулина G1, включая, помимо прочего, CFZ-533;
- антагонисты CD52 / стимуляторы кластерина, включая, помимо прочего, алемтузумаб;
- биспецифическое антитело CD32B / CD79B, включая, помимо прочего, PRV-3279 (MGD-010);
- антагонисты CD80, включая, помимо прочего, абатацепт биобеттер;
- антагонисты CD80 / ингибиторы гликопротеина CD28 поверхности Т-клеток, включая, помимо прочего, RhuDex;
- антагонисты CD80 / антагонисты CD86, включая, помимо прочего, XENP-9523 и ASP-2408;
- антагонисты CD86, включая, помимо прочего, абатацепт биосупериор;
- антагонисты CD86 / цитотоксические модуляторы белка-4 Т-лимфоцитов, включая, помимо прочего, ES-210;
- антагонисты CD95, включая, помимо прочего, DE-098 и CS-9507;
- ингибиторы молекул клеточной адгезии, включая, помимо прочего, аликафорсен, NPC-17923, TK-280 и PD-144795;
- антагонисты хемокиновых рецепторов, включая, помимо прочего, PF-06835375;
- ингибиторы фактора С5 комплемента, включая, помимо прочего, экулизумаб,
- ингибиторы фактора комплемента С5 / антагонисты IL-1, включая, помимо прочего, антисмысловые олигонуклеотиды (ревматоидный артрит) и стимуляторы фактора комплемента Медицинского центра Лейденского университета, включая, помимо прочего, CM-101;
- ингибиторы С-реактивного белка, включая, помимо прочего, ISIS-353512;
- ингибиторы С-реактивного белка / ингибиторы циклооксигеназы 2 / ингибиторы ядерного фактора каппа В / антагонисты иммуноглобулина М / антагонисты рецептора IL-2 / антагонисты PGE2: антагонисты IB-RACSF-1, включая, помимо прочего, маситиниб, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324 и JNJ-28312141;

- антагонисты CSF-1 / ингибиторы тирозинкиназы Fyn / ингибиторы тирозинкиназы Kit / ингибиторы тирозинкиназы Lyn / модуляторы рецепторов NK-клеток / антагонисты рецепторов PDGF, включая, помимо прочего, маситиниб;
- ингибиторы хемокинового лиганда CXC10, включая, помимо прочего, 946414-98-8 и BMS-936557;
- антагонисты хемокинов CXCR4, включая, помимо прочего, плериксафор;
- ингибиторы CDK-2/7/9/ингибиторы гена MCL1, включая, помимо прочего, селициклиб;
- ингибиторы CDK-1/2/5/7/9, включая, помимо прочего, BP-14;
- модулятор шаперонина, включая, помимо прочего, IRL-201805;
- ингибиторы циклооксигеназы 2, включая, помимо прочего, целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и лумиракоксиб;
- ингибиторы циклооксигеназы 2 / оксидоредуктазы, включая, помимо прочего, этодолак;
- модуляторы циклооксигеназы 2, включая, помимо прочего, DRGT-46;
- ингибиторы циклооксигеназы, включая, помимо прочего, ацеклофенак, диклофенак, напроксинод, напроксен этемесил, набуметон, алив, пелюбипрофен, LY-210073, NS-398, бромфенак, L-746483, LY-255283, ибупрофен, флурбипрофен, SC-57666 и бермопрофен;
- ингибиторы циклооксигеназы / ингибиторы H+ K+ АТФазы, включая, помимо прочего, напроксен + эзомепразол стронция;
- ингибиторы циклооксигеназы / агонисты PGE1, включая, помимо прочего, мизопростол + диклофенак;
- ингибиторы циклооксигеназы / ингибиторы оксидоредуктазы, включая, помимо прочего, имидазолсалицилат;
- ингибиторы цитозольной фосфолипазы A2 / ингибиторы фосфолипазы A2, включая, помимо прочего, AVX-002;
- цитотоксические стимуляторы белка-4 Т-лимфоцитов / ингибиторы гликопротеина CD28 поверхности Т-клеток, включая, помимо прочего, абатацепт, BMS-188667 и белатацепт;
- стимулятор гамма-дезоксирибонуклеазы, включая, помимо прочего, NTR-441;
- ингибиторы DHFR, включая, помимо прочего, MPI-2505, Jylamvo и ZeNEO-метотрексат;
- ингибиторы DHFR / антагонисты фолата / модуляторы трансферрина, включая, помимо прочего, метотрексат;

- ингибиторы диамин-ацетилтрансферазы, включая, помимо прочего, диминазена ацетурат;
- ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, включая, помимо прочего, ASLAN-003, HWA-486 и ABR-224050;
- ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы / протеин-тирозинкиназы, включая, помимо прочего, лефлуномид;
- ингибитор альфа-протеинкиназы DYRK-1, включая, помимо прочего, VRN-02;
- ингибиторы фактора элонгации 2 / лиганды интерлейкина-2 / стимуляторы НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, включая, помимо прочего, денилейкин дифтитокс;
- ингибитор енолазы 1, включая, помимо прочего, HuL-001;
- антагонисты простаноидных рецепторов EP4, включая, помимо прочего, CR-6086;
- агонисты рецептора эритропоэтина, включая, помимо прочего, цибинетид;
- лиганды Fas, включая, помимо прочего, AP-300;
- ингибиторы лиганда FGF-2, включая, помимо прочего, RBM-007;
- модуляторы FK506-связывающего белка-12 / ингибиторы mTOR, включая, помимо прочего, темсиролимус;
- антагонисты фолата / модуляторы трансферрина / ингибиторы DHFR, включая, помимо прочего, MBP-Y003;
- модуляторы фолатных рецепторов, включая, помимо прочего, этарфолатид технеция (99mTc);
- ингибиторы фракталкинового лиганда, включая, помимо прочего, E-6011;
- ингибиторы фин-тирозинкиназы / модуляторы рецепторов GABA A / ингибиторы циклооксигеназы 2 / ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, включая, помимо прочего, лафлунимус;
- агонисты глюкокортикоидов, включая, помимо прочего, преднизон, преднизолон и фосдагрокорат;
- антагонисты глюкокортикоидов, включая, помимо прочего, REC-200;
- глюкокортикоид-индуцированные стимуляторы лейциновой молнии, включая, помимо прочего, ART-G01;
- ингибиторы лиганда GM-CSF, включая, помимо прочего, намилумаб, гимсилумаб (MORAb-022) и TJM-2;
- антагонисты рецепторов GM-CSF, включая, помимо прочего, маврилимумаб;
- модуляторы рецепторов GM-CSF, включая, помимо прочего, GSK-3196165 и отилимаб;

- ингибиторы альфа-лиганда регулируемого роста белка / ингибиторы фактора транскрипции AP1 / антагонисты IL-6 / ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1 / ингибиторы катепсина K / ингибиторы гена NFAT, включая, помимо прочего, T-5224;
- ингибиторы H+ K+ АТФазы, включая, помимо прочего, напроксен + эзомепразол, кетопрофен + омепразол, KEO-25001, HC-1004 и PN-40020;
- антагонисты гистаминовых рецепторов H4, включая, помимо прочего, торефорант и GD-48;
- ингибиторы гистондеацетилазы, включая, помимо прочего, CHR-5154 (GSK-3117391) и NIPEP-CARE;
- ингибиторы гистондеацетилазы-6, включая, помимо прочего, CKD-506;
- альфа-модуляторы антигена HLA класса II DQ-2, включая, помимо прочего, NexVax2;
- ингибиторы антигена HLA класса II, включая, помимо прочего, ингибиторы HLA-DR1 / DR4 (ревматоидный артрит) и Provid;
- модуляторы антигена HLA класса II, включая, помимо прочего, лиганд рекомбинантного T-клеточного рецептора (ревматоидный артрит) и Artielle;
- ингибиторы семейства Hsp 70, включая, помимо прочего, тригидрохлорид гусперимуса;
- индуцируемые гипоксией ингибиторы фактора-1 / антагонисты рецептора VEGF, включая, помимо прочего, 2-метоксиэстрадиол;
- стимуляторы гена IFNB, включая, помимо прочего, ART-102;
- ингибиторы бета-киназы I-каппа B, включая, помимо прочего, IMD-2560;
- ингибиторы бета-киназы I-каппа B / ингибиторы ядерного фактора каппа B, включая, помимо прочего, IMD-0560;
- ингибиторы I-каппа-киназы B / стимуляторы гена NFE2L2 / ингибиторы ядерного фактора каппа B / ингибиторы гена STAT3, включая, помимо прочего, метил бардоксолона;
- антагонисты IL-1, включая, помимо прочего, рекомбинантный антагонист человеческого рецептора интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical;
- антагонисты IL-1 / ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, рилонацепт;
- агонисты IL-10, включая, помимо прочего, пег-илодекакин;

- агонисты IL-11 / агонисты рецептора PDGF, включая, помимо прочего, опрелвекин;
- антагонисты IL-12 / антагонисты IL-23, включая, помимо прочего, устекинумаб и бриакинумаб;
- антагонисты IL-15, включая, помимо прочего, AMG-714;
- антагонисты IL-17, включая, помимо прочего, иксекизумаб и секукинумаб;
- модуляторы рецептора IL-17, включая, помимо прочего, CNTO-6785;
- агонисты рецептора IL-2, включая, помимо прочего, последующие биологические препараты интерлейкина-2 (IL-2), Anteluke и Interking;
- антагонисты IL-2 / IL-21 / IL-15, включая, помимо прочего, BNZ-132-2;
- антагонисты IL-21, включая, помимо прочего, NN-8828;
- агонисты IL-4, включая, помимо прочего, SER-130-AMI;
- антагонисты IL-6, включая, помимо прочего, BCD-089, олокизумаб, клазакизумаб, сирукумаб, SA-237, FB-704A, OP-R003, пептидный антагонист IL-6, MEDI-5117, AMG-220, FM-101, BLX-1025, эсонаримод, TA-383 и сарилумаб;
- антагонисты IL-6 / ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1 / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, K-832;
- антагонисты IL-6 / сенсибилизаторы инсулина / ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, BLX-1002;
- антагонисты/модуляторы рецептора IL-6, включая, помимо прочего, тоцилизумаб, HS-628 и LusiNEX;
- модуляторы рецептора IL-6, включая, помимо прочего, BAT-1806 и RO-4877533;
- антагонисты иммуноглобулинов, включая, помимо прочего, игуратимод;
- агонисты иммуноглобулина G1, включая, помимо прочего, BX-2922 и HF-1020;
- агонисты иммуноглобулина G1 / ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, канакинумаб;
- агонисты иммуноглобулина G1 / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, STI-002;
- антагонисты иммуноглобулина G1 / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, YHB-1411-2;
- модуляторы иммуноглобулина G1 / ингибиторы лиганда GM-CSF / каппа-модуляторы иммуноглобулина, включая, помимо прочего, лензилумаб;
- антагонисты иммуноглобулина G2 / стимуляторы ингибитора NF каппа B / антагонисты фактора дифференцировки остеокластов / ингибиторы лиганда

фактора дифференцировки остеокластов / ингибиторы гена TNFSF11, включая, помимо прочего, деносумаб;

- модуляторы Fc-рецептора II иммуноглобулина, включая, помимо прочего, MGD-010;
- индуцибельные ингибиторы синтазы оксида азота / ингибиторы циклооксигеназы 2 / модуляторы киназы MAP / ингибиторы ядерного фактора каппа B, включая, помимо прочего, SKLB-023;
- ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, включая, помимо прочего, мизорибин;
- сенсибилизаторы инсулина / ингибиторы ядерного фактора каппа B / ингибиторы лиганда интерлейкина, включая, помимо прочего, HE-3286;
- антагонисты интегрина альфа-1/бета-1, включая, помимо прочего, SAN-300;
- антагонисты интегрина альфа-4 / бета-1 / ингибиторы молекул клеточной адгезии, включая, помимо прочего, натализумаб;
- антагонист интегрина альфа-9, включая, помимо прочего, ASP-5094;
- антагонисты интегрина, включая, помимо прочего, PEG-HM-3 и CY-9652;
- лиганды бета-интерферона, включая, помимо прочего, рекомбинантный интерферон бета-1a;
- лиганды бета-интерферона / антагонисты IL-6, включая, помимо прочего, TA-383;
- лиганды гамма-интерферона, включая, помимо прочего, Li Zhu Yin De Fu и Clongamma;
- ингибиторы лиганда интерлейкина 17A / ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, включая, помимо прочего, ABT-122 и ABBV-257;
- ингибиторы лиганда интерлейкина 17F, включая, помимо прочего, бимекизумаб;
- ингибиторы лиганда интерлейкина 18, включая, помимо прочего, тадекиниг альфа;
- ингибиторы интерлейкина 23A, включая, помимо прочего, гуселкумаб;
- лиганды интерлейкина / антагонисты IL-1, включая, помимо прочего, IBPB-007-IL;
- антагонисты рецептора интерлейкина 17A, включая, помимо прочего, бродалумаб;
- ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1, включая, помимо прочего, гевокизумаб, LY-2189102, CDP-484 и AR-100;
- ингибиторы бета-лиганда интерлейкина-1 / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, PMI-001;
- бета-лиганды интерлейкина-1 / модуляторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, PUR-0110;

- лиганды интерлейкина-2, включая, помимо прочего, рекомбинантный интерлейкин-2 и CUG-252;
- модуляторы IL-2, включая, помимо прочего, AMG-592;
- лиганды интерлейкина-4 / модулятор тенасцина, включая, помимо прочего, Тетравил;
- ингибиторы лиганда интерлейкина-6, включая, помимо прочего, герилимзумаб и PF-4236921;
- ингибитор протеинкиназы IRAK-4, включая, помимо прочего, BAY-1830839, BAY-1834845, PF-06650833 и KT-474;
- ингибиторы тирозинкиназы Itk, включая, помимо прочего, JTE-051;
- ингибиторы тирозинкиназы Itk / ингибиторы тирозинкиназы Jak3, включая, помимо прочего, ARN-4079;
- ингибиторы тирозинкиназы JAK, включая, помимо прочего, дейтерированный аналог тофацитиниба, SD-900 и WXSH-0150;
- ингибиторы тирозинкиназы JAK / ингибиторы тирозинкиназы Syk, включая, помимо прочего, цердулатиниб и CVXL-0074;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1, включая, помимо прочего, ABT-494 (упадацитиниб), руксолитиниб, филготиниб, итацитиниб, NIP-585, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12 и SHR-0302;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1 / 3, включая, помимо прочего, тофацитиниб, цитрат тофацитиниба, пефицитиниб, CKD-374 и CS-944X;
- ингибитор JAK 1/3 / ингибитор ROCK1/2: CPL-409116
- ингибиторы тирозинкиназы Jak1 / 2, включая, помимо прочего, барицитиниб, руксолитиниб, LW-104 и TLL-018;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak2 / антагонисты CSF-1, включая, помимо прочего, CT-1578;
- ингибиторы гена JAK3, включая, помимо прочего, PF-06651600;
- ингибиторы тирозинкиназы Jak3, включая, помимо прочего, децернотиниб, DNX-04042, MTF-003 и PS-020613;
- ингибиторы N-концевой киназы Jun, включая, помимо прочего, IQ-1S;
- потенциалзависимые модуляторы калиевого канала-3 KCNA, включая, помимо прочего, MRAD-P1;
- Kelch-подобные ECH-ассоциированные модуляторы белка 1 / стимуляторы фактора 2, связанного с ядерным эритроидом 2, включая, помимо прочего, диметилфумарат;

- LanC-подобные модуляторы белка 2, включая, помимо прочего, BT-11 и BT-104;
- стимулятор белка-1, родственного рецептору LDL, включая, помимо прочего, SP-16;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов BLT / ингибиторы фактора комплемента C5, включая, помимо прочего, номакопан;
- ингибиторы гена LITAF / ингибиторы гена JAK3 / ингибиторы гена MAP3K2 / антагонисты TNF, включая, помимо прочего, GBL-5b;
- антагонисты рецептора антигена-3 функции лимфоцитов, включая, помимо прочего, алефацепт;
- модуляторы маннозного рецептора 1 макрофагов, включая, помимо прочего, технеций Tc 99m тилманоцепт;
- ингибиторы MAdCAM / модуляторы иммуноглобулина G2, включая, помимо прочего, PF-547659;
- ингибиторы MAPKAPK5 / ингибиторы матриксных металлопротеаз, включая, помимо прочего, GLPG-0259;
- ингибиторы протеинкиназы MEK, включая, помимо прочего, AD-GL0001;
- мембранные ингибиторы аминооксидазы меди, включая, помимо прочего, BTT-1023, PRX-167700 и вепалимомаб;
- ингибиторы металлопротеазы-9, включая, помимо прочего, GS-5745;
- модулятор микробиома, включая, помимо прочего, EDP-1815;
- ингибиторы мидкинового лиганда, включая, помимо прочего, CAB-102;
- митохондриальные стимуляторы белка теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, включая, помимо прочего, INV-103;
- ингибиторы mTOR, включая, помимо прочего, эверолимус;
- ингибиторы гена NAMPT, включая, помимо прочего, ART-D01;
- антагонисты никотиновых рецепторов ацетилхолина, включая, помимо прочего, RPI-78 и RPI-MN;
- антагонисты NKG2 A B, активирующие NK-рецепторы, включая, помимо прочего, монализумаб;
- антагонисты NKG2 D, активирующие NK-рецепторы, включая, помимо прочего, NNC-0142-002;
- ингибиторы ядерного фактора каппа B, включая, помимо прочего, дегидроксиметилэпоксихиномицин, MP-42, VGX-1027, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, MLN-1145 и NVP-IKK-005;

- модуляторы ядерного фактора каппа B / ингибиторы ядерного фактора каппа B p105 / ингибиторы RelB фактора транскрипции / ингибиторы фактора транскрипции p65, включая, помимо прочего, REM-1086;
- антагонисты фактора дифференцировки остеокластов, включая, помимо прочего, циклические пептидомиметики (ревматоидный артрит / остеопороз), Университет Мичигана;
- ингибиторы альфа-киназы p38 MAP, включая, помимо прочего, VX-745, BMS-582949 и BMS-751324;
- ингибиторы киназы p38 MAP, включая, помимо прочего, BCT-197, лосмапимод и ARRY-797;
- ингибиторы PDE 4, включая, помимо прочего, апремиласт;
- ингибиторы PDE 5, включая, помимо прочего, ингибиторы PDE5 (ревматоидный артрит), Университет Рочестера;
- ингибиторы лиганда PDGF-B / антагонисты рецептора VEGF, включая, помимо прочего, SL-1026;
- ингибиторы дельта-киназы фосфоинозитид-3, включая, помимо прочего, CT-732, INK-007 и GNE-293;
- ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы дельта / гамма, включая, помимо прочего, дувелисиб и RP-6503;
- ингибиторы фосфолипазы A2, включая, помимо прочего, AK-106, вареспладиб метил, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358 и YM-26734;
- антагонисты рецепторов фактора активации тромбоцитов, включая, помимо прочего, гидрохлорид пиперидона;
- гамма-агонисты PPAR, включая, помимо прочего, росиглитазон XR;
- гамма-агонисты PPAR / сенсибилизаторы инсулина, включая, помимо прочего, росиглитазон;
- модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, включая, помимо прочего, INSIX RA;
- стимуляторы простагландин-D-синтазы, включая, помимо прочего, HF-0220;
- ингибиторы протеинтирозинкиназы, включая, помимо прочего, таируимид;
- ингибиторы белков биосинтеза пурина PurH / ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, включая, помимо прочего, микофенолата мофетил;
- модуляторы белка Rev, включая, помимо прочего, ABX-464;
- ингибиторы киназы RIP-1, включая, помимо прочего, GSK-2982772 и VRN-04;

- антагонист IL-17 / ингибитор ро-ассоциированной протеинкиназы 2, включая, помимо прочего, KD-025;
- модуляторы CD24 преобразователя сигнала, включая, помимо прочего, CD24-IgFc;
- ингибиторы переносчика глюкозы-2 натрия / агонисты гамма-PPAR / сенсибилизаторы инсулина, включая, помимо прочего, THR-0921;
- ингибиторы гена STAT3, включая, помимо прочего, видофлудимус;
- ингибиторы STAT-3, включая, помимо прочего, HL-237;
- стимуляторы супероксиддисмутазы, включая, помимо прочего, имизопазем марганец;
- ингибиторы тирозинкиназы семейства SYK / ингибиторы тирозинкиназы Zap70, включая, помимо прочего, МК-8457;
- ингибиторы тирозинкиназы Syk, включая, помимо прочего, фостаматиниб, энтосплетиниб, KDDF-201110-06, HMPL-523, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CG-103065 и SKI-O-703;
- антагонисты Т-клеточных рецепторов, включая, помимо прочего, TCR-ингибирующие пептиды SCHOOL (системные / местные, ревматоидный артрит / дерматит / склеродермия), SignaBlok и модифицированный пептид CII (ревматоидный артрит);
- модуляторы Т-клеточных рецепторов / модуляторы антигена HLA класса II, включая, помимо прочего, ARG-301;
- стимуляторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, включая, помимо прочего, TAB-08 и терализумаб;
- модуляторы TAK1-связывающих белков, включая, помимо прочего, эпигаллокатехин-3-галлат;
- модуляторы талина, включая, помимо прочего, короткие регуляторы талина (ревматоидный артрит), KayteeBio;
- ингибиторы антигена CD6 дифференцировки Т-клеток, включая, помимо прочего, итолизумаб;
- ингибиторы гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности / бета-агонисты TGF / антагонисты CD4, включая, помимо прочего, трегализумаб;
- агонисты тимулина, включая, помимо прочего, Syn-1002;
- антагонисты TLR-2 / TLR-4, включая, помимо прочего, VB-201;
- антагонисты TLR-4, включая, помимо прочего, NI-0101;
- антагонисты TLR-2/4/9, включая, помимо прочего, P-13;

- агонисты TNF / антагонисты TNF / модуляторы рецепторов TNF типа II, включая, помимо прочего, Лифмиор;
- ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, Adfrar, FKB-327, Exemptia, Cinnora, Mabura, адалимумаб, инфликсимаб, Flixabi, PF-06438179, Hadlima, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против TNF-альфа, CMAB-008, CT-P13, GB-242, голимумаб (CNTO-148), озорализумаб, AT-132, , ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Дебио-0512, человеческие моноклональные антитела против TNF-альфа, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, BOW-015, HLX-03, BI-695501, MYL-1401A, ABP-501, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, биоаналог голимумаба, TA-101, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, TeHL-1, плакулумаб, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, моноклональные антитела против TNF-альфа, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069, LBAL, GP-2017, Idacio, IBI-303, HS-016, TNF-2 и IA-14069;
- ингибиторы альфа-лиганда TNF / антагонисты TNF / модуляторы рецептора TNF типа II, включая, помимо прочего, BAX-2200;
- ингибиторы альфа-лиганда TNF / модуляторы рецепторов TNF типа II, включая, помимо прочего, Eucept, модуляторы альфа-лиганда TNF: MM-A01-01, CDP-571, камобукол и JNJ-63823539;
- антагонисты TNF, включая, помимо прочего, DNX-114, антагонист TNF + антагонист IL-12 (ревматоидный артрит), Оксфордский университет, BN-006, пегсунерцепт, ACE-772, онерцепт, DE-096, PN-0615, ленерцепт, ITF-1779, MDL-201112, HD-203, Qiangke и TNF a Fc;
- антагонисты TNF / модуляторы рецепторов TNF типа II, включая, помимо прочего, Altebrel, Intacept, QL-0902, этанерцепт, Erelzi, опинерцепт, YISAIPU, Anbainuo, Benepali, YLB-113, SCB-808, DA-3853 и SCB-131;
- антагонисты TNF / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, цертолизумаб пегол;
- модуляторы рецептора TNF, включая, помимо прочего, рекомбинантный мутант слитого белка рецептора TNF 2-Fc, T-0001;
- модуляторы рецепторов TNF / ингибиторы альфа-лиганда TNF, включая, помимо прочего, tgAAV-TNFR:Fc;
- антагонисты рецептора фактора некроза опухоли ^{13}C, включая, помимо прочего, VAY-736;

- ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15, включая, помимо прочего, антитела против TL1A (ревматоидный артрит / воспалительное заболевание кишечника), NIAMS;
- ингибиторы-лиганды фактора некроза опухоли, включая, помимо прочего, биоаналог этанерцепта;
- антагонисты рецептора IL-1 типа I, включая, помимо прочего, анакинру, IL-1 Ra, последующие биологические препараты анакинры и AXXO;
- антагонисты рецептора TNF типа I, включая, помимо прочего, NM-940 и EN-2001;
- модуляторы рецепторов TNF типа II, включая, помимо прочего, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422 и BT-D001;
- неуказанные агонисты GPCR, включая, помимо прочего, NCP-70X;
- антагонисты рецептора VEGF, включая, помимо прочего, NSC-650853;
- модуляторы рецептора VEGF-2, включая, помимо прочего, нейтрализующее антитело VEGFR2 (ревматоидный артрит), Университет Рочестера;
- ингибиторы лиганда VEGF-B, включая, помимо прочего, CSL-346;
- X-связанный ингибитор белков апоптоза, включая, помимо прочего, ингибиторы IAP (пероральные), Pharmascience; и
- ингибиторы тирозинкиназы Zap70, включая, помимо прочего, CT-5332.

[0720] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, пригодными для лечения и/или профилактики ревматологического состояния.

[0721] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, пригодными для лечения и/или профилактики ревматоидного артрита. Неограничивающие примеры таких агентов включают в себя модифицирующие заболевание противоревматические препараты (DMARDS), такие как гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат и лефлуномид; ингибиторы TNF (например, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол), ингибитор костимулирующего Т-клеток (например, абатацепт), ингибиторы рецептора IL-6 (например, тоцилизумаб, сарилумаб), антитела против CD20 (например, ритуксимаб); и ингибиторы JAK (например, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб); НПВП, такие как ибупрофен, напроксен и диклофенак; ингибитор COX-2, такой как целекоксиб и эторикоксиб; стероиды и кортикостероиды, такие как преднизолон и кортизон; и

биологические агенты, известные для лечения и/или профилактики таких состояний, включая, например, этанерцепт (например, ENBREL), инфликсимаб (например, REMICADE), адалимумаб (например, HUMIRA), анакинру (например, KINARET), абатацепт (ORENCIA), ритуксимаб (например, RITUXAN), цертолизумаб (например, CIMZIA), голимумаб (например, SIMPONI) и тоцилизумаб (например, ACTEMRA). В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят с двумя дополнительными терапевтическими агентами, пригодными для лечения и/или профилактики ревматологического состояния. В некоторых вариантах осуществления агенты, пригодные для лечения и/или профилактики ревматологического заболевания, включают в себя соединение по настоящему изобретению и два дополнительных терапевтических агента, такие как метотрексат + лефлуномид, метотрексат + сульфасалазин, метотрексат + циклоспорин, метотрексат + гидроксихлорохин и тройная терапия гидроксихлорохин + сульфасалазин + метотрексат, гидроксихлорохин + сульфасалазин + лефлуномид.

Комбинированная терапия воспалительных заболеваний кишечника

[0722] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которыми лечат или облегчают воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

[0723] В контексте настоящего документа термин «воспалительное заболевание кишечника», или «ВЗК», представляет собой собирательный термин, описывающий воспалительные расстройства желудочно-кишечного тракта, наиболее распространенными формами которых являются язвенный колит и болезнь Крона. Другие формы ВЗК, которые можно лечить соединениями, предложенными в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемыми солями, или фармацевтическими композициями, предложенными в настоящем документе, включают в себя, помимо прочего, диверсионный колит, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагеновый колит и лимфоцитарный колит), атипический колит, псевдомембранозный колит, молниеносный колит, аутистический энтероколит, неспецифический колит, болезнь Бехчета, гастродуоденальную форму болезни Крона, еюноилеит, илеит, илеоколит, болезнь Крона (гранулематозный колит), синдром раздраженного кишечника, мукозит, радиационный энтерит, синдром короткой

кишки, глютеиновую болезнь, язвы желудка, дивертикулит, паучит, проктит и хроническую диарею.

[0724] Лечение или профилактика ВЗК также включает облегчение или ослабление одного или более симптомов ВЗК. В контексте настоящего документа термин «симптомы ВЗК» относится к обнаруженным симптомам, таким как боль в животе, диарея, ректальное кровотечение, снижение веса, лихорадка, потеря аппетита и другие более серьезные осложнения, такие как обезвоживание, анемия и нарушение питания. Ряд таких симптомов подлежит количественному анализу (например, снижение веса, лихорадка, анемия и т. д.). Некоторые симптомы легко определяют по анализу крови (например, анемия) или анализу, который обнаруживает наличие крови (например, ректальное кровотечение). Термин «причем указанные симптомы ослабевают» относится к качественному или количественному ослаблению поддающихся обнаружению симптомов, включая, без ограничений, обнаруживаемое воздействие на скорость выздоровления после заболевания (например, скорость набора веса). Диагноз обычно определяют с помощью эндоскопического изучения слизистой оболочки и анатомо-патологического исследования образцов, полученных при эндоскопической биопсии.

[0725] Течение ВЗК варьирует и часто сопровождается промежуточными периодами ремиссии заболевания и обострения заболевания. Описаны различные способы определения активности заболевания и степени тяжести ВЗК, а также ответа на лечение у субъектов с ВЗК. Лечение в соответствии со способами и вариантами применения по настоящему изобретению, как правило, подходит для субъекта с ВЗК любого уровня или степени активности заболевания.

[0726] Способы и варианты применения, предложенные в настоящем документе, также могут применяться на любом этапе течения заболевания. В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения применяются к субъекту с ВЗК в период ремиссии (т. е. неактивного заболевания). В некоторых вариантах осуществления настоящие способы и варианты применения, предложенные в настоящем документе, обеспечивают преимущество путем продления периода ремиссии (например, продления периода неактивного заболевания) или путем профилактики, ослабления или задержки начала активного заболевания. В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, предложенные в настоящем документе, могут применяться к субъекту с ВЗК в период активного заболевания. В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, предложенные в настоящем документе, обеспечивают

преимущество путем уменьшения продолжительности периода активного заболевания, ослабления или облегчения одного или более симптомов ВЗК или лечения ВЗК.

[0727] Были описаны меры по определению эффективности лечения ВЗК в клинической практике, которые включают, например, следующее: контроль; закрытие фистул; необходимый объем кортикостероидной терапии; и улучшение качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), можно оценивать с помощью опросника для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ), который широко используют в клинической практике для оценки качества жизни у субъекта с ВЗК. (См. Guyatt et al. (1989) Gastroenterology 96:804–810.)

[0728] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которыми лечат или облегчают ВЗК. Неограничивающие примеры терапевтических агентов, которыми лечат или облегчают IBC, включают в себя аллогенную терапию MSC костного мозга, стимулятор активированной AMP протеинкиназы, агонист арилуглеводородного рецептора и модулятор Т-клеточного рецептора, ингибиторы ASK1, антагонисты бета-адренорецепторов, ингибиторы BTK, стимулятор бета-катенина, ингибиторы бета-глюкуронидазы, модуляторы рецептора брадикинина, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокина CCR3, антагонисты рецептора лиганда CD40, ингибиторы лиганда хемокина CXC, ингибиторы гена CHST15, модуляторы коллагена, антагонист хемокинов CXCR3, антагонисты CSF-1, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитохрома P450 3A4, ингибитор альфа-протеинкиназы DYRK-1, блокатор эндотелиальной дисфункции и проницаемости сосудов, ингибитор енолазы 1, ингибиторы лиганда эотаксина, агонисты простаноидных рецепторов EP4, агонисты рецептора эритропоэтина, ингибитор экспортина 1, ингибиторы фракталкинового лиганда, антагонисты рецептора свободных жирных кислот 2, ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, агонисты глюкагоноподобного пептида 2, агонисты глюкокортикоидов, агонисты рецептора гуанилатциклазы, ингибиторы гистондеацетилазы, модуляторы антигена HLA класса II, антагонисты IL-12, антагонисты IL-13, лиганд интерлейкина-2, антагонисты IL-23, антагонисты IL-6, модуляторы рецептора IL-6, модуляторы рецептора интерлейкина-7, антагонисты IL-7, антагонисты IL-8, антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, антагонисты интегрина альфа-4/бета-7, антагонисты интегрина альфа-E, антагонисты интегрина, антагонисты интегрина бета-7, ингибиторы лиганда интерлейкина, лиганд интерлейкина-10, антагонисты рецептора

интерлейкина 17A, ингибитор интерлейкина 23A, бета-лиганды интерлейкина-1, модуляторы бета-лиганда интерлейкина-1, ингибиторы IRAK4, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, Jak3, модуляторы LanC-подобного белка 2, модуляторы липоксигеназы, модулятор маннозного рецептора 1 акрофагов, ингибиторы MAdCAM, ингибиторы матриксной металлопротеазы, агонисты меланокортина, ингибиторы металлопротеазы-9, ингибитор NADPH-оксидазы, агонисты рецептора натрийуретического пептида C, NC-301, терапию кишечной микробиоты нового поколения, лиганды нейрегулина-4, NKG2 D-активирующие антагонисты NK-рецепторов, антагонисты нерецепторной тирозинкиназы TYK2, антагонисты опиоидных рецепторов, дельта-антагонисты опиоидных рецепторов, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринорецепторов P2X7, ингибиторы PDE 4, пептидные модуляторы, стимулирующие фагоцитоз, ингибиторы калиевых каналов, альфа-агонисты PPAR, дельта-агонисты PPAR, гамма-агонисты PPAR, ингибиторы белка fimH, ингибиторы P-селектина гликопротеинового лиганда-1, ингибиторы РНК-полимеразы, стимуляторы сфингозин-1-фосфатфосфатазы-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатфосфатазы, агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-5, ингибиторы гена STAT3, ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, модуляторы супероксиддисмутазы, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы SYK, ингибиторы лиганда TGF бета 1, агонисты тимулина, антагонисты TLR, ингибиторы лиганда TNF альфа, антагонисты TNF, модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, модуляторы рецептора TNF типа II, ингибиторы Tpl 2, стимулятор X-box-связывающего белка 1 и ингибиторы зоналина.

[0729] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующего: ABX-464, адалимумаб; ALLO-ASC-CD, AMG-966, AMT-101, анакинра, апремиласт; Alequel; ALV-304, AMG-139; амиселимод, моноклональное антитело против CXCR3, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, балсалазид; дипропионат беклометазона; BI-655130, BMC-321, BMC-322, BMS-986184; BT-051, будесонид; CBX-111, CEQ-508; цертолизумаб; цибинетид, Clostridium Butyricum; ChAdOx2-HAV, CU-06, CUG-252 фосфат дексаметазона натрия, DNVX-078, EB-7020, EM-101, этанерцепт; ENERGI-F704, ETX-201, голимумаб; GS-4997, GS-5718, GS-9876, GS-4875, GS-4059, инфликсимаб; IMS-001, месалазин, HLD-400, IBI-112, IMM-H013, KB-295, LFS-829, LYC-30937 EC; IONIS-

JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, JNJ-66525433, JNJ-4447, месаламин, MET-642, MVA-HAV, налтрексон; натализумаб; нейхулизумаб, олсалазин; NOS-1244, NTG-A-009, PH-46-A, пропионил-L-карнитин; PTG-100; реместемцел-L; такролимус; тедуглутид; тофацитиниб; ASP-1002; устекинумаб; ведолизумаб; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PR-600; RBX-8225, R-2187, RG-6287, SER-287; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-аннексин V-128; бертилимумаб; DLX-105; долканатид; кетмолимаб (E-6011); FFP-104; филготиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; иберогаст; ICP-330, JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; ацетат ларазотида; LY-3074828, мидисмазу; олокизумаб; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; преднизолон; QBECO; RG-7835; RBX-2660, RO7049665, JKB-122; SYGN-313, SB-012; STNM-01; SZN-1326, TJC-0434, Debio-0512; TRK-170; ABT-494; Ampion; BI-655066; метил каротеграста; кобитолимод; элафибранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02, озанимод; пефицитиниб; QX-004–N, RHB-104; SEFA-1024, тилдракизумаб; TOP-1890, тракокинумаб; бродалумаб; лаквинимод; и платанатид; или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных веществ; или любая их комбинация.

[0730] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более агентами, пригодными для лечения и/или профилактики гастроэнтерологического состояния, такого как язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК). Неограничивающие примеры таких средств включают в себя инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб, устекинумаб, натализумаб, месаламин, диазосвязанную 5-АСК, сульфасалазин, балсалазид, олсалазин, кортикостероиды, такие как будесонид, гидрокортизон, метилпреднизолон и преднизон; иммуносупрессанты или иммуномодуляторы, такие как азатиоприн и 6-меркаптопурин, циклоспорин и метотрексат.

VII. Получение соединений

[0731] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения соединений, преложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0732] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флеш-хроматография и

ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

[0733] Во время любого из процессов получения соединений, предложенных в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

[0734] В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений в контексте данного документа исходные материалы предпочтительно выбирать так, чтобы в конечном итоге должным образом происходил перенос необходимых заместителей в ходе схемы реакции с защитой или без нее, чтобы получить необходимый продукт. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от около 0 °C до температуры рефлюкса используемого органического растворителя.

[0735] В способах настоящего описания обычно получают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение изображено без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатериомерно чистым.

[0736] Типовые варианты синтеза соединений по настоящему изобретению описаны на схемах ниже и в следующих за ними конкретных примерах.

[0737] В описании экспериментальных подробностей использованы определенные аббревиатуры и сокращения. Хотя средний специалист в данной области легко распознает и поймет большинство аббревиатур и сокращений, в приведенном ниже списке представлены многие значения аббревиатур и сокращений.

Перечень аббревиатур и сокращений

Сокращение	**Значение**
Ac	ацетат
AcOH	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
AmPhos	ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин
Bn	бензил
Bpin	(пинаколато)бор
B2Pin2	бис(пинаколато)дибор
Boc	трет-бутоксикарбонил
Boc_2O	ди-трет-бутилдикарбонат
Bu	Бутил
Реактив Берджесса	метил N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат
Bz	бензоил
BzCl	бензоилхлорид
cataCXium® A Pd G3	Мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DBAD	ди-трет-бутилазодикарбоксилат
ДБУ	1,8-диазабицикло[5, 4. 0]ундец-7-ен
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
Деоксофтор	бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид
ДИПЭА	*N,N*-диизопропилэтиламин
ДМА	диметилацетамид

Сокращение	**Значение**
4-ДМАП	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMEM	Среда Игла в модификации Дульбекко
ДМФА	диметилформамид
ДМФ-ДМА	Диметилацеталь N,N-диметилформамида
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
dtbbpy	4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил
EDC	*N*-(3-диметиламинопропил)–*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDCI	*N*-(3-диметиламинопропил)–*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид
ES/MS	масс-спектрометрия с электронным распылением
Et	этил
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат
HBSS	Сбалансированный солевой раствор Хэнка
ВЯМР	водородный ядерный магнитный резонанс
HT	размораживание гепатоцитов
IPA	изопропанол
JohnPhos	(2-бифенил) ди-*трет*-бутилфосфин
KHB	Буфер Кребса-Хензелайта
KOtBu	трет-бутоксид калия
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХМС	жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
LiHMDS	Лития бис(триметилсилил)амид
MCPBA	*мета*-хлорпербензойная кислота
MDCK	Собачья почка Мадина-Дарби
Me	метил
Ms	метансульфонил
m/z	отношение массы к заряду
МС или мс	масс-спектр
MW	микроволновая печь

Сокращение	**Значение**
НБС	*N*-бромсукцинимид
NCS	*N*-хлорсукцинимид
NIS	*N*-йодсукцинимид
NMP	*N*-метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PBS	Фосфатно-солевой буфер
$Pd(AmPhos)_2Cl_2$	Бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
Ph	фенил
Ph3P	трифенилфосфин
$PhNTf_2$	*N*-Фенил-бис(трифторметансульфонимид)
Pg	Защитная группа
pin	пинакол
Piv	пивалоил
PMB	*пара*-метоксибензил
PTSA	моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты
Pyr	пиридин
RBF	круглодонная колба
ОФ-ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
об/мин	Оборотов в минуту
к. т.	комнатная температура
SEM	[2-(триметилсилил)этокси]метил
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
STAB	Триацетоксиборгидрид натрия
TiPS	Триизопропилсилил
TiPSCl	Триизопропилсилилхлорид
ТСХ	тонкослойная хроматография
tBuXPhos Pd G3	[(2-Ди-*трет*-бутилфосфино-2’,4’,6’-триизопропил-1,1’-бифенил)-2-(2’-амино-1,1’-бифенил)] метансульфонат палладия(II)

Сокращение	**Значение**
XantPhos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
XPhos Pd G3	(2-Дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-дифенил)[2-(2′-амино-1,1′-дифенил)]палладия(II) метансульфонат
TBAF	Тетрабутиламмония фторид
TBAI	Тетрабутиламмония йодид
TCFH	Хлор–N,N,N′,N′-тетраметилформамидиний гексафторфосфат
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Tf	трифторметансульфонил
Ts	4-толуолсульфонил
δ	частей на миллион относительно остаточного пика растворителя

Общие схемы синтеза

[0738] Общие схемы реакций 1–13 представлены в качестве дополнительных вариантов осуществления настоящего описания и иллюстрируют общие способы, которые были использованы для получения определенных соединений настоящего описания и которые можно использовать для получения дополнительных соединений настоящего описания. Каждая из переменных (например, R^1, R^2, R^3, R^4) соединений, описанных в общих схемах реакций 1–13, имеет значения, определенные в настоящем документе.

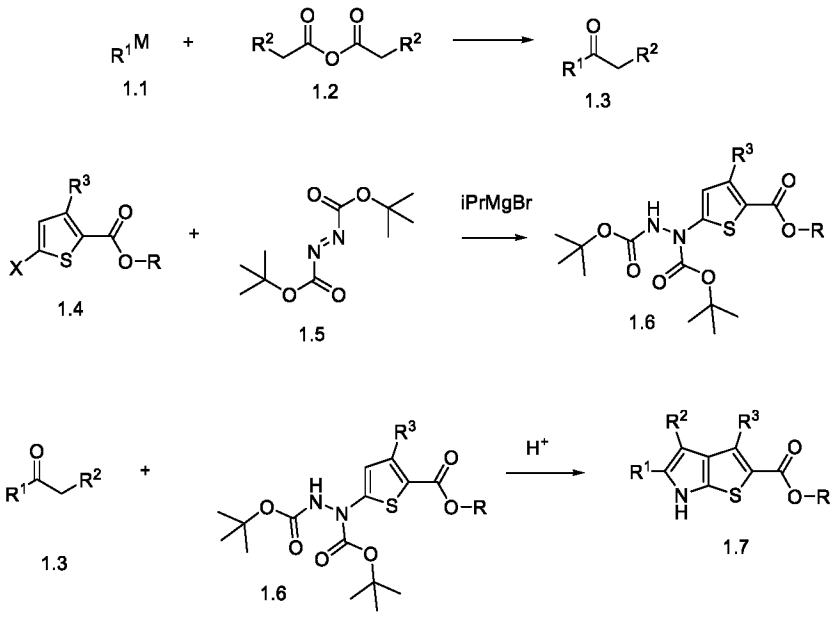
[0739] Соединения настоящего описания могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны специалистам в данной области с учетом приведенного в настоящем документе описания, и способов, хорошо известных в данной области. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии

реагенты можно приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении.

[0740] Типичные варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, можно синтезировать с использованием общих схем реакции, описанных ниже. С учетом описания, приведенного в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые различаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для получения соответствующих продуктов. С учетом желаемого продукта, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно могут быть определены путем подбора. Исходные материалы обычно получают из коммерческих источников или синтезируют с использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые представляют собой варианты осуществления, описанные в настоящем описании, подбор структуры соединения, которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы. Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе.

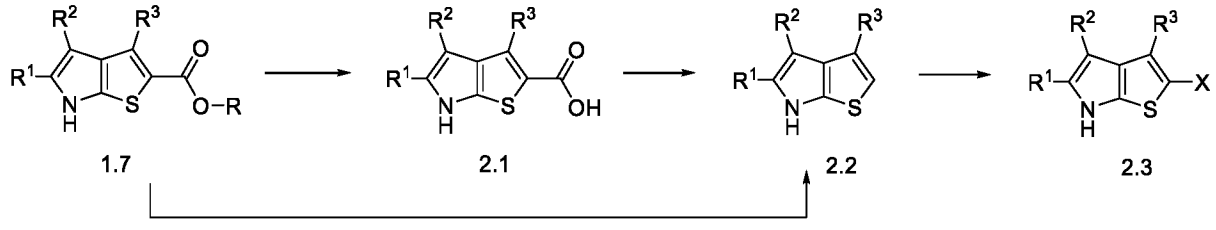
[0741] Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описанной с указанием на его присутствие (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран (THF, ТГФ), диметилформамид (ДМФ), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и т. п.). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях настоящего описания, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота или аргона.

Общая схема реакции 1:



[0742] Промежуточное соединение 1.1 (где M представляет собой –B, –Sn, –Zn, –Si или –Mg) может вступать в реакцию с промежуточным соединением 2 в присутствии приемлемого палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 1.3. Промежуточное соединение 1.4 может вступать в реакцию в присутствии металлизирующего реагента (например, iPrMgBr, n-BuLi) и ди-третбутилазодикарбоксилата с получением промежуточного соединения 1.6. Промежуточное соединение 1.3 может вступать в реакцию с промежуточным соединением 1.6 при повышенных температурах в присутствии кислоты (например, PTSA) с получением промежуточного соединения 1.7.

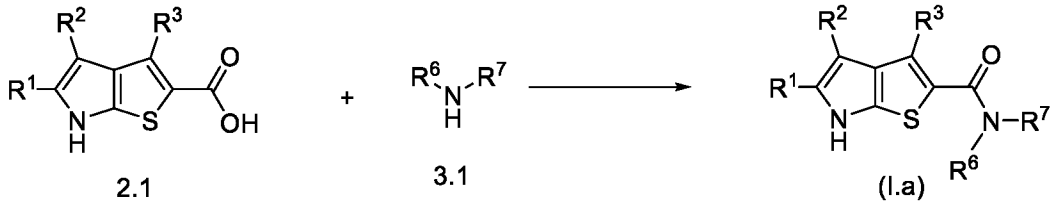
Общая схема реакции 2:



[0743] Промежуточное соединение 1.7 может вступать в реакцию в присутствии приемлемого основания (например, LiOH, Me_3SnOH) и нагревания с получением промежуточного соединения 2.1. Затем промежуточное соединение 2.1 может вступать в реакцию в присутствии приемлемого основания (например, DBU) и нагревания для получения промежуточного соединения 2.2. Альтернативно, промежуточное соединение 2.2 можно получить в результате реакции промежуточного соединения 1.7 в присутствии приемлемого основания (например, LiOH) и длительного нагревания. Промежуточное

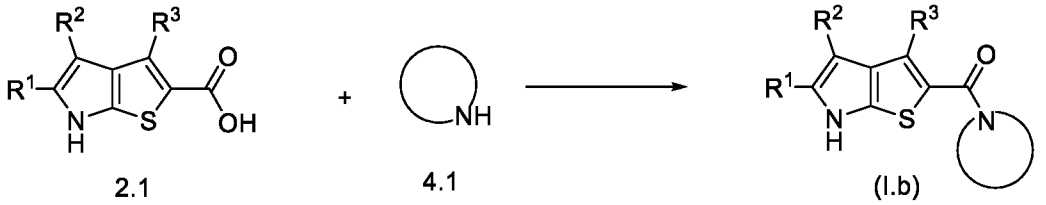
соединение 2.2 может вступать в реакцию в присутствии приемлемого галогенирующего реагента (например, NBS, NIS, NCS) с получением промежуточного соединения 2.3, причем X = I, Br или Cl.

Общая схема реакции 3:



[0744] Соединения формулы (I.a) можно получить путем комбинации промежуточного соединения 2.1 с приемлемым первичным или вторичным амином 3.1 в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина). Если соединение формулы (I.a) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.a), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.a) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.a), которое содержит первичный или вторичный амин.

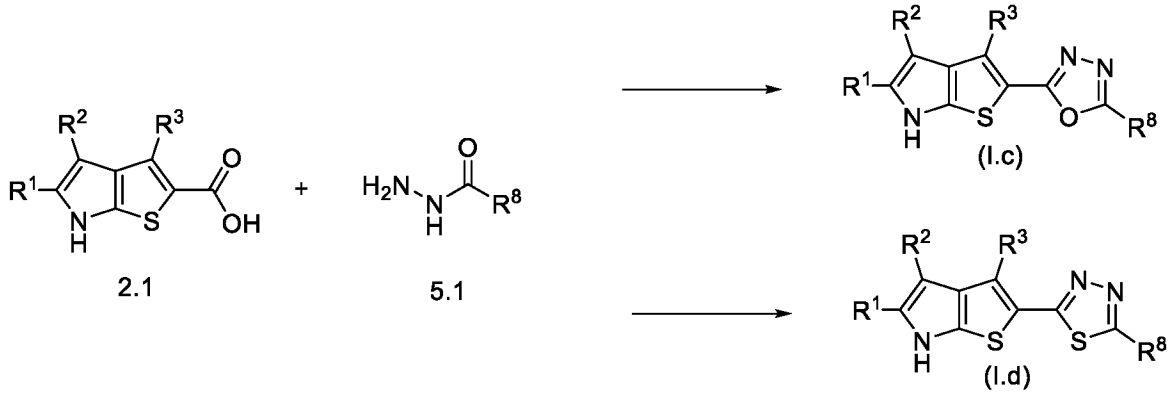
Общая схема реакции 4:



[0745] Соединения формулы (I.b) можно получить путем комбинации промежуточного соединения 2.1 с приемлемым цикличным вторичным амином 4.1 в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина). Если соединение формулы (I.b) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.b), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.b) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить

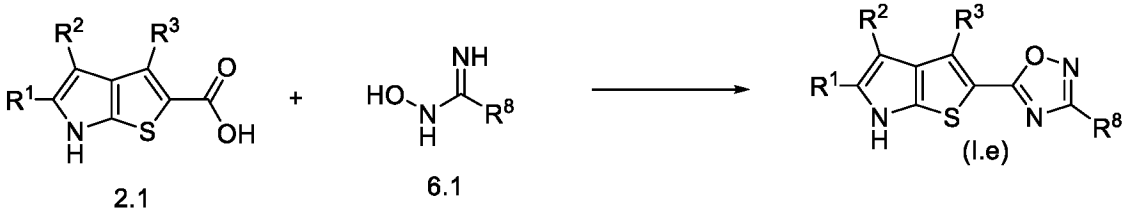
(например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.b), которое содержит первичный или вторичный амин.

Общая схема реакции 5:



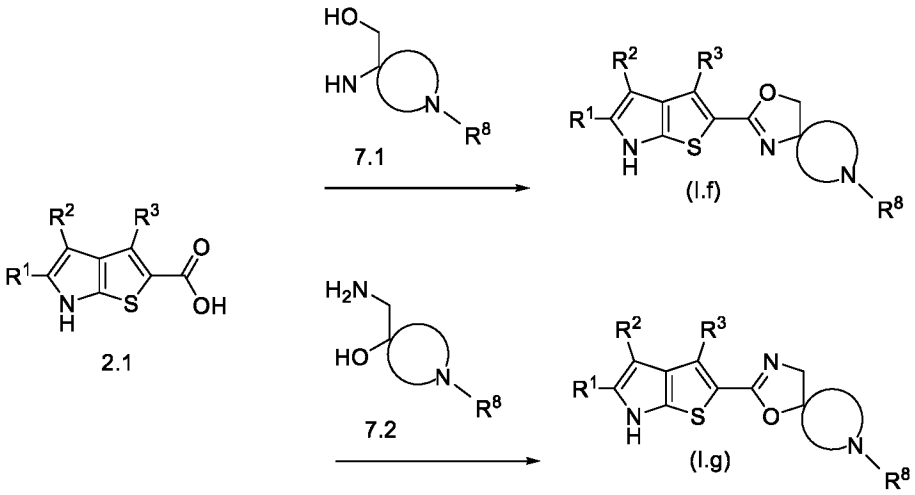
[0746] Соединения формулы (I.c), которые содержат (1,3,4)-оксадиазольный фрагмент, могут быть получены в результате реакции промежуточного соединения 2.1 с промежуточным соединением 5.1 сначала в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC, CDI) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина), а затем в присутствии окислителя (например, реагента Берджесса). Альтернативно, соединения формулы (I.d), которые содержат (1,3,4)-тиадиазольный фрагмент, можно получить в результате реакции промежуточного соединения 2.1 с промежуточным соединением 5.1 сначала в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC, CDI) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина), а затем в присутствии сернистого реагента (например, реагента Лавессона, P_2S_5). Если соединение формулы (I.c) или (I.d) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.c) или (I.d), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.c) или (I.d) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.c) или (I.d), которое содержит первичный или вторичный амин.

Общая схема реакции 6:



[0747] Соединения формулы (I.e), которые содержат (1,2,4)-оксадиазольный фрагмент, могут быть получены в результате реакции промежуточного соединения 2.1 с промежуточным соединением 6.1 сначала в присутствии связывающего реагента (например, CDI) и нагревания. Если соединение формулы (I.e) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.e), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.e) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.e), которое содержит первичный или вторичный амин.

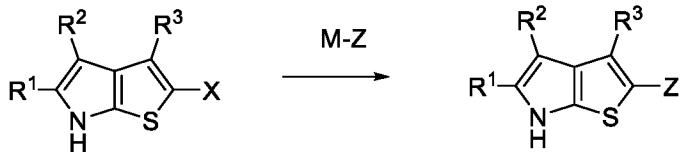
Общая схема реакции 7:



[0748] Соединения формулы (I.f), которые содержат оксазолиновый фрагмент, могут быть получены в результате реакции промежуточного соединения 2.1 с промежуточным соединением 7.1 сначала в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC, CDI) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина), а затем в присутствии окислителя (например, реагента Берджесса). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I.g), которые содержат оксазолиновый фрагмент, могут быть

получены в результате реакции промежуточного соединения 2.1 с промежуточным соединением 7.2 сначала в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC, CDI) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина), а затем в присутствии окислителя (например, реагента Берджесса). Если соединение формулы (I.f) или (I.g) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.f) или (I.g), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.f) или (I.g) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.f) или (I.g), которое содержит первичный или вторичный амин.

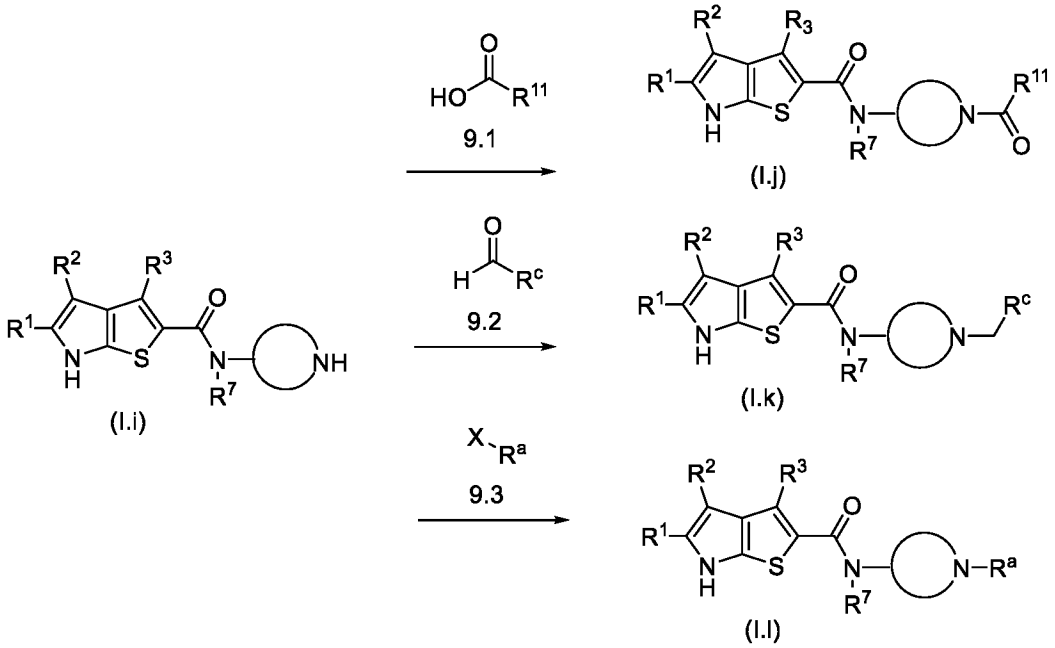
Общая схема реакции 8:



2.3 (I.h)

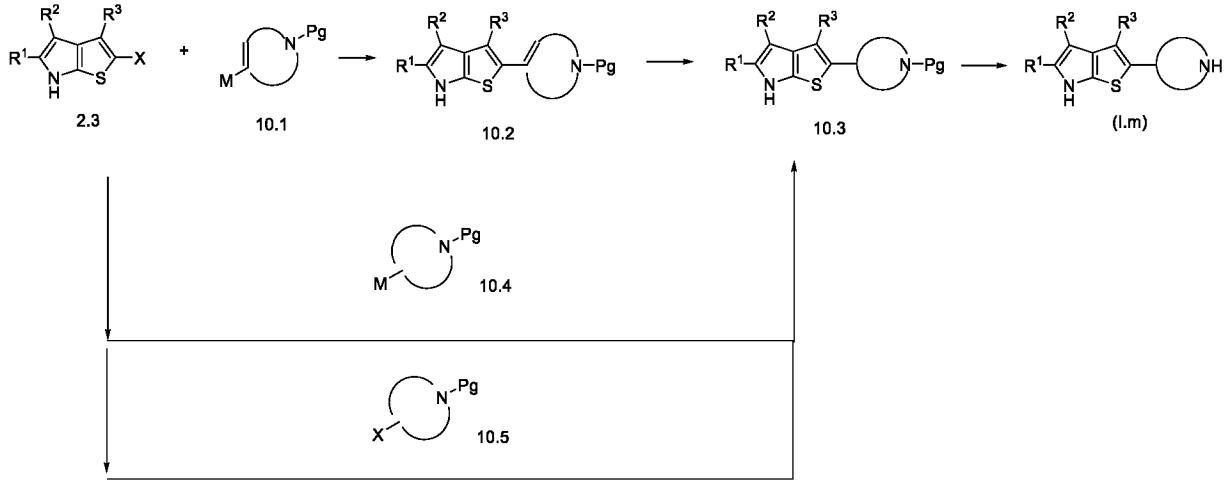
[0749] Соединения формулы (I.h) можно получить путем комбинации промежуточного соединения 2.3 с приемлемым металлизированным партнером по связыванию M–Z (где Z представляет собой арил, гетероарил, алкенил, а M представляет собой –B, –Sn, –Zn, –Si или –Mg) с использованием приемлемого палладиевого катализатора и основания (например, карбоната цезия, трехосновного фосфата калия, карбоната натрия) для получения соединений формулы (I.h). Если соединение формулы (I.h) содержит алкен, его можно впоследствии удалить (например, используя металлический катализатор и газообразный H_2). Если соединение формулы (I.h) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.h), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.h) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.h), которое содержит первичный или вторичный амин.

Общая схема реакции 9:



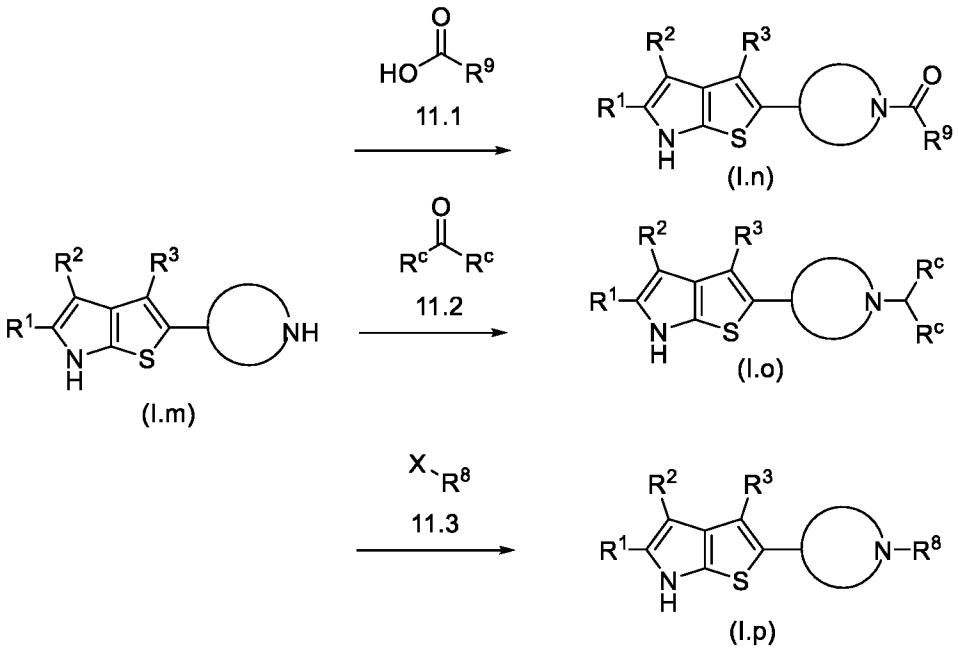
[0750] Соединения формулы (I.j) можно получить путем комбинации соединения формулы (I.i) (полученного одним из способов выше, таких как схема 3) с приемлемой карбоновой кислотой 9.1 в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I.k) можно получить путем комбинации соединений формулы (I.i) с приемлемым альдегидом 9.2 в присутствии приемлемого восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$, $Na(OAc)_3BH$, $Na(CN)_3BH$). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I.l) можно получить путем комбинации соединений формулы (I.i) с промежуточным соединением 9.3, где X представляет собой уходящую группу (например, –Cl, –Br, –I, OTs, –OMs) в присутствии основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, K_2CO_3, $CsCO_3$). Если соединение формулы (I.j.), (I.k) или (I.l) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.j.), (I.k) или (I.l), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.j.), (I.k) или (I.l) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.j.), (I.k) или (I.l), которое содержит первичный или вторичный амин.

Общая схема реакции 10:



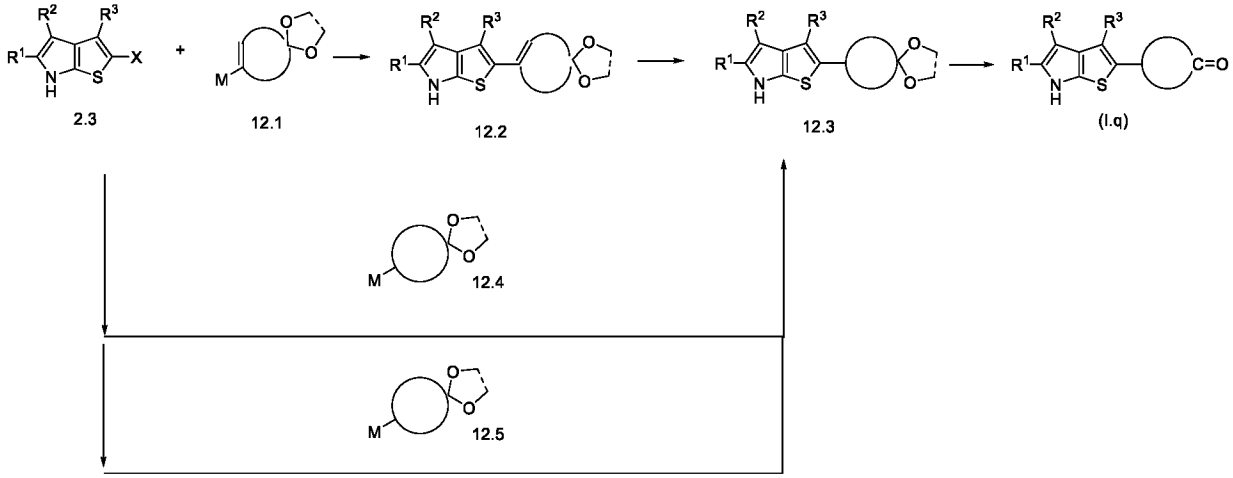
[0751] Промежуточное соединение 2.3 может быть связано с промежуточным соединением 10.1 (где –M представляет собой –B, –Sn или –Zn, а Pg представляет собой Boc или Bn) в присутствии палладиевого катализатора и основания (например, карбоната цезия, трехосновного фосфата калия, карбоната натрия) с получением промежуточного соединения 10.2. Промежуточное соединение 10.2 может вступать в реакцию в присутствии металлического катализатора (например, палладия) и газообразного H_2 с получением промежуточного соединения 10.3. В альтернативном варианте осуществления промежуточное соединение 2.3 можно соединить с промежуточным соединением 10.4 (где –M представляет собой –B или –Zn, а Pg представляет собой Boc или Bn) в присутствии палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 10.3. В альтернативном варианте осуществления промежуточное соединение 2.3 может быть связано с промежуточным соединением 10.5 (где –X представляет собой –Cl, –Br, –I, OMs, –OTs, –OTf, а Pg представляет собой Boc или Bn) в присутствии палладиевого или никелевого катализатора с получением промежуточного соединения 10.3. Если Pg = Boc, промежуточное соединение 10.3 может вступать в реакцию в присутствии кислоты (например, ТФУ, HCl) с получением соединения формулы (I.m). В альтернативном варианте осуществления если Pg = Bn, промежуточное соединение 10.3 может вступить в реакцию в присутствии металлического катализатора (например, палладия) и газообразного H_2 с получением соединения формулы (I.m).

Общая схема реакции 11:



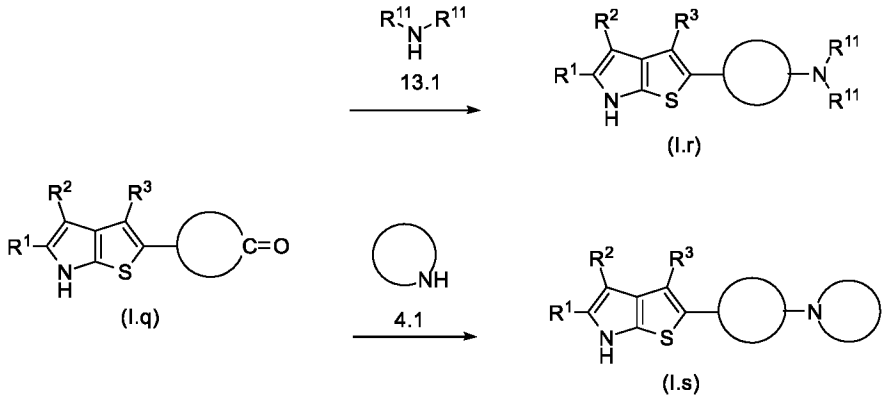
[0752] Соединения формулы (I.n) можно получить путем комбинации соединения формулы (I.m) (полученного одним из способов выше, таких как схема 10) с приемлемой карбоновой кислотой 11.1 в присутствии приемлемого реагента для связывания пептидов (например, HATU, TCFH, EDC) и приемлемого основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I.o) можно получить путем комбинации соединений формулы (I.m) с приемлемым альдегидом или кетоном 11.2 в присутствии приемлемого восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$, $Na(OAc)_3BH$, $Na(CN)_3BH$). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I.p) можно получить путем комбинации соединений формулы (I.m) с промежуточным соединением 10.3, где X представляет собой уходящую группу (например, –Cl, 0Br, –I, OTs, –OMs) в присутствии основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, K_2CO_3, $CsCO_3$). Если соединение формулы (I.n), (I.o) или (I.p) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.n), (I.o) или (I.p), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.n), (I.o) или (I.p) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.n), (I.o) или (I.p), которое содержит первичный или вторичный амин.

Общая схема реакции 12:



[0753] Промежуточное соединение 2.3 может быть связано с промежуточным соединением 12.1 (где –M представляет собой –B, –Sn или –Zn, а кетальный фрагмент может быть или не быть циклизован с образованием кольца) в присутствии палладиевого катализатора и основания (например, карбоната цезия, трехосновного фосфата калия, карбоната натрия) с получением промежуточного соединения 12.2. Промежуточное соединение 12.2 может вступать в реакцию в присутствии металлического катализатора (например, палладия) и газообразного H_2 с получением промежуточного соединения 12.3. Альтернативно, промежуточное соединение 2.3 может быть связано с промежуточным соединением 12.4 (где –M представляет собой –B или –Zn, а кетальный фрагмент может быть или не быть циклизован с образованием кольца) в присутствии палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 12.3. В альтернативном варианте осуществления промежуточное соединение 2.3 может быть связано с промежуточным соединением 12.5 (где –X представляет собой –Cl, –Br, –I, OMs, –OTs, –OTf, а кетальный фрагмент может быть или не быть циклизован с образованием кольца) в присутствии палладиевого или никелевого катализатора с получением промежуточного соединения 12.3. Промежуточное соединение 10.3 может вступать в реакцию в присутствии кислоты (например, ТФУ, HCl) с получением соединения формулы (I.q).

Общая схема реакции 13:



[0754] Соединения формулы (I.r) можно получить путем комбинации соединений формулы (I.q) с приемлемым первичным или вторичным амином 13.1 в присутствии приемлемого восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$, $Na(OAc)_3BH$, $Na(CN)_3BH$). Соединения формулы (I.s) можно получить путем сочетания соединений формулы (I.q) с приемлемым циклическим амином 4.1 в присутствии приемлемого восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$, $Na(OAc)_3BH$, $Na(CN)_3BH$). Если соединение формулы (I.r) или (I.s) содержит трет-бутилкарбаматную функциональную группу, ее можно впоследствии удалить обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой), чтобы получить соединение формулы (I.r) или (I.s), которое содержит первичный или вторичный амин. Если соединение формулы (I.r) или (I.s) содержит бензиламиновую функциональную группу, ее можно впоследствии удалить (например, с использованием металлического катализатора и газообразного H_2), чтобы получить соединение формулы (I.r) или (I.s), которое содержит первичный или вторичный амин.

VIII. Примеры

[0755] Иллюстративные химические структуры настоящего описания предложены в приведенных ниже конкретных примерах. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме

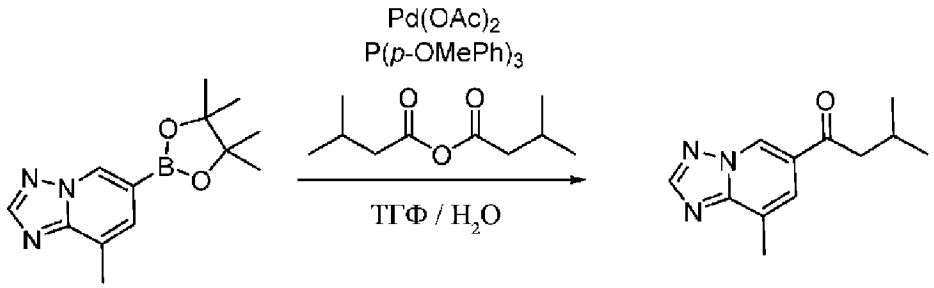
того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0756] В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующей стадии синтеза.

[0757] В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и вносить логические и другие изменения, не выходя за рамки объема описания. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

Промежуточные соединения

Получение промежуточного соединения 1:

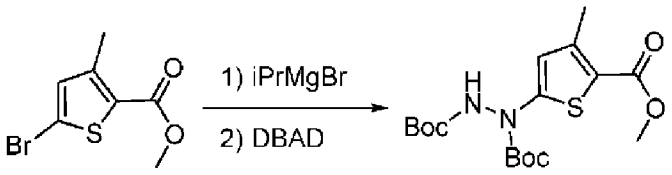


I-1

[0758] **3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он (I-1):** Во флакон добавляли 8-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (7,77 г, 30,0 ммоль), ацетат палладия (0,337 г, 1,50 ммоль) и трис(4-метоксифенил)фосфин (0,617 г, 1,75 ммоль), затем ТГФ (100 мл), воду (1,13 мл, 62,5 ммоль) и изовалериловый ангидрид (5,00 мл, 25,0 ммоль). Через смесь барботировали аргон в течение 4 минут и реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя ДХМ, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 218,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,39 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 2,97 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,37–2,23 (м, 1H), 1,04 (дд, J = 6,7, 0,8 Гц, 6H).

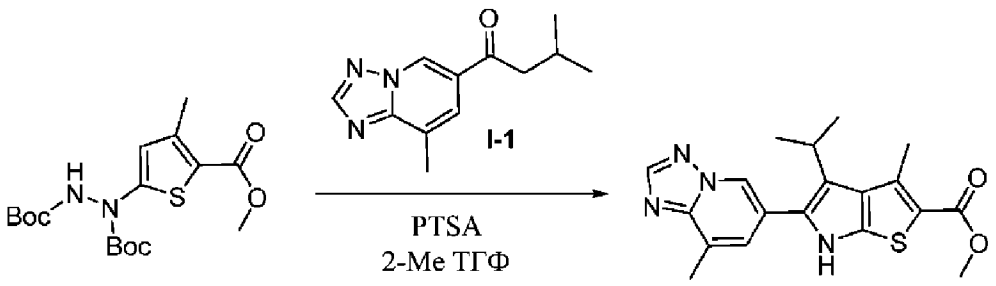
Получение промежуточного соединения I-2:



I-2

[0759] ди-трет-бутил 1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (I-2): К раствору метил 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата (3,90 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (50 мл), охлажденному до –40 °C, по каплям добавляли изопропилмагнийбромид в 2-MeTHF (2,90 моль/л, 8,01 мл, 23,2 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 минут при –40 °C. Затем по каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (4,58 г, 19,9 ммоль) в виде раствора в ТГФ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при –40 °C. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали ДХМ (3 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 387,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 6,62 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,60–1,51 (м, 18H).

Получение промежуточного соединения I-3:

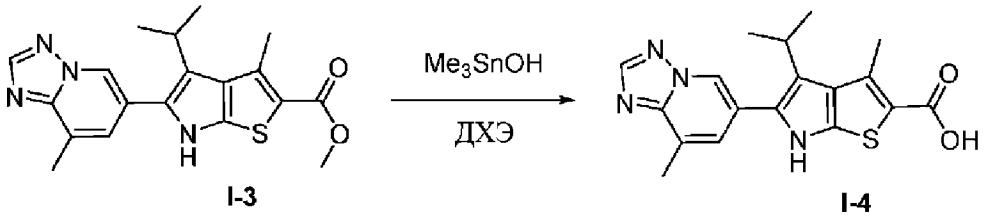


I-2 **I-3**

[0760] метил-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (I-3): К раствору ди-трет-бутил 1-(5-

(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (**I-2**) (4,63 г, 12,0 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты и моногидрата (12,4 г, 71,9 ммоль) в круглодонную колбу емкостью 500 мл в 2-MeTHF (140 мл) добавляли 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он **(I-1)** (2,86 г, 13,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в EtOAc и промывали насыщ. водн. бикарбонатом натрия. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 369,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,41–3,34 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

Получение промежуточного соединения I-4:

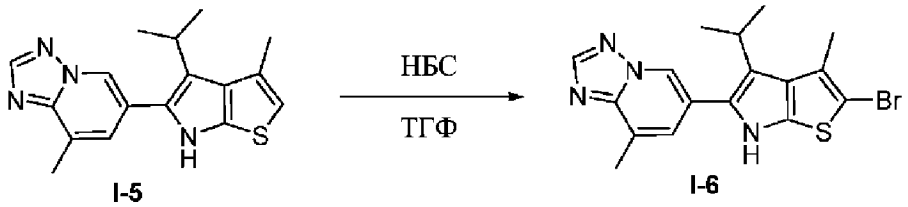


[0761] 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2 -карбоновая кислота (I-4): К раствору метил 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилата (**I-3**) (52,3 мг, 0,14 ммоль) в ДХЭ (1,00 мл) добавляли гидроксид триметилолова (0,257 г, 0,00142 моль) и реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 355,1 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-5:

[0762] 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I -5): К раствору метил 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилата (**I-3**) (2,62 г, 7,11 ммоль) в метаноле (75 мл) и воде (7,5 мл) добавляли гидроксид калия (1,60 г, 28,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли соляной кислотой (1,00 моль/л, 42,7 мл, 42,7 ммоль) и водой, осадок собирали фильтрованием и сушили на воздухе в течение 1 часа с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке. ЭР/МС: 311,2 ($M+H^+$).

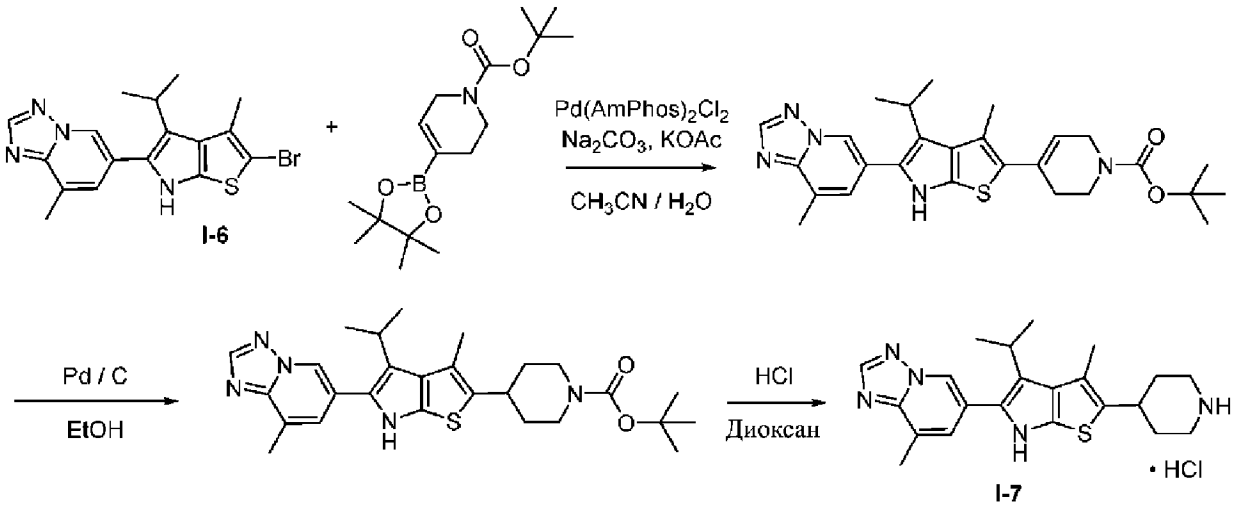
Получение промежуточного соединения I-6:



I-5 **I-6**

[0763] 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-6): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-5**) (2,21 г, 7,12 ммоль) в ТГФ (57 мл), охлажденном до 0 °C, медленно добавляли *N*-бромсукцинимид (1,27 г, 7,12 ммоль) и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили добавлением 10% водного тиосульфата, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 391,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,31–3,23 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,40 (дд, J = 7,1, 1,0 Гц, 6H).

Получение промежуточного соединения I-7:



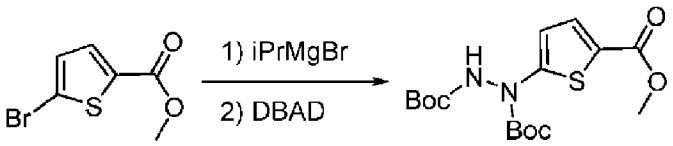
[0764] трет-бутил-4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат: К раствору 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола (**I-6**) (92,7 мг, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (0,103 г, 0,33 ммоль), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (0,0253 г, 0,036 ммоль) и 1,0 М ацетат калия / 1,5 М карбонат натрия в воде (0,60 мл, 0,60 ммоль / 0,89 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120 °C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, элюируя ДХМ, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 492,2 ($M+H^+$).

[0765] трет-бутил-4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил 4-[4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (37,4 мг, 0,0761 ммоль) в этаноле (2 мл) и этилацетате (1 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл). Азот барботировали через раствор в течение 4 мин, затем добавляли палладий на угле 10% масс. (10,0%, 16,2 мг, 0,0152 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь дегазировали аргоном, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, элюируя EtOAc, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЭР/МС: 494,2 ($M+H^+$).

[0766] 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлорид (I-7): К раствору трет-бутил 4-[4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено [2,3-b]пиррол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (37,0 мг, 0,0749 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли 4,0 H HCl в диоксане (4,00 моль/л, 0,187 мл, 0,749 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl, которую непосредственно использовали в последующих реакциях. ЭР/МС: 394,2 ($M+H^+$).

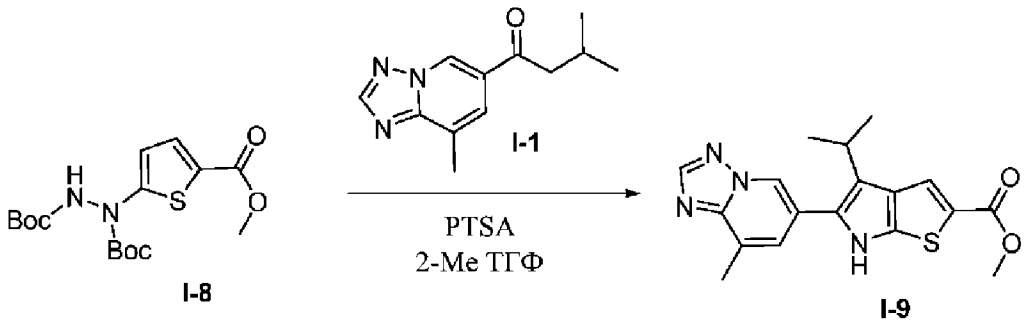
Получение промежуточного соединения I-8:



I-8

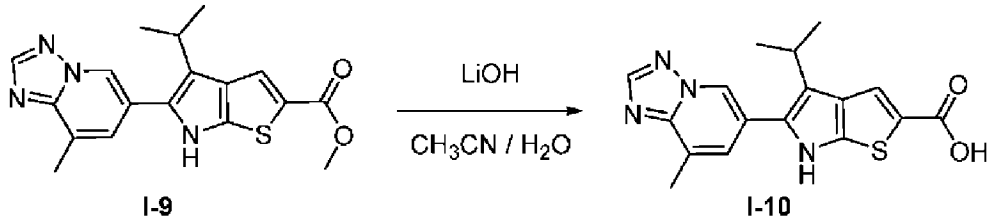
[0767] ди-трет-бутил-1-(5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (I-8): Реакцию проводили аналогично реакции **I-2**, начиная с метил-5-бромтиофен-2-карбоксилата, с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 373,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-9:



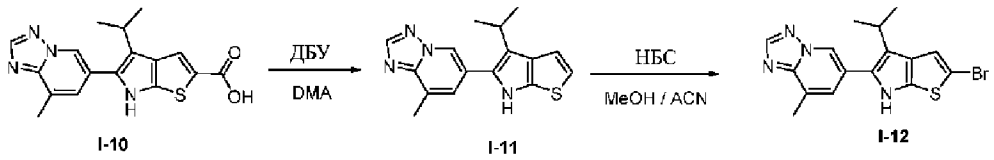
[0768] метил 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (I-9): Реакцию проводили аналогично реакции **I-3**, начиная с **I-8**, с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 355,1 ($M+H^+$)

Получение промежуточного соединения I-10:



[0769] 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновая кислота (I-10): К раствору метил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилата (**I-9**) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,0152 г, 0,362 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли соляной кислотой (1,00 моль/л, 1,18 мл, 1,18 ммоль) и водой и осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЭР/МС: 341,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-12:

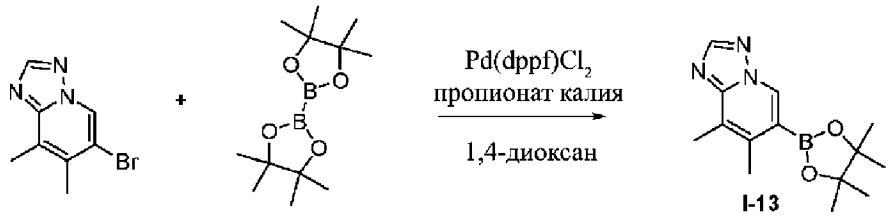


[0770] 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-11): К раствору 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновой кислоты (**I-10**) (181 мг, 0,611 ммоль) в ДМА (7 мл) добавляли DBU (0,263 мл, 1,76 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и экстрагировали солевым раствором (2 × 20 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией. ЭР/МС: 297,1 ($M+H^+$).

[0771] 2-бром-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-12): К охлажденному льдом и перемешиваемому раствору **I-11** (121 мг, 0,41 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) и метаноле (40 мл) по каплям добавляли NBS (73 мг, 0,41 ммоль), растворенный в ацетонитриле (10 мл), до тех пор, пока ЖХМС не

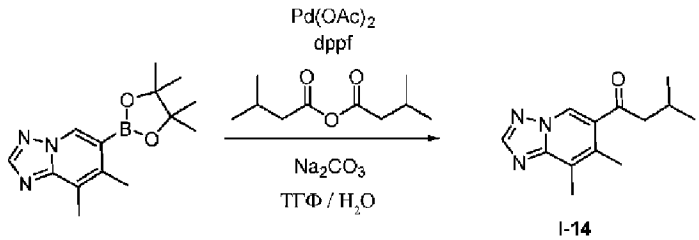
показывала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и полученную смесь экстрагировали водн. раствором тиосульфата натрия (30 мл). Затем органический слой последовательно промывали водой (2 × 30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением **I-12**. ЭР/МС: 375,1 (M^+)

Получение промежуточного соединения I-13:



[0772] 7,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (I-13): К 500 мл RBF добавляли 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (10 г, 44,2 ммоль), бис(пинаколато)дибор (14,6 г, 57,5 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,62 г, 3,54 ммоль) и пропионат калия (14,9 г, 133 ммоль). Смесь растворяли в 1,4-диоксане (140 мл) и через реакционную смесь барботировали азот в течение 5 минут. Смесь нагревали при 100 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта **I-13**. ЭР/МС: 274,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-14:



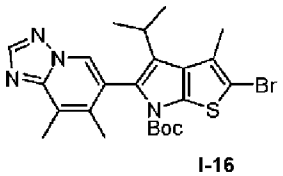
[0773] 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он (I-14): Во флакон добавляли 7,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (**I-13**) (1 г, 3,66 ммоль), ацетат палладия (0,043 г, 0,193 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) (0,142 г, 0,26 ммоль), а затем ТГФ (15 мл), воду (0,5 мл, 27,8 ммоль), карбонат натрия (0,194 г, 1,83 ммоль) и изовалериановый ангидрид (1,00 мл, 5,0 ммоль). Через смесь барботировали аргон в

течение 4 минут и реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя ДХМ, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 232,3 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-15:

[0774] трет-бутил-2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-15): К раствору 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола **(I-6)** (1,0 г, 2,57 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (ДМАП) (0,408 г, 3,34 ммоль) и трет-бутоксикарбонил. трет-бутилкарбонат (673 мг, 3,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта. ЭР/МС: 489,1 (M^+).

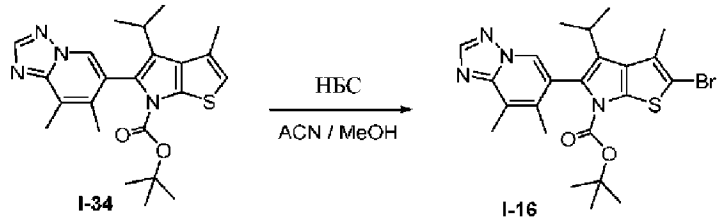
Получение промежуточного соединения I-16:



I-16

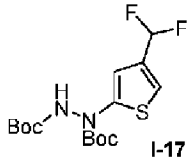
[0775] трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-16): Получали аналогично **I-25**, **I-6**, **I-5** и **I-3**, заменяя 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он **(I-1)** 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-оном **(I-14)**. ЭР/МС: 503,2 (M^+).

Получение промежуточного соединения I-16:



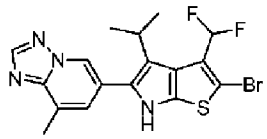
[0776] трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-16): К раствору трет-бутила 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-34**) (10,2 г, 24 ммоль) в ACN (250 мл) и метаноле (100), охлажденному до 0 °C, добавляли *N*-бромсукцинимид (4,28 г, 24 ммоль), растворяли по каплям в ACN (50 мл) и контролировали завершение реакции с помощью ЖХМС (**I-34** получали, как описано в настоящем документе). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали 50% водным тиосульфатом (100 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения **I-16**. ЭР/МС: 503,2 (M^+). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 2,89 (гепт., *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,24 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,18 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения I-17:



[0777] ди-трет-бутил 1-(4-(дифторметил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (I-17): Получали аналогично **I-2**, заменяя метил 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилат на 2-бром-4-(дифторметил)тиофен. ЭР/МС: 387,1 (M+23)

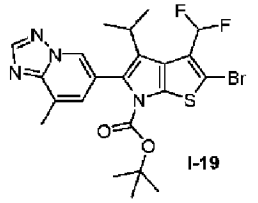
Получение промежуточного соединения I-18:



I-18

[0778] 2-бром-3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-18): Получали аналогично **I-6, I-5 и I-3**, заменяя ди-трет-бутил 1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (**I-2**) на ди-трет-бутил-1-(4-(дифторметил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат **(I-17)**. ЭР/МС: 425,1 (M^+).

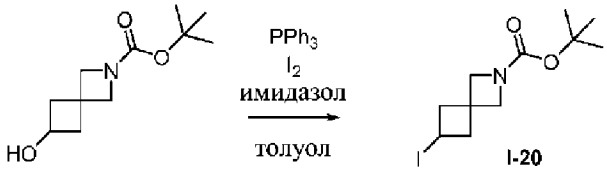
Получение промежуточного соединения I-19:



I-19

[0779] трет-бутил-2-бром-3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-19): Получали аналогично **I-15**, заменяя 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол **(I-6)** на 2-бром-3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол **(I-18)**. ЭР/МС: 525,1 (M^+).

Получение промежуточного соединения I-20:

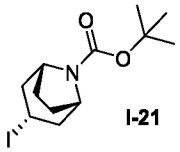


I-20

[0780] трет-бутил-6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (I-20): К раствору трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,5 г, 7,03 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли трифенилфосфин (2,61 г, 10,5 ммоль), молекулярный йод (1,79 г, 7,03 ммоль) и имидазол (958 мг, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2–16 часов. Смесь концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

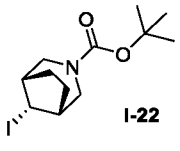
Получение промежуточного соединения I-21:



I-21

[0781] трет-бутил *экзо*-3-йод-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-20): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил *эндо*-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. ЭР/МС: 282,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

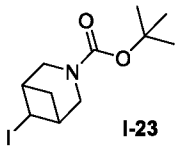
Получение промежуточного соединения I-22:



I-22

[0782] трет-бутил *эндо*-8-йод-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (I-22): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил *экзо*-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат. ЭР/МС: 282,1 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

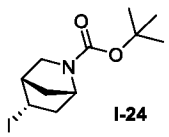
Получение промежуточного соединения I-23:



I-23

[0783] трет-бутил 6-йод-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (I-23): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил-6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

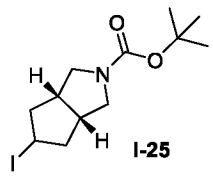
Получение промежуточного соединения I-24:



I-24

[0784] трет-бутил(1S,4S,5S)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-24): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил(1S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

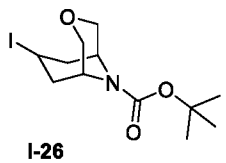
Получение промежуточного соединения I-25:



I-25

[0785] трет-бутил (3aR,6aS)-5-иодгексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (I-25): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил (3aR,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

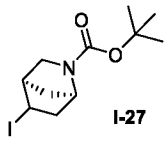
Получение промежуточного соединения I-26:



I-26

[0786] трет-бутил-7-йод-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат (I-26): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9. -карбоксилат. ЭР/МС: 353,6 ($M+H^+$).

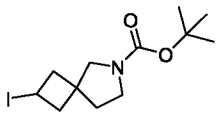
Получение промежуточного соединения I-27:



I-27

[0787] трет-бутил (1R,4R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-27): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил(1R,4R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил)

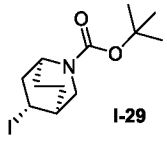
Получение промежуточного соединения I-28:



I-28

[0788] трет-бутил-2-йод-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (I-28): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил-2-гидрокси-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат. ЭР/МС: 282,1 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

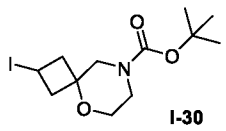
Получение промежуточного соединения I-29:



I-29

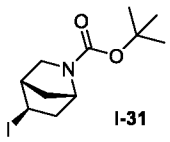
[0789] трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (I-29): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил (1S,4S,5S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 282,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил)

Получение промежуточного соединения I-30:



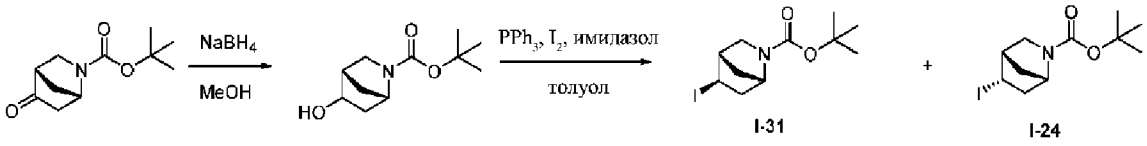
[0790] трет-бутил-2-йод-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат (I-30): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил-2-гидрокси-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат. ЭР/МС: 298,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

Получение промежуточного соединения I-31:



[0791] трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-31): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил(1S,4S,5S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,20 (с, 1Н), 4,08 (ддд, 1Н), 3,29 (дд, 1Н), 3,06 (д, 1Н), 2,90–2,84 (м, 1Н), 2,59–2,47 (м, 1Н), 2,26 (дт, 1Н), 2,10 (д, 1Н), 1,78 (дд, 1Н), 1,46 (д, 9Н).

Получение промежуточных соединений I-31 и I-24:



[0792] трет-бутил (1S,4S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат: Раствор трет-бутил-(1S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (10 г, 47,3 ммоль) в метаноле (100 мл) охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси медленно добавляли боргидрид натрия (1,8 г, 47,3 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут и проверяли завершение реакции. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дополнительно разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали,

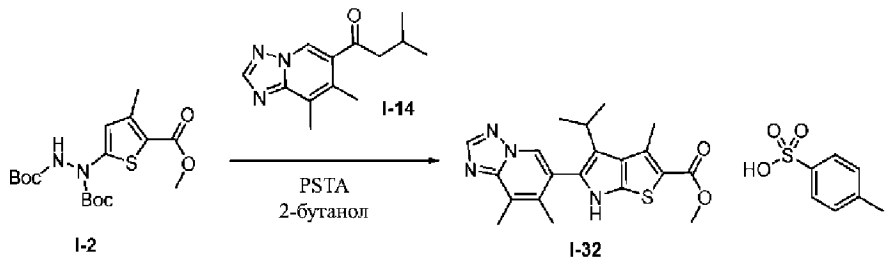
получая продукт в виде смеси диастереомеров, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: 213,8 ($M+H^+$).

[0793] трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-31) и трет-бутил (1S,4S,5S)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-24): К раствору трет-бутил (1S,4S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (смесь диастереомеров) (10 г, 46,9 ммоль, смесь изомеров) в толуоле (250 мл) добавляли трифенилфосфин (14 г, 56,3 ммоль), молекулярный йод (14 г, 56,3 ммоль) и имидазол (6,4 г, 93,8 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны) для получения двух продуктов: **I-31** (основной продукт) элюируется первым, причем **I-24** (второстепенный продукт) элюируется вторым.

[0794] трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-31): ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,20 (с, 1H), 4,08 (ддд, 1H), 3,29 (дд, 1H), 3,06 (д, 1H), 2,90–2,84 (м, 1H), 2,59–2,47 (м, 1H), 2,26 (дт, 1H), 2,10 (д, 1H), 1,78 (дд, 1H), 1,46 (д, 9H).

[0795] трет-бутил (1S,4S,5S)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-21): ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,32 (дд, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,41 (д, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,45 (ддд, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,74 (д, 1H), 1,57 (д, 1H), 1,49 (с, 9H).

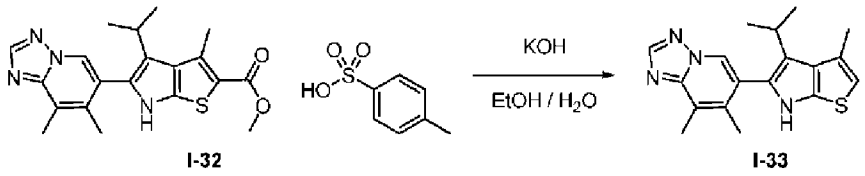
Получение промежуточного соединения I-32:



[0796] метил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (I-32): К раствору ди-трет-бутил-1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (**I-2**) (5,69 г, 14,7 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты, моногидрата (20,1 г, 51,9 ммоль) в круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 1-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-он **(I-14)** (10 г, 43,2 ммоль) и 2-бутанол (220 мл).

Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 24 часов с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (200 мл). Смесь оставляли при 0 °C на 30 минут и фильтровали, а затем осадок на фильтре промывали водой (4 × 25 мл) и дополнительно сушили в течение ночи в лиофилизаторе с получением продукта **I-32** в виде соли ПТСК. ЭР/МС: 383,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,77–7,69 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,12 (дт, J = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,32 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,26 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения I-33:



I-32 I-33

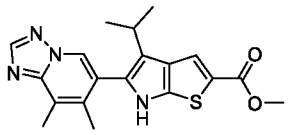
[0797] 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-33): К раствору метил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилата (соль PTSA) (**I-32**) (10,7 г, 19,3 ммоль) в этаноле (200 мл) и воде (50 мл) добавляли гидроксид калия (6,5 г, 116 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли соляной кислотой (1,00 моль/л, 154 мл, 154 ммоль) и затем охлаждали до 0 °C в течение 30 минут. Затем реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали фильтрованием, промывали водой (2 × 40 мл) и сушили на воздухе в течение 1 часа с получением указанного в заголовке продукта. Материал дополнительно сушили в течение ночи в лиофилизаторе для завершения процесса сушки. ЭР/МС: 325,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,43–8,39 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,03–2,91 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,27 (д, J = 7,5 Гц, 6H).

Получение промежуточного соединения I-34:

I-33 I-34

[0798] трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-34): К раствору 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррола (**I-33**) (11,8 г, 36,5 ммоль) в ТГФ (180 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (ДМАП) (6,24 г, 51,1 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (Boc-ангидрид) (10,4 г, 47,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта. ЭР/МС: 425,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,69 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 2,86 (гепт., *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,31 (с, 9H), 1,25 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

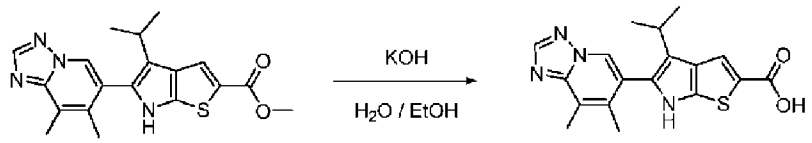
Получение промежуточного соединения I-35:



I-35

[0799] метил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (I-35): Получали аналогично **I-3**, заменяя ди-трет-бутил-1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (**I-2**) на ди-трет-бутил-1-(5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (**I-8**), и заменяя 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он (**I-1**) на 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он (**I-14**). ЭР/МС: 369,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-36:

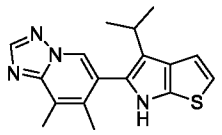


I-35 I-36

[0800] 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновая кислота (I-36): К раствору метила 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b] пиррол-2-карбоксилата (5 г, 13,6 ммоль) (**I-35**) в этаноле (80 мл) добавляли гидроксид калия (1 М водный раствор,

67,9 мл, 67,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 60 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли соляной кислотой (1,00 моль/л, 82 мл, 82 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Реакционную смесь затем фильтровали, и осадок на фильтре позволял получить указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЭР/МС: 355,1 ($M+H^+$).

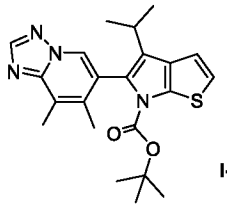
Получение промежуточного соединения I-37:



I-37

[0801] 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-37): Получали аналогично **I-11**, заменяя 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновой кислоты (**I-10**) на 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновую кислоту (**I-36**). ЭР/МС: 311,1 ($M+H^+$).

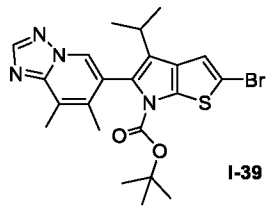
Получение промежуточного соединения I-38:



I-38

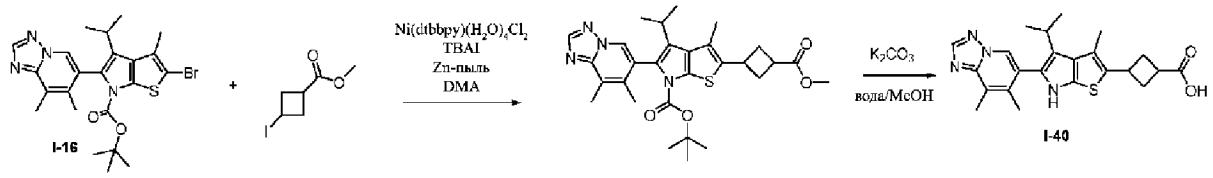
[0802] трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-38): Получали аналогично **I-34**, заменяя 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-33**) на 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H -тиено[2,3-b]пиррол (**I-37**). ЭР/МС: 411,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-39:



[0803] трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-39): Получали аналогично **I-16**, заменяя раствор трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-34**) на трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-38**). ЭР/МС: 489,1 (M^+).

Получение промежуточного соединения I-40:

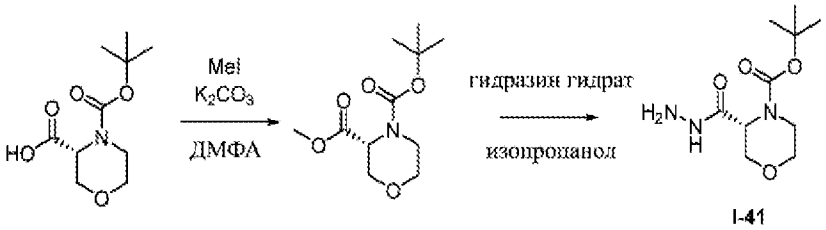


[0804] трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-2-(3-(метоксикарбонил)циклобутил)-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (120 мг, 0,238 ммоль), метил-3-йодоциклобутан-1-карбоксилат (143 мг, 0,596 ммоль), йодид тетрабутиламмония (TBAI) (105 мг, 1,43 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (11,2 мг, 0,024 ммоль) и цинковую пыль (93 мг, 1,43 ммоль). Добавляли сухой ДМА (1 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны) с получением продукта. ЭР/МС: 537,2 ($M+H^+$).

[0805] 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота (I-40): Во флакон добавляли трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-2-(3-(метоксикарбонил)циклобутил)-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (128 мг, 0,23 ммоль) и материал растворяли в MeOH (1 мл) и карбонате калия (насыщенный водный раствор, 0,25 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи.

Смесь концентрировали при пониженном давлении и подкисляли 2 н. HCl. Смесь фильтровали, осадок промывали водой и сушили в лиофилизаторе с получением продукта в виде смеси цис-/транс-изомеров. ЭР/МС: 423,2 ($M+H^+$).

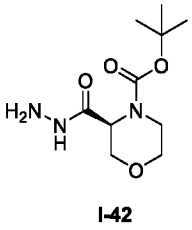
Получение промежуточного соединения I-41:



[0806] **4-(трет-бутил) 3-метил(R)-морфолин-3,4-дикарбоксилат:** К 50 мл RBF добавляли (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновую кислоту (250 мг, 1,08 ммоль), карбонат калия (448 мг, 3,24 ммоль) и ДМФ (10 мл). Добавляли йодметан (0,68 мл, 2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (100 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали один раз водой (20 мл) и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. ЭР/МС: 268,2 (M+23).

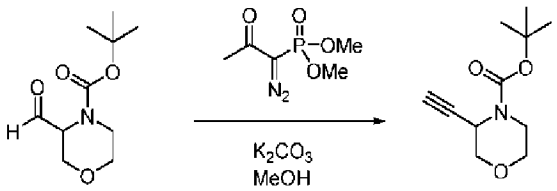
[0807] **трет-бутил (R)-3-(гидразинкарбонил)морфолин-4-карбоксилат (I-41):** В 10 мл флакон добавляли 4-(трет-бутил) 3-метил(R)-морфолин-3,4-дикарбоксилат (260 мг, 1,08 ммоль) и изопропанол (2 мл). Добавляли гидразингидрат (0,16 мл, 3,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и органический слой промывали водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 268,1 (M+23).

Получение промежуточного соединения I-42:



[0808] **трет-бутил(S)-3-(гидразинкарбонил)морфолин-4-карбоксилат (I-42):** Получали аналогично **I-41**, заменяя (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновую кислоту на (3S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновую кислоту.

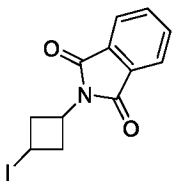
Получение промежуточного соединения I-43:



I-43

[0809] **трет-бутил-3-этинилморфолин-4-карбоксилат (I-43):** К 50 мл RBF добавляли трет-бутил-3-формилморфолин-4-карбоксилат (400 мг, 1,86 ммоль), карбонат калия (1,03 мг, 7,43 ммоль), диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (500 мг, 2,6 ммоль) и MeOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали один раз водой (10 мл) и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. ЭР/МС: 156,1 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

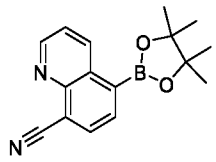
Получение промежуточного соединения I-44:



I-44

[0810] **2-(3-иодциклобутил)изоиндолин-1,3-дион (I-44):** Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на 2-(3-гидроксициклобутил)изоиндолин-1,3-дион. ЭР/МС: 327,98 ($M+H^+$).

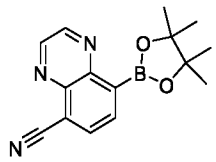
Получение промежуточного соединения I-45:



I-45

[0811] 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-8-карбонитрил (I-45): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 5-бромхинолин-8-карбонитрил. ЭР/МС: 281,2 ($M+H^+$).

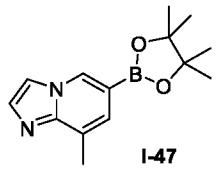
Получение промежуточного соединения I-46:



I-46

[0812] 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-5-карбонитрил (I-46): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 8-бромхиноксалин-5-карбонитрил. ЭР/МС: 200,1 ($M+H^+$) (масса эфира бороновой кислоты).

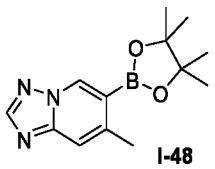
Получение промежуточного соединения I-47:



I-47

[0813] 8-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (I-47): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-бром-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин. ЭР/МС: 259,2 ($M+H^+$).

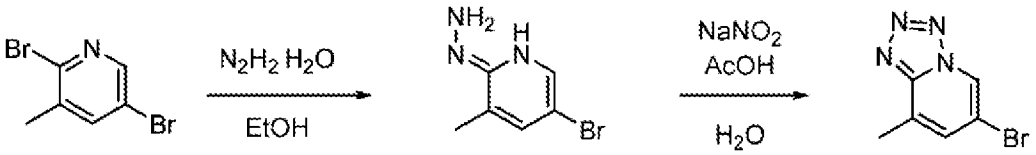
Получение промежуточного соединения I-48:



I-48

[0814] **7-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (I-48):** Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. ЭР/МС: 260,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-49:

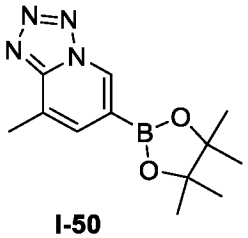


I-49

[0815] **5-бром-2-гидразинилиден-3-метил-1,2-дигидропиридин:** К перемешиваемому раствору 2,5-дибром-3-метилпиридина (10 г, 40 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли гидразингидрат (20 мл, 400 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 48 часов. Через 48 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и суспензию фильтровали. Осадок промывали этанолом (20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением продукта.

[0816] **6-бром-8-метилтетразоло[1,5-а]пиридин (I-49):** К перемешиваемому раствору 5-бром-2-гидразинилиден-3-метил-1,2-дигидропиридина (4 г, 19,8 ммоль) в AcOH : H2O (3 : 1) (100 мл) добавляли водный раствор $NaNO_2$ (4,0 г растворенного в 10 мл воды) по каплям при 0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли EtOAc и воду и перемешивали еще 20 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором Na_2CO_3 (500 мл), а затем солевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой остаток растирали последовательно с диэтиловым эфиром и н-пентаном с получением продукта. ЭР/МС: 213,1 (M^+).

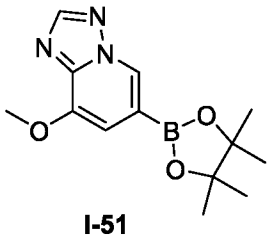
Получение промежуточного соединения I-50:



I-50

[0817] 8-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиридин (I-50): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-бром-8-метилтетразоло[1,5-а]пиридин **(I-49)**. ЭР/МС: 276,2 ($M+H^+$).

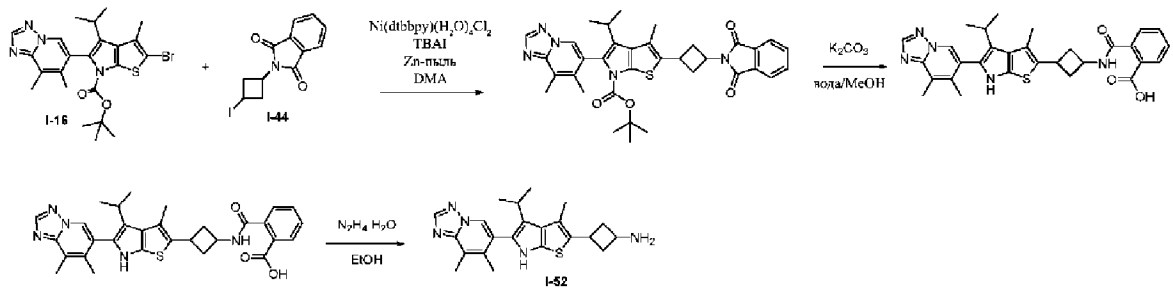
Получение промежуточного соединения I-51:



I-51

[0818] 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (I-51): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. ЭР/МС: 276,2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-52:



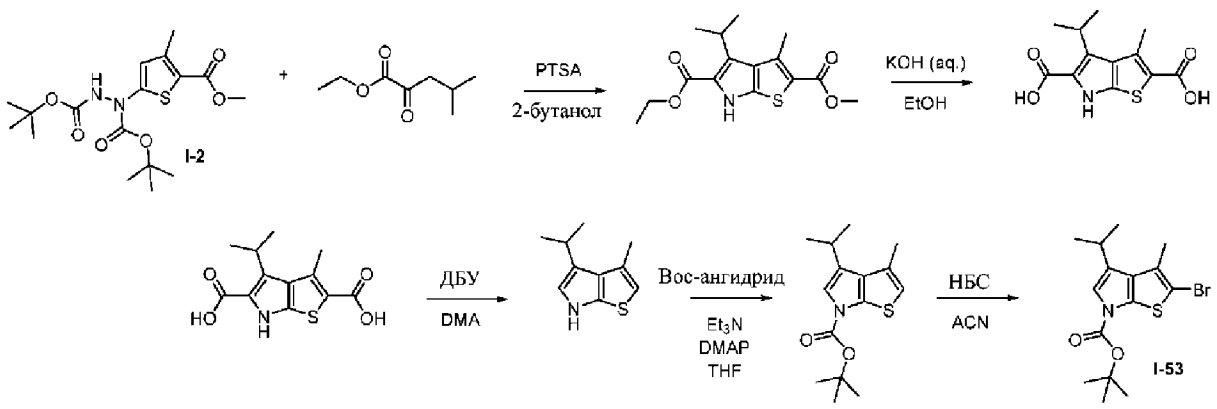
[0819] трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)циклобутил)-4-изопропил-3-метил-6Н-тиено[2,3-b]пиррол-6-

карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (300 мг, 0,596 ммоль), 2-(3-йодциклобутил)изоиндолин-1,3-дион (**I-44**) (390 мг, 1,19 ммоль), йодид тетрабутиламмония (TBAI) (264 мг, 3,58 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (28 мг, 0,06 ммоль) и цинковую пыль (232 мг, 3,58 ммоль). Добавляли сухой ДМА (3 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны) с получением продукта.

[0820] 2-((3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутил)карбамоил)бензойная кислота: Во флакон добавляли трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)циклобутил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (300 мг, 0,48 ммоль) и материал растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли карбонат калия (насыщенный водный раствор, 1 мл). Смесь перемешивали при 55 °C в течение ночи. Добавляли твердый LiOH (100 мг) и смесь перемешивали при 70 °C в течение 24 часов. Смесь осторожно подкисляли концентрированной HCl и разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (15 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 542,2 ($M+H^+$).

[0821] 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутан-1-амин (I-52): Во флакон емкостью 10 мл добавляли 2-((3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутил)карбамоил)бензойная кислота (200 мг, 0,369 ммоль) и этанол (3 мл). Добавляли гидразингидрат (0,22 мл, 4,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 36 часов. Медленно добавляли ТФУ (1 мл) и неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле и воде, фильтровали через фильтр Acrodisc и очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ воды, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением продукта в виде смеси цис-/транс-изомеров. ЭР/МС: 394,2 (M+23).

Получение промежуточного соединения I-53:



[0822] 5-этил-2-метил 4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,5-дикарбоксилат: К раствору ди-трет-бутил 1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (**I-2**) (32,2 г, 83 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты, моногидрату (66,1 г, 348 ммоль) в 500 мл круглодонную колбу в 2-бутанол (140 мл) добавляли этил-4-метил-2-оксопентаноат (полученный, как описано в Org. Preparations and Procedures International vol. 21, issue 4, p. 501, 1989) (11 г, 69,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем растворяли в EtOAc и воде. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭР/МС: 310,0 ($M+H^+$).

[0823] 4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,5-дикарбоновая кислота: К раствору 5-этил-2-метил-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,5-дикарбоксилата (21 г, 67,9 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли гидроксид калия (339 мл, 1 М водный раствор) и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли соляной кислотой (339 мл, 1 М водный раствор) и выливали в солевой раствор. Продукт экстрагировали из водной фазы EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$).

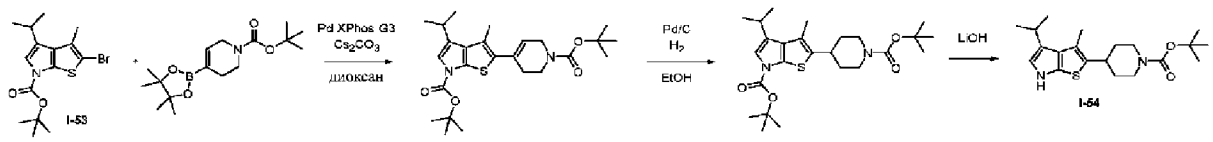
[0824] 4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол: К раствору 4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2,5-дикарбоновой кислоты (18,1 г, 67,7 ммоль) в ДМА

(120 мл) добавляли DBU (30,3 мл, 203 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и экстрагировали соляной кислотой (2 × 20 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта. ЭР/МС: 180,1 ($M+H^+$).

[0825] **трет-бутил-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат**: К раствору 4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррола (12,1 г, 67,5 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (ДМАП) (2,0 г, 16,9 ммоль), триэтиламин (9,41 мл, 67,5 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (15,5 г, 70,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,00 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,14 (пд, J = 6,8, 1,0 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,67 (с, 9H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

[0826] **трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метилтиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-53):** К раствору трет-бутил-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (7,02 г, 25,1 ммоль) в ацетонитриле (70,1 мл) при 0 °C добавляли NBS (4,47 г, 25,1 ммоль), растворяли по каплям в ацетонитриле (10 мл) до тех пор, пока ЖХМС не показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и полученную смесь экстрагировали водн. раствором тиосульфата натрия (30 мл). Затем органический слой последовательно промывали водой (2 × 30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc в гексане) с получением продукта. ЭР/МС: 302,0 (M^+) (масса минус *трет*-бутил). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,18 (с, 1H), 3,21–2,97 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,59 (с, 9H), 1,24 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

<u>Получение промежуточного соединения I-54:</u>

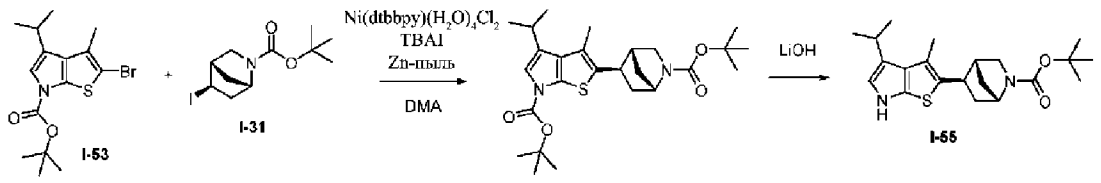


[0827] трет-бутил-2-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-4-изопропил-3-метилтиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метилтиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилату (**I-53**) (4,1 г, 11,4 ммоль) в 10 : 1 диоксане (100 мл) и воде (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,6 г, 14,8 ммоль), XPhos Pd G3 (859 мг, 1,1 ммоль) и карбонат цезия (11,1 г, 34,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и нагревали до 110 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и полученную смесь экстрагировали водн. раствором тиосульфата натрия (30 мл). Органический слой затем промывали водой (2 × 30 мл) и соляной кислотой (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc в гексане) с получением продукта. ЭР/МС: 461,2 ($M+H^+$).

[0828] трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К раствору трет-бутил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-4-изопропил-3-метилтиено[2,3-b]пиррол-6 -карбоксилата (4,2 г, 9,12 ммоль) в этилацетате (25 мл) добавляли палладий на угле 10% масс. (10,0%, 970 мг, 9,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь затем дегазировали аргоном, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: 463,3 ($M+H^+$).

[0829] трет-бутил-4-(4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (I-54): К трет-бутил-2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-4-изопропил-3-метилтиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилату (4,2 г, 9,1 ммоль) в смесь 1 : 1 : 1 EtOH / ТГФ / воды (50 мл) добавляли LiOH (1,4 г, 54,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), а затем органический слой последовательно промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 363,3 ($M+H^+$).

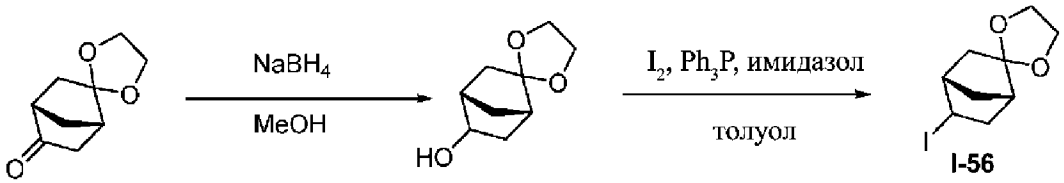
Получение промежуточного соединения I-55:



[0830] трет-бутил 2-((1S,4R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил-4-(4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**I-53**) (250 мг, 0,7 ммоль), трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (**I-31**) (451 мг, 1,4 ммоль), йодид тетрабутиламмония (TBAI) (309 мг, 0,837 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (32,8 мг, 0,07 ммоль) и цинковую пыль (272 мг, 4,19 ммоль). Добавляли сухой ДМА (2,5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта.

[0831] трет-бутил (1S,4R,5R)-5-(4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-55): К раствору трет-бутила 2-((1S,4R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (320 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (2 мл) добавляли моногидрат LiOH (100 мг, 2,38 ммоль) (растворенный в 1 мл воды) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 90 °C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), а затем органический слой последовательно промывали водой (15 мл) и соляным раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 375,2 ($M+H^+$).

<u>Получение промежуточного соединения I-56:</u>

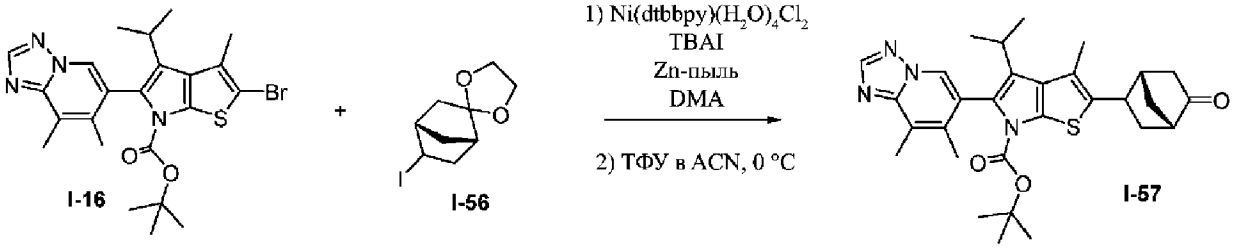


[0832] (1S,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ол: К раствору (1S,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-она (1,0 г, 5,95 ммоль) в метаноле (20 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли боргидрид натрия (0,22 г, 5,95 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов.

Смесь гасили насыщ. хлорид аммония и реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, органическую фазу промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта.

[0833] (1S,4S)-5-йодспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан] (I-56): К раствору (1S,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ола (0,9 г, 5,3 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли трифенилфосфин (1,57 г, 6,35 ммоль), молекулярный йод (1,61 г, 6,35 ммоль) и имидазол (720 мг, 10,6 ммоль). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) для получения продукта.

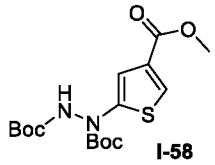
Получение промежуточного соединения I-57:



[0834] трет-бутил-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-((1S,4S)-5-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-57): В высушенный флакон добавляли трет-бутил-2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (700 мг, 1,39 ммоль), (1S,4S)-5-йодспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан] (**I-56**) (545 мг, 1,95 ммоль), йодид тетрабутиламмония (TBAI) (514 мг, 1,39 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (53,6 мг, 0,114 ммоль) и цинковая пыль (452 мг, 6,95 ммоль). Добавляли сухой ДМА (6 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в ДХМ (5 мл), охлаждали до 0 °C, а затем по каплям добавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов. После того, как ЖХМС показала удаление промежуточного соединения **I-56**, смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (6 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 533,3 ($M+H^+$).

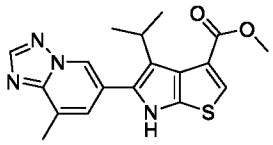
Получение промежуточного соединения I-58:



I-58

[0835] Метил-5-[трет-бутоксикарбонил-(трет-бутоксикарбониламино)амино]тиофен-3-карбоксилат (I-58): Получали аналогично **I-2**, заменяя метил 5-бром-3-метил-тиофен-2-карбоксилат на метил 5-бромтиофен-3-карбоксилат. ЭР/МС: 373,1 (M^+ H^+).

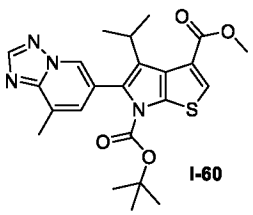
Получение промежуточного соединения I-59:



I-59

[0836] метил 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-3-карбоксилат (I-59): Получали аналогично **I-3**, заменяя ди-трет-бутил-1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (**I-2**) на метил 5-[трет-бутоксикарбонил-(трет-бутоксикарбониламино)амино]тиофен-3-карбоксилат (**I-58**). ЭР/МС: 355,2 ($M+$ H^+).

Получение промежуточного соединения I-60:

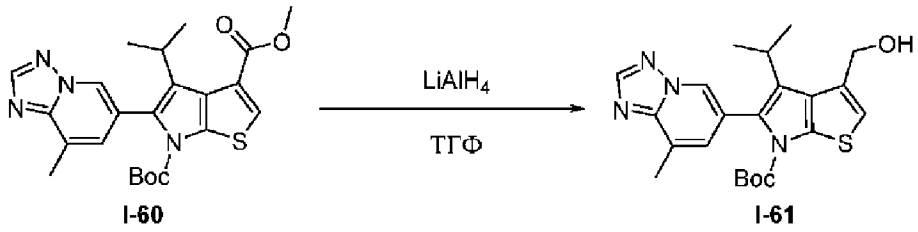


I-60

[0837] 6-(трет-бутил) 3-метил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-3,6-дикарбоксилат (I-60): Получали аналогично **I-15**, заменяя 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-6**) на метил 4-изопропил-5-(8-метил-

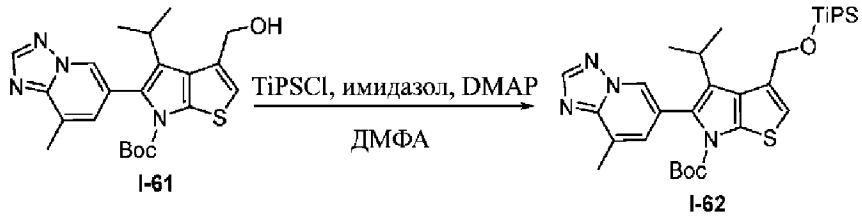
[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-3-карбоксилат (**I-59**). ЭР/МС: 455,3 (M+ H^+).

Получение промежуточного соединения I-61:



[0838] трет-бутил 3-(гидроксиметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-61): К раствору 6-(трет-бутил) 3-метил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-3,6-дикарбоксилата (**I-60**) (5,3 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (50 мл), охлажденном до 0 °C, добавляли алюмогидрид лития (1 М в ТГФ) (11,7 мл, 11,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Затем добавляли еще три порции по 3 мл $LiAlH_4$. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Материал переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. ЭР/МС: 427,4 ($M+H^+$).

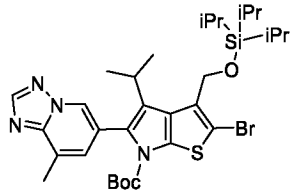
Получение промежуточного соединения I-62:



[0839] трет-бутил 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-62): К раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-61**) (5,0 г, 11,7 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли имидазол (1,6 г, 23,3 ммоль), ДМАП (1,4 г, 11,7 ммоль) и триизопропилсилил хлорид (3,7 мл, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали

солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 583,9 ($M+H^+$).

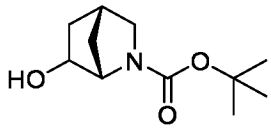
Получение промежуточного соединения I-63:



I-63

[0840] трет-бутил 2-бром-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-63): Получали аналогично **I-16**, заменяя раствор трет-бутила 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-34**) на трет-бутил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-62**). ЭР/МС: 662,2 (M^+).

Получение промежуточного соединения I-64:

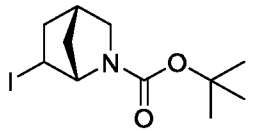


I-64

[0841] трет-бутил (1S,4R)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-64): К раствору трет-бутил-(1S,4R)-6-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,00 г, 4,73 ммоль) в метаноле (20,0 мл) в 250 мл круглодонной колбе при 0 °C добавляли боргидрид натрия (0,18 г, 4,73 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл), разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали в вакууме и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал использовали

непосредственно в последующих реакциях без необходимости дальнейшей очистки. ЭР/МС: 158,2 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

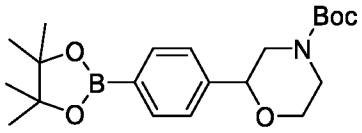
Получение промежуточного соединения I-65:



I-65

[0842] трет-бутил (1S,4R)-6-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (I-65): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на **I-64**. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

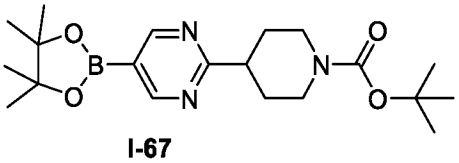
Получение промежуточного соединения I-66:



I-66

[0843] трет-бутил 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]морфолин-4-карбоксилат (I-66): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин на трет-бутил 2-(4-бромфенил)морфолин-4-карбоксилат. ЭР/МС: 334,2 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

Получение промежуточного соединения I-67:



I-67

[0844] трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (I-67): Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин на трет-бутил-4-(5-бромпиримидин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат. ЭР/МС: 334,2 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

Получение промежуточного соединения I-68:

I-68

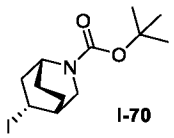
[0845] трет-бутил (1S,4R)-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (I-68): Получали аналогично **I-CJS3** заменяя трет-бутил (1S,4R)-6-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил-(1S,4R)-2-оксо-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат. ЭР/МС: 158,2 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

Получение промежуточного соединения I-69:

I-69

[0846] трет-бутил (1S,4R)-2-йод-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (I-69): Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на **I-68**. ЭР/МС: 268,1 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

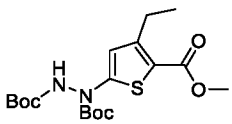
Получение промежуточного соединения I-70:



I-70

[0847] трет-бутил (1R,4R,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (I-70): Получали аналогично **I-20** путем замены трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата на трет-бутил-(1R,4R,5S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

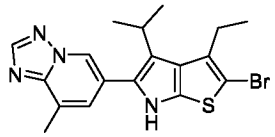
Получение промежуточного соединения I-71:



I-71

[0848] ди-трет-бутил-1-(4-этил -5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (I-71): Получали аналогично **I-2**, заменяя метил 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилат на метил 5-бром-3-этилтиофен-2-карбоксилат.

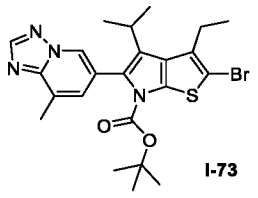
Получение промежуточного соединения I-72:



I-72

[0849] 2-бром-3-этил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-72): Получали аналогично **I-6, I-5 и I-3** заменяя ди-трет-бутил 1-(5-(метоксикарбонил)-4-метилтиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (**I-2**) на ди-трет-бутил 1-(4-этил-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат **(I-71)**. ЭР/МС: 402,1 (M^+).

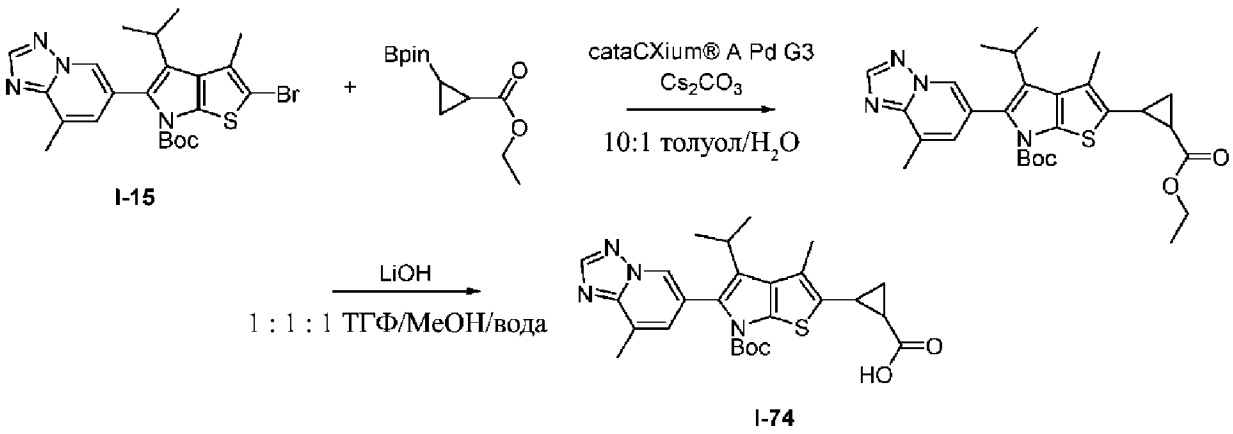
Получение промежуточного соединения I-73:



I-73

[0850] трет-бутил 2-бром-3-этил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-73): Получали аналогично **I-15**, заменяя 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-6**) на 2-бром-3-этил-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-72**). ЭР/МС: 503,2 (M^+).

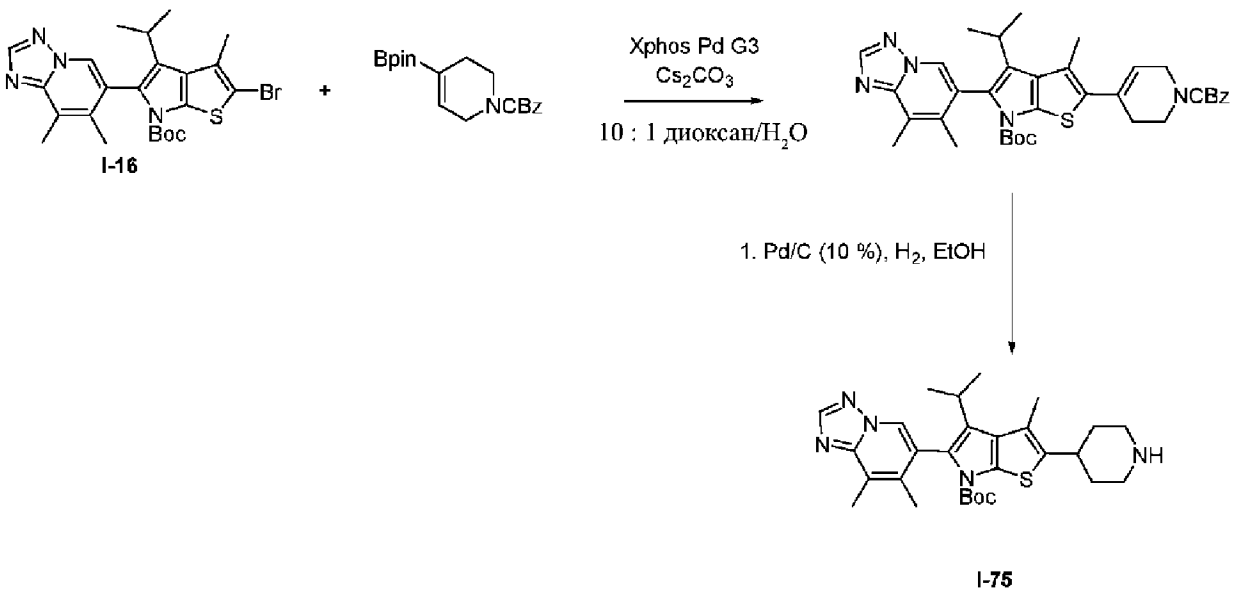
Получение промежуточного соединения I-74:



[0851] трет-бутил 2-(2-этоксикарбонилциклопропил)-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К раствору трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-15**) (350 мг, 0,72 ммоль) в 10 : 1 толуоле и воде (4 мл) добавляли этил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) циклопропанкарбоксилат (275 мг, 1,2 ммоль), cataCXium® A Pd G3 (52,1 мг, 0,072 ммоль) и карбонат цезия (699 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, элюировали ДХМ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 523,3 ($M+H^+$).

[0852] 2-[4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклопропанкарбоновая кислота (I-74): К раствору трет-бутил 2-(2-этоксикарбонилциклопропил)-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (350 мг, 0,67 ммоль) в соотношении 1 : 1 : 1 ТГФ / EtOH / вода (6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (80,2 мг, 0,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 90 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли соляной кислотой (1,00 моль/л, 1,18 мл, 1,18 ммоль) и водой и затем осадок собирали фильтрованием с получением продукта. ЭР/МС: 395,2 ($M+H^+$).

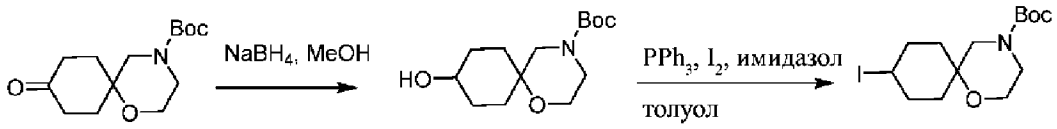
Получение промежуточного соединения I-75:



[0853] трет-бутил 2-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К раствору трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-16**) (800 мг, 1,60 ммоль) в 10 : 1 доксанах и воде (13 мл) добавляли бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (709 мг, 2,07 ммоль), Xphos Pd G3 (125 мг, 0,16 ммоль) и карбонат цезия (1553 мг, 4,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, элюировали ДХМ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 640,4 ($M+H^+$).

[0854] трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(4-пиперидил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-75): К раствору трет-бутил 2-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (1 г, 1,56 ммоль) добавляли этанол (20 мл). Через раствор барботировали азот в течение 4 минут, затем добавляли палладий на угле (10% масс., 166 мг, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь дегазировали аргоном, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит, элюируя EtOAc, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: 508,3 ($M+H^+$).

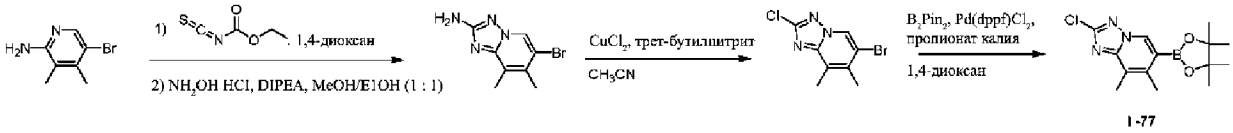
Получение промежуточного соединения I-76:



I-76

[0855] трет-бутил 9-йод-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат (I-76): К раствору трет-бутил-9-оксо-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (0,5 г, 1,86 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (70,2 мг, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем медленно гасили 5 мл насыщ. водн. NH_4Cl и разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой затем экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали, затем сушили в высоком вакууме. Затем неочищенное масло растворяли в толуоле (25 мл) и к этой смеси добавляли трифенилфосфин (0,55 г, 2,21 ммоль), молекулярный йод (0,56 г, 2,21 ммоль) и имидазол (0,25 г, 3,69 ммоль). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: гексан / EtOAc) с получением продукта. ЭР/МС: 326,0 ($M+H^+$) (масса минус *трет*-бутил).

Получение промежуточного соединения I-77:



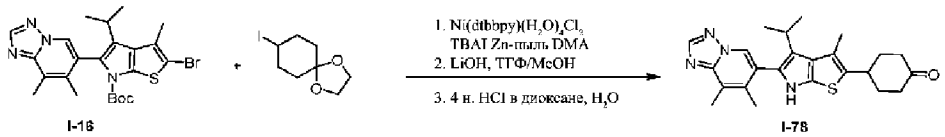
I-77

[0856] 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин: К раствору 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амина (2,0 г, 9,95 ммоль) в 1,4-диоксане (69 мл) по каплям добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (1,30 г, 1,17 мл, 9,95 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 19 часов растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в соотношении 1 : 1 в смеси MeOH и EtOH (класс IMS) (128 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (3,46 г, 49,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C, после чего добавляли ДИПЭА (5,2 мл, 29,8 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 4 часов, прежде чем дать реакционной смеси остыть до комнатной температуры. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали MeOH и сушили с получением продукта. ЭР/МС: 241,0 (M^+).

[0857] **6-бром-2-хлор-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин:** К суспензии хлорида меди(II) (1,25 г, 9,33 ммоль) и трет-бутилнитрита (1,11 мл, 9,33 ммоль) в сухом MeCN (30 мл) при 70 °C добавляли 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин (1,50, 6,22 ммоль). После перемешивания при 70 °C в течение 4 часов реакционную смесь выливали в 5 н. водн. HCl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc / гексан) с получением продукта. ЭР/МС: 262,0 (M^+). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

[0858] **2-хлор-7,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (I-77):** Раствор 6-бром-2-хлор-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,76 г, 2,9 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,11 г, 4,35 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (215 мг, 0,29 ммоль) и пропионат калия (1,14 г, 10,2 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали аргоном в течение 3 минут и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали досуха. Остаток продукта очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc : гексан) для получения продукта. ЭР/МС: 308,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (с, 1H), 2,56 (д, J = 12,8 Гц, 6H), 1,38 (д, J = 1,5 Гц, 12H).

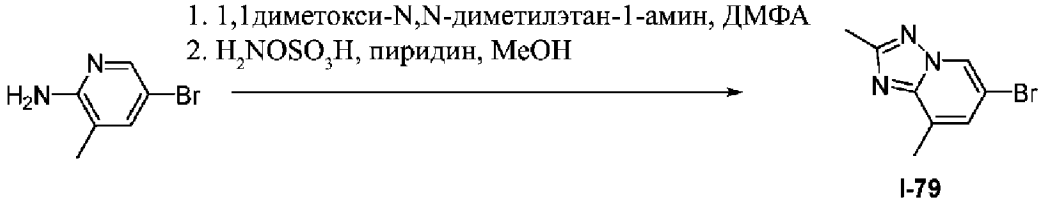
Получение промежуточного соединения I-78:



[0859] **4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексанон (I-78):** В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (160 мг, 0,32 ммоль), 8-йод-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (170 мг, 0,64 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (141 мг, 0,38 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (18 мг, 0,038 ммоль) и цинковую пыль (124 мг, 1,91 ммоль). Добавляли сухой ДМА (1 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 мин. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). (ЭР/МС:

565,2 [M+H$^+$]). К раствору очищенного кетального промежуточного соединения в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (избыток) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали 4M HCl в диоксане (2 мл) и 3 каплями воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл), солевой раствор (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с получением продукта. ЭР/МС: 421,0 (M+H$^+$).

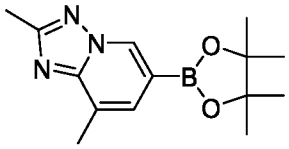
Получение промежуточного соединения I-79:



I-79

[0860] 6-бром-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (I-79): К перемешиваемому раствору 2-амино-5-бромпиридина (10 г, 53,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (24 мл) добавляли 1,1-диметокси–N,N-диметилэтан-1-амин (23,4 мл, 0,16 моль). Реакционную смесь нагревали до 130 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая промежуточный иминный продукт. К охлажденному льдом и перемешиваемому раствору промежуточного иминного продукта в метаноле (80 мл) и пиридине (8,7 мл) добавляли гидроксиламин-О-сульфоновую кислоту (9,07 г, 80,2 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), объединенные органические слои последовательно промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением продукта. ЭР/МС: 226,2 (M$^+$).

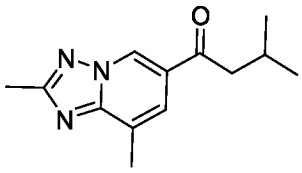
Получение промежуточного соединения I-80:



I-80

[0861] **2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (I-80):** Получали аналогично **I-13**, заменяя 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин на 6-бром-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (**I-79**). ЭР/МС: 192,1 ($M+H^+$) (масса бороновой кислоты). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 7,55 (п, J = 1,1 Гц, 1H), 2,66–2,57 (м, 6H), 1,38 (с, 12H).

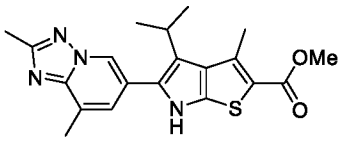
Получение промежуточного соединения I-81:



I-81

[0862] **1-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-он (I-81)**: Получали аналогично **I-14**, заменяя 7,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин на 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (**I-80**). ЭР/МС: 232,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,66 (д, J = 3,3 Гц, 6H), 2,33 (дг, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 1,04 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

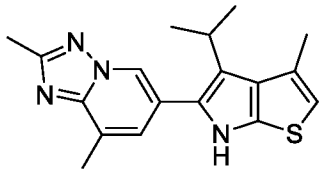
Получение промежуточного соединения I-82:



I-82

Метил 5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (I-82): Получали аналогично **I-3**, заменяя 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил) бутан-1-он на 1-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-он (**I-81**). ЭР/МС: 383,2 ($M+H^+$).

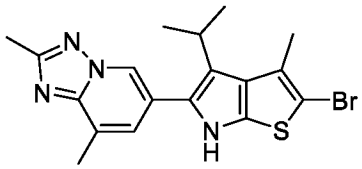
Получение промежуточного соединения I-83:



I-83

[0863] 5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-83): Получали аналогично **I-5**, заменяя метил-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат на метил-5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксилат (**I-82**). ЭР/МС: 325,2 ($M+H^+$).

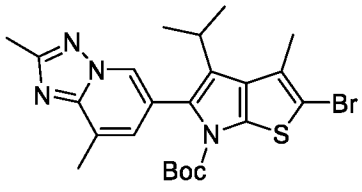
Получение промежуточного соединения I-84:



I-84

[0864] 2-бром-5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (I-84): Получали аналогично **I-6**, заменяя 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-5**) на 5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-83**). ЭР/МС: 405,1 ($M+2H^+$).

Получение промежуточного соединения I-85:

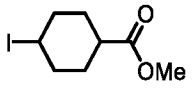


I-85

[0865] трет-бутил 2-бром-5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (I-85): Получали аналогично **I-15**, заменяя 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол на 2-бром-5-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-84**). ЭР/МС: 504,2 (M^+). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,25–7,19 (м, 1H), 2,96 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,66 (д, J = 3,5 Гц, 6H), 2,47 (с, 3H), 1,36 (с, 9H), 1,24 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

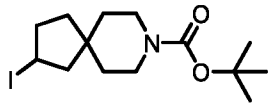
Получение промежуточного соединения I-86:



I-86

[0866] **Метил 4-йодциклогександекакарбоксилат (I-86)**: Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на метил-4-гидроксициклогексанкарбоксилат. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,64 (т, J = 4,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,41 (тт, J = 9,9, 4,0 Гц, 1H), 2,16–2,05 (м, 2H), 2,05–1,86 (м, 2H), 1,86–1,61 (м, 4H).

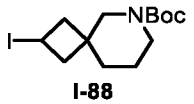
Получение промежуточного соединения I-87:



I-87

[0867] **Трет-бутил 3-йод-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (I-87)**: Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил 3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. ЭР/МС: 310,0 ($M+H^+$) (масса минус трет-бутил).

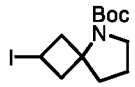
Получение промежуточного соединения I-88:



I-88

[0868] **Трет-бутил 2-йод-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (I-88)**: Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил 2-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат. ЭР/МС: 296,1 ($M+H^+$) (масса минус трет-бутил).

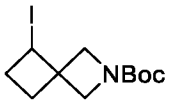
Получение промежуточного соединения I-89:



I-89

[0869] **Трет-бутил 2-йод-5-азаспиро[3.4]октан-5-карбоксилат (I-89)**: Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил 2-гидрокси-5-азаспиро[3.4]октан-5-карбоксилат. ЭР/МС: 282,1 ($M+H^+$) (масса минус трет-бутил).

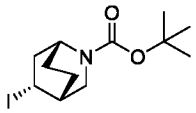
Получение промежуточного соединения I-90:



I-90

[0870] **Трет-бутил 5-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (I-90)**: Получали аналогично **I-20**, заменяя трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на трет-бутил 7-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. ЭР/МС: 268,0 ($M+H^+$) (масса минус трет-бутил). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,59–4,48 (м, 1H), 4,22 (дд, J = 9,0, 1,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 9,1, 1,0 Гц, 1H), 3,78 (дд, J = 9,2, 1,0 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 9,2, 1,0 Гц, 1H), 2,59–2,37 (м, 2H), 2,32–2,17 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

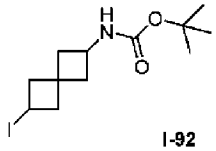
Получение промежуточного соединения I-91:



I-91

[0871] **трет-бутил (1R,4R,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (I-91):** Получали аналогично **I-20** путем замены трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата на трет-бутил-(1R,4R,5S)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат.

Получение промежуточного соединения I-92:

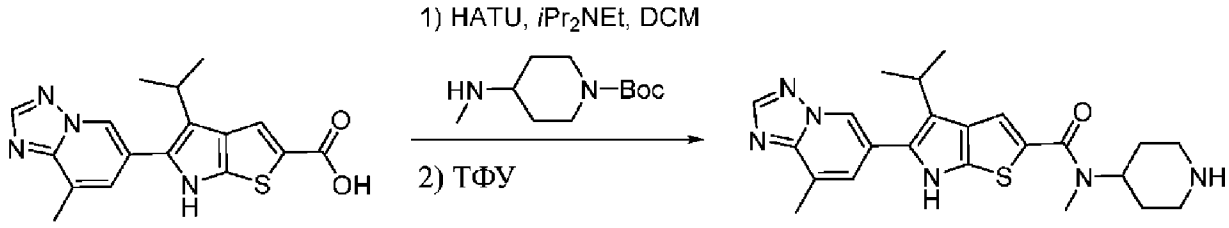


I-92

[0872] **трет-бутил (6-йодспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (I-92):** Получали аналогично **I-76** путем замены трет-бутил-9-оксо-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата трет-бутилом (6-оксопиро[3.3]гептан-2-ил)карбаматом. ЭР/МС: 282,0 ($M+H^+$) (масса минус трет-бутил).

Конечные процедуры

Процедура 1, пример 1



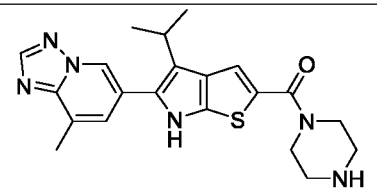
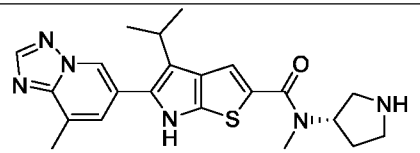
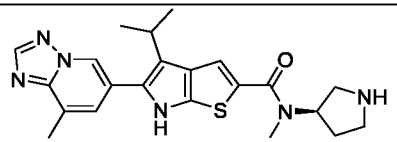
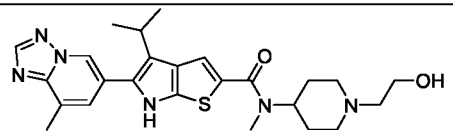
I-10 **Пример 1**

[0873] **4-изопропил-N-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксамид (пример 1):** К раствору 4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновой кислоты (**I-10**) (20,0 мг, 0,0588 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) добавляли трет-бутил 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (0,0439 мл, 0,206 ммоль), HATU (26,8 мг, 0,0705 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,0512 мл, 0,294 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,250 мл, 3,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-вода, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 1.** ЭР/МС: 437,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,74 (с, 1H), 8,81–8,74 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25–8,02 (м, 2H), 7,65–7,52 (м, 2H), 4,59–4,46 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,21–2,97 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,06–1,82 (м, 4H), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

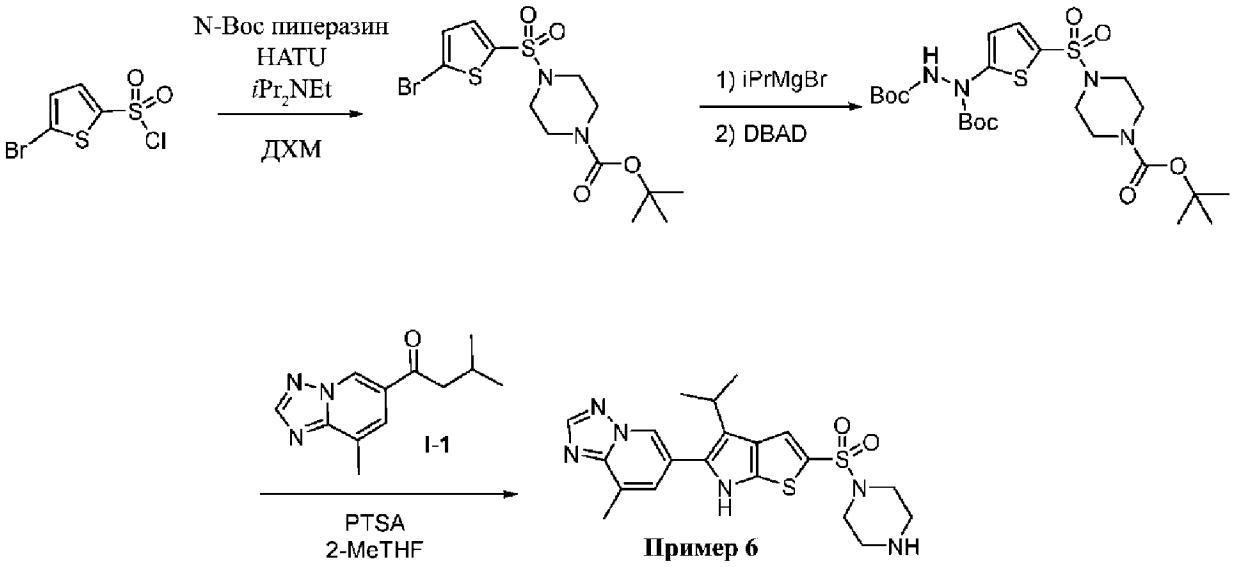
[0874] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 1 и показаны ниже в таблице 1. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 1, причем они указаны в последнем столбце таблицы 1 — «Изменения в процедуре 1: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие

реагенты/исходные материалы по процедуре 1 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 1.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 1: Различные реагенты / исходные материалы
2		409,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,78 (с, 1Н), 8,84 (с, 2Н), 8,80–8,76 (м, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,59–7,53 (м, 1Н), 3,98–3,87 (м, 4Н), 3,29–3,19 (м, 4Н), 3,19–3,07 (м, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).	трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат
3		423,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,76 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,76–8,68 (м, 2Н), 8,53 (с, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,61–7,53 (м, 1Н), 5,02–4,83 (м, 1Н), 3,53–3,20 (м, 4Н), 3,25 (с, 3Н), 3,20–3,08 (м, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 2,30–2,18 (м, 1Н), 2,16–2,02 (м, 1Н), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).	трет-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилат
4		392,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,76 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,76–8,68 (м, 2Н), 8,53 (с, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,60–7,54 (м, 1Н), 4,94 (п, J = 8,2 Гц, 1Н), 3,45–3,36 (м, 2Н), 3,25 (с, 3Н), 3,31–3,09 (м, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 2,31–2,17 (м, 1Н), 2,17–2,01 (м, 1Н), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).	трет-бутил (3R)-3-(метиламино) пирролидин-1-карбоксилат
5		481,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,75 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,78 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,58–7,55 (м, 1Н), 5,51–5,26 (м, 1Н), 4,61–4,46 (м, 1Н), 3,75 (т, J = 5,1 Гц, 2Н), 3,65–3,57 (м, 2Н), 3,22–3,08 (м, 8Н), 2,62 (с, 3Н), 2,24–2,10 (м, 2Н), 1,95–1,85 (м, 2Н), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).	2-[4-(метиламино)-1-пиперидил]этанол

Процедура 2, пример 6



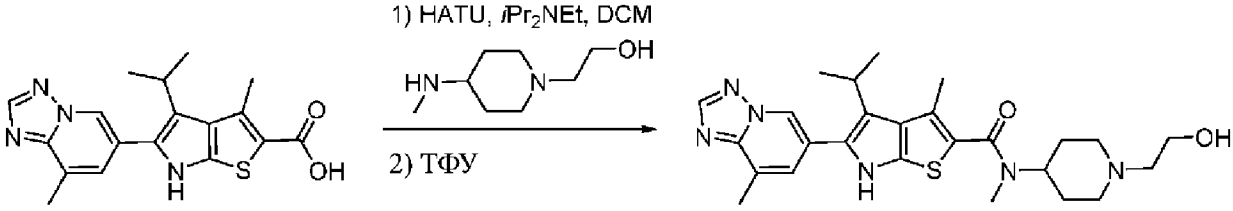
[0875] трет-бутил 4-((5-бромтиофен-2-ил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат: К раствору 5-бромтиофен-2-сульфонилхлорида (1,00 г, 3,82 ммоль) в ТГФ (15,0 мл), охлажденного до 0 °C, добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,783 г, 4,21 ммоль) в виде раствора в ТГФ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 435,0 ($M+Na^+$).

[0876] ди-трет-бутил 1-(5-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)сульфонил)тиофен-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат: К раствору трет-бутил-4-[(5-бром-2-тиенил)сульфонил]пиперазин-1-карбоксилата (0,823 г, 2,00 ммоль) в ТГФ (6 мл), охлажденному до –40 °C, по каплям добавляли изопропилмагнийбромид в 2-MeTHF (2,90 моль/л, 0,841 мл, 2,44 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 минут при –40 °C. Затем по каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (0,507 г, 2,20 ммоль) в виде раствора в ТГФ (6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при –40 °C. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали ДХМ (3 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке

соединения. ЭР/МС: 585,3 ($M+Na^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34–7,30 (м, 1H), 6,80–6,76 (м, 1H), 3,61–3,49 (м, 4H), 3,11–3,00 (м, 4H), 1,61–1,42 (м, 27H).

[0877] 4-Изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-илсульфонил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 6): К раствору метил 5-[трет-бутоксикарбонил-(трет-бутоксикарбониламино)амино]тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 0,537 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты, моногидрата (0,555 г, 3,22 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 3-метил-1-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бутан-1-он (**I-1**) (0,175 г, 0,806 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 130 °C в микроволновой печи в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в EtOAc и промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-воде, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по примеру 6. ЭР/МС: 445,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,03 (с, 1H), 8,87–8,81 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,54–8,47 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,61–7,54 (м, 1H), 3,42–3,12 (м, 9H), 2,63 (с, 3H), 1,38 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Процедура 3, пример 7

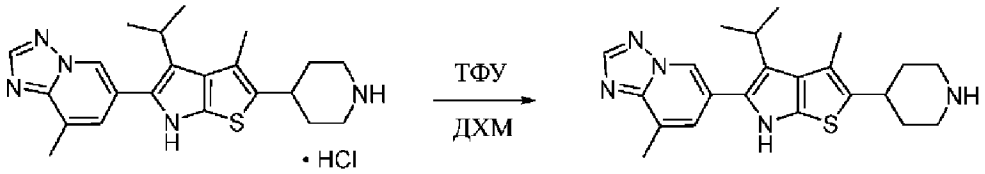


I-4 **Пример 7**

[0878] N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-4-изопропил–N,3-диметил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоксамид (пример 7): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-карбоновой кислоты (44,0 мг, 0,124 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) добавляли 2-[4-(метиламино)-1-пиперидил]этанол (21,6 мг, 0,137 ммоль), HATU (56,6 мг, 0,149 ммоль) и *N*,*N*-Диизопропилэтиламин (0,108 мл, 0,621 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,250 мл, 3,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN

в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 7**. ЭР/МС: 495,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,62 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,52 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 5,46–5,30 (м, 1H), 4,43–4,28 (м, 1H), 3,77–3,69 (м, 2H), 3,62–3,52 (м, 2H), 3,26–3,04 (м, 5H), 2,89 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,24–2,07 (м, 2H), 1,94–1,81 (м, 2H), 1,33 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

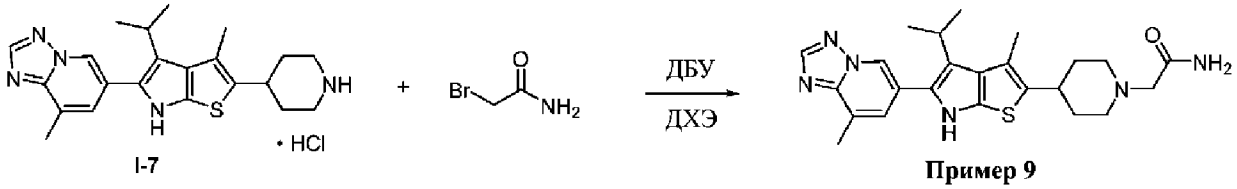
Процедура 4, пример 8



I-7 **Пример 8**

[0879] 4-Изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 8): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлорида (**I-7**) (32,0 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 8**. ЭР/МС: 394,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,40 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,60–8,52 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,30–8,13 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,28–3,14 (м, 3H), 3,14–3,00 (м, 2H), 2,63–2,60 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,00 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 1,82–1,65 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

Процедура 5, пример 9

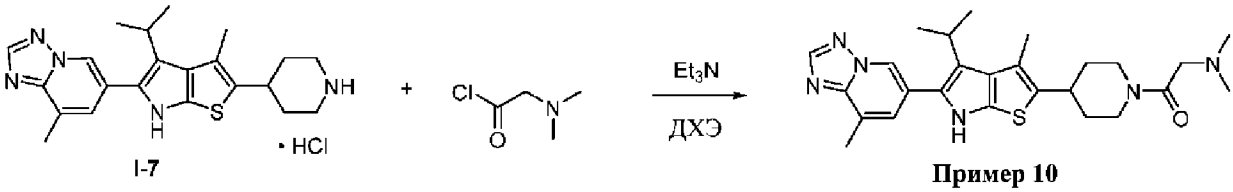


I-7 **Пример 9**

[0880] 2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (пример 9): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлорида (**I-7**) (70 мг, 0,163 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) добавляли 2-бромацетамид (27 мг, 0,195 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

(0,097 мл, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. К смеси добавляли 0,5 мл ДМСО и 0,1 мл ТФУ, а затем ДХЭ удаляли при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 9**. ЭР/МС: 451,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,95 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,52–3,35 (м, 1H), 3,31–3,10 (м, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,23 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,08 (к, J = 12,8, 12,4 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

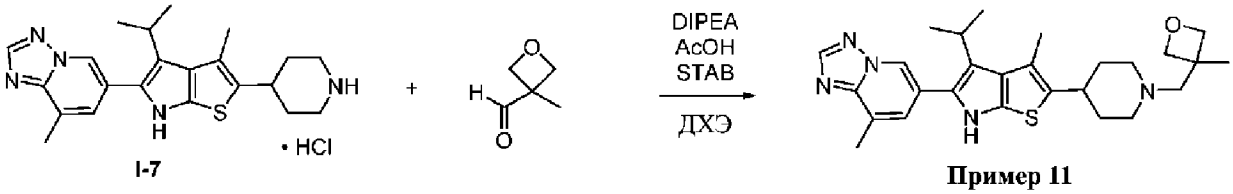
Процедура 6, пример 10



I-7 **Пример 10**

[0881] 2-(диметиламино)-1-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) пиперидин-1-ил)этан-1-он (пример 10): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлорида (**I-7**) (15 мг, 0,035 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 2-(диметиламино) ацетилхлорид (6 мг, 0,042 ммоль) и триэтиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. К смеси добавляли 0,1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 10**. ЭР/МС: 479,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,68 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 4,42–4,17 (м, 3H), 3,79 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 3,31–3,26 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,91 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,12–1,97 (м, 2H), 1,80–1,52 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,3 Гц, 6H).

Процедура 7, пример 11

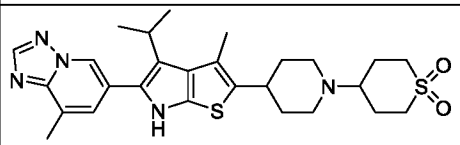


I-7 **Пример 11**

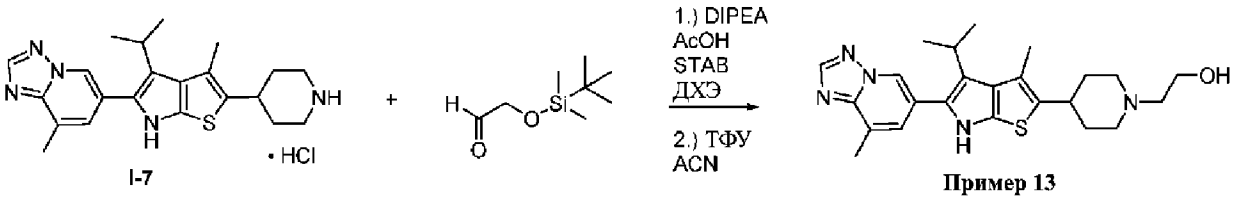
[0882] 2-(диметиламино)-1-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) пиперидин-1-ил) этан-1-он (пример 11): В мензурку с 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлоридом (**I-7**) (12 мг, 0,028 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (6 мг, 0,056 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,01 мл, 0,056 ммоль) и уксусную кислоту (1 капля). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (18 мг, 0,084 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли 0,1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 11**. ЭР/МС: 478,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,65 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,58–3,38 (м, 7H), 3,30–3,24 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,23 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 2,09–1,95 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

[0883] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 7 и показаны ниже в таблице 2. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 7, причем они указаны в последнем столбце таблицы 2 — «Изменения в процедуре 7: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 7 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 2.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 7: Различные реагенты / исходные материалы
8		526,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,81–3,58 (м, 3H), 3,57–3,38 (м, 4H), 3,30 (с, 5H), 2,68 (с, 3H), 2,59–2,48 (м, 4H), 2,47–2,35 (м, 2H), 2,30 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	1,1-диоксотиан-4-он

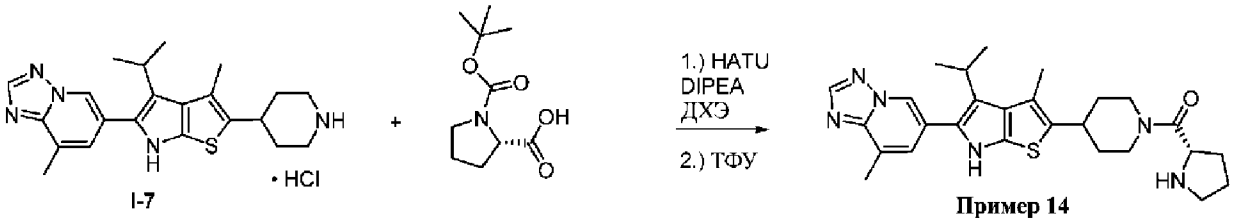
Процедура 8, пример 13



[0884] 2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол (пример 13): В мензурку с 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлоридом (**I-7**) (20 мг, 0,047 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл) добавляли 2-[трет-бутил (диметил) силил]оксиацетальдегид (18 мг, 0,093 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 0,093 ммоль) и уксусную кислоту (1 каплю). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (30 мг, 0,14 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc / гексаны). Затем продукт растворяли в ацетонитриле (1 мл) и добавляли ТФУ (0,25 мл). Реакционную смесь нагревали при 40 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (0,15 мл) и

смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 13**. ЭР/МС: 438,3 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 3,94 (т, J = 5,3 Гц, 2Н), 3,76 (д, J = 12,3 Гц, 2Н), 3,62–3,37 (м, 4Н), 3,29–3,18 (м, 2Н), 2,69 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н), 2,24 (д, J = 14,2 Гц, 2Н), 2,14–1,95 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).

Процедура 9, пример 14



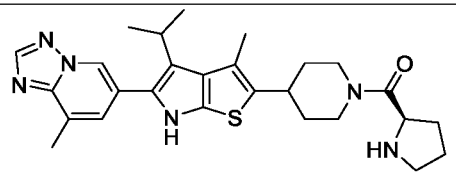
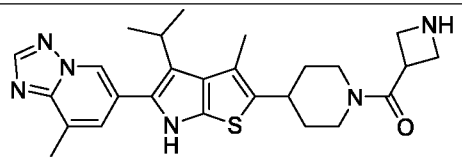
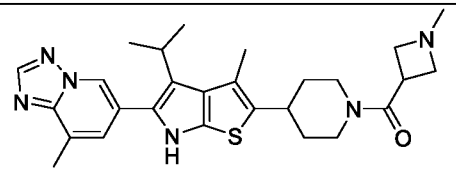
I-7 Пример 14

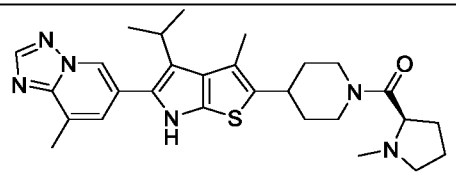
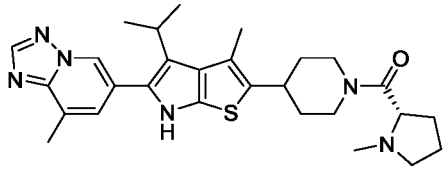
[0885] **(S)-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(1-пролилпиперидин-4-ил)-6Н-тиено[2,3-b]пиррол (пример 14):** В мензурку с 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6Н-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлоридом (**I-7**) (15 мг, 0,035 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли (2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновую кислоту (10 мг, 0,045 ммоль), 2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (17 мг, 0,45 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,03 мл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. К смеси добавляли ТФУ (0,25 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл) и воду (0,15 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 14**. ЭР/МС: 491,3 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 4,79–4,55 (м, 2Н), 3,99 (д, J = 13,3 Гц, 1Н), 3,47–3,36 (м, 2Н), 2,94 (т, J = 13,1 Гц, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,65–2,51 (м, 1Н), 2,49 (с, 3Н), 2,20–1,88 (м, 5Н), 1,76–1,51 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).

[0886] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 9 и показаны ниже в таблице 3. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 9, причем они указаны в последнем столбце таблицы 3 — «Изменения в процедуре 9: Различные реагенты/исходные

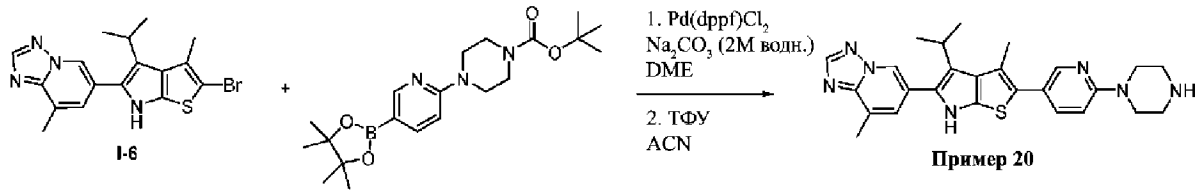
материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 9 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 3.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 9: Различные реагенты / исходные материалы
15		491,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 4,71 (дд, J = 30,4, 9,7 Гц, 2Н), 3,99 (д, J = 14,1 Гц, 1Н), 3,48–3,38 (м, 2Н), 2,94 (т, J = 12,7 Гц, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,64–2,52 (м, 1Н), 2,49 (с, 3Н), 2,22–1,86 (м, 5Н), 1,79–1,51 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновая кислота
16		477,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 4,69 (д, J = 13,6 Гц, 1Н), 4,42–4,20 (м, 6Н), 4,11 (к, J = 8,1 Гц, 1Н), 3,71 (т, J = 11,3 Гц, 1Н), 3,31–3,22 (м, 1Н), 2,88 (т, J = 12,9 Гц, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,04 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,60 (к, J = 12,5 Гц, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	1-трет-бутоксикарбонилацетидин-3-карбоновая кислота
17		492,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,69 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 3,64–3,39 (м, 4Н), 3,31 (д, J = 9,9 Гц, 1Н), 3,12 (с, 3Н), 3,02–2,98 (м, 4Н), 2,69 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н), 2,11 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,84 (дд, J = 53,9, 13,4 Гц, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	1-метилазетидин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 9: Различные реагенты / исходные материалы
18		505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 4,74–4,48 (м, 2Н), 3,95–3,69 (м, 2Н), 3,40 (д, J = 12,3 Гц, 1Н), 3,30–3,20 (м, 1Н), 2,98 (с, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 2,74–2,58 (м, 4Н), 2,49 (с, 3Н), 2,27 (с, 1Н), 2,07 (д, J = 15,3 Гц, 5Н), 1,80–1,51 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	(2R)-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота гидрохлорид
19		505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 4,72–4,49 (м, 2Н), 3,95–3,68 (м, 2Н), 3,42–3,38 (м, 1Н), 3,29–3,21 (м, 1Н), 2,98 (с, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 2,74–2,60 (м, 4Н), 2,49 (с, 3Н), 2,41–2,18 (м, 1Н), 2,18–1,96 (м, 5Н), 1,79–1,51 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	(2S)-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота

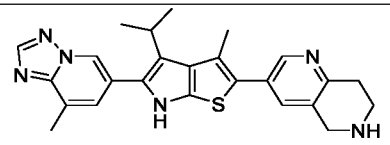
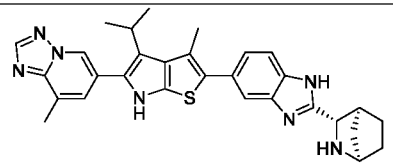
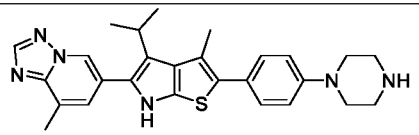
Процедура 10, пример 20



[0887] **4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 20):** Во флакон добавляли 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**I-6**) (40 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат (80 мг, 0,21 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (11 мг, 0,015 ммоль). Добавляли диметоксиэтан (0,5 мл) и карбонат натрия (2M водн. раствор, 0,1 мл, 0,21 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и смесь нагревали при 120 °C в течение 20 минут в микроволновой печи. Неочищенную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc / гексаны). Затем продукт растворяли в ацетонитриле (1 мл) и добавляли ТФУ (0,25 мл). Реакционную смесь нагревали при 40 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (0,15 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 20**. ЭР/МС: 472,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,96–3,84 (м, 4H), 3,41–3,37 (м, 4H), 3,27 (с, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

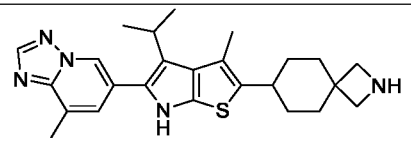
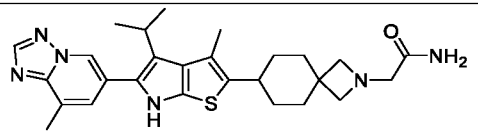
[0888] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 10 и показаны ниже в таблице 4. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 10, причем они указаны в последнем столбце таблицы 4 — «Изменения в процедуре 10: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 10 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

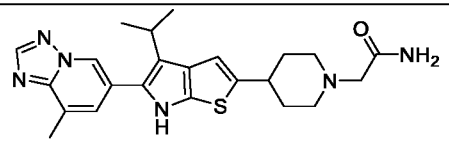
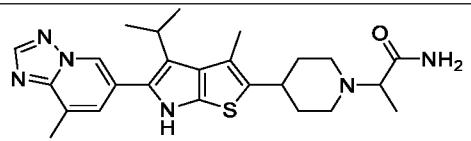
Таблица 4.

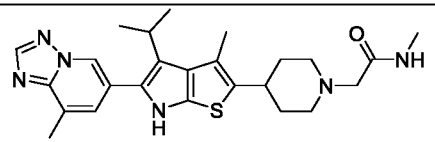
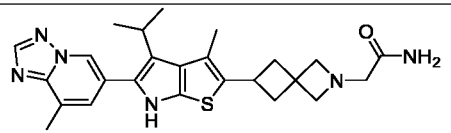
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H–NM	Изменения в процедуре 10: Различные реагенты / исходные материалы
21		443,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,65–8,62 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,85 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,71 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,41–3,36 (м, 1H), 3,31–3,27 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-6-карбоксилат
22		522,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67–7,60 (м, 2H), 7,44 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,47–3,35 (м, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,13–1,77 (м, 6H), 1,45 (д, J = 7,2 Гц, 6H).	трет-бутил (1R,3S,4S)-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат
23		471,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,62 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,56–3,48 (м, 4H), 3,45–3,39 (м, 4H), 3,39–3,34 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат

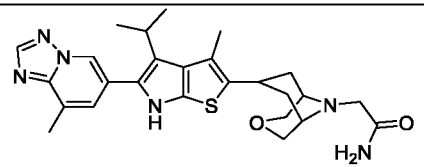
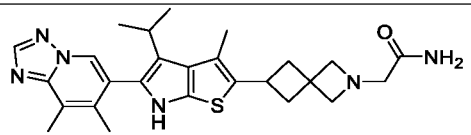
[0889] Следующие примеры были приготовлены аналогично описанной эталонной процедуре и представлены ниже в таблице 5а. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в эталонной процедуре, и они отмечены в последнем столбце таблицы 5а — «Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по эталонной процедуре заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

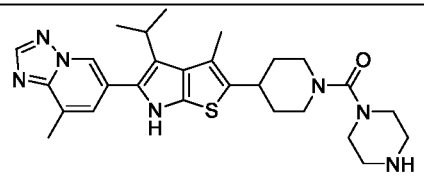
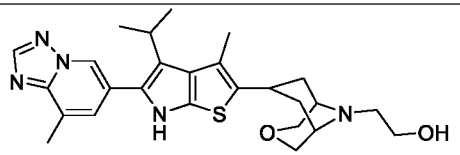
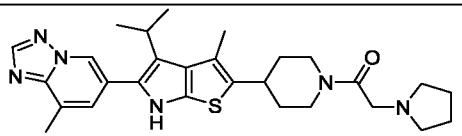
Таблица 5a

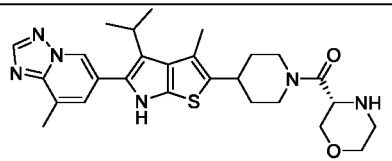
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
24		434,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,62–7,51 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,31–3,24 (м, 1H), 3,02 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,19 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,83–1,71 (м, 2H), 1,55–1,42 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	4	трет-бутил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-азаспиро[3.5]нон-6-ен-2-карбоксилат
25		491,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,25 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,08 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,32–3,25 (м, 1H), 3,02 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 13,4 Гц,	5	**Пример 24**

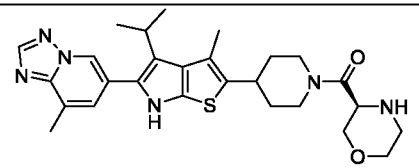
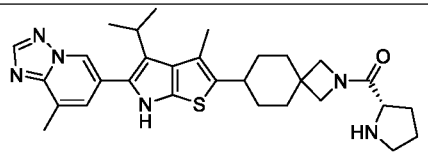
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			1H), 2,06–1,91 (м, 2H), 1,79 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 1,62–1,43 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
26		437,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65–8,59 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,63 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,75 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,31–3,14 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,35 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,21–2,10 (м, 2H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6H).	4, 5	**I-12**
27		465,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,33–3,20 (м, 1H), 2,89 (д, 3H), 2,73 (д, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,25–2,19 (м, 4H), 1,38 (д, 6H).	5	2-бромпропанамид

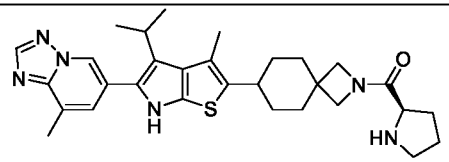
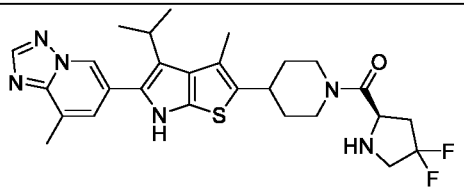
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
28		465,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,49 (дд, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,46 (т, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,21 (к, 1H), 3,81–3,61 (м, 2H), 3,42 (т, 1H), 3,27 (п, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,72 (т, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,24 (д, 4H), 1,67 (д, 3H), 1,38 (д, 6H).	5	2-бром–N-метилацетамид
29		463,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,67–7,51 (м, 1H), 4,54 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 4,33–4,20 (м, 2H), 4,19–4,02 (м, 3H), 3,93–3,74 (м, 1H), 3,30–3,25 (м, 1H), 2,91 (с, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,55–2,35 (м, 5H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	5	**Пример 58**

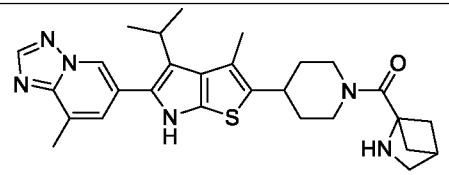
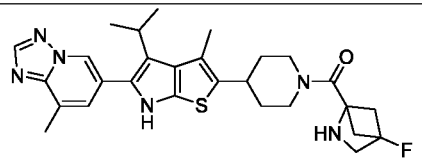
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
30		493,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d_3) δ 9,43 (с, 1Н), 8,57 (дд, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,50 (т, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 4,50 (тт, 1Н), 4,29–4,13 (м, 4Н), 4,13 (с, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 3,30 (п, 1Н), 2,66 (д, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,43–2,24 (м, 4Н), 1,37 (д, 6Н).	5	**Пример 59**
31		477,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 4,53 (д, J = 10,6 Гц, 1Н), 4,29 (т, J = 12,3 Гц, 2Н), 4,12 (д, J = 11,1 Гц, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 3,93–3,73 (м, 1Н), 3,02 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,90 (д, J = 11,5 Гц, 1Н), 2,78 (д, J = 12,2 Гц, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,53–2,38 (м, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,24 (дд, J = 24,6, 6,1 Гц, 6Н).	5	**Пример 60**

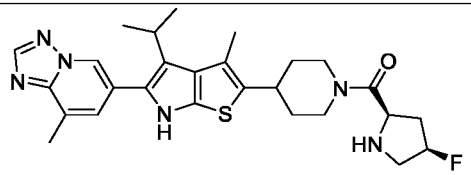
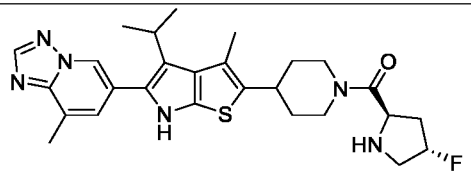
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
32		506,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1Н), 8,56 (дд, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,51 (т, 1Н), 3,81 (д, 2Н), 3,49–3,40 (м, 4Н), 3,29 (дт, 1Н), 3,22 (т, 6Н), 3,02–2,90 (м, 2Н), 2,65 (т, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 1,61 (кд, 2Н), 1,36 (д, 6Н).	6	трет-бутил 4-хлоркарбонилпиперазин-1-карбоксилат
33		480,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d_3) δ 9,39 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,49 (т, 1Н), 4,60–4,44 (м, 1Н), 4,31 (д, 2Н), 4,25–4,02 (м, 3Н), 3,99–3,93 (м, 1Н), 3,64 (с, 2Н), 3,62–3,47 (м, 2Н), 3,30 (п, 1Н), 2,65 (т, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 1,37 (д, 6Н).	8	**Пример 59**
34		505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 4,67 (д, J = 13,6 Гц, 2Н), 4,53–4,27 (м, 2Н), 3,79 (д, J = 13,0 Гц, 4Н), 3,23–3,09 (м,	9	2-пирролидин-1-илуксусная кислота

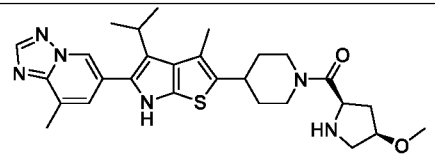
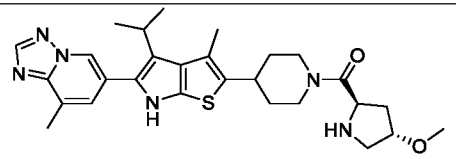
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			3H), 2,89 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,10 (дд, J = 39,1, 24,1 Гц, 6H), 1,81–1,52 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
35		507,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,55–8,45 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,54 (дд, 1H), 4,15–4,02 (м, 3H), 3,98–3,77 (м, 2H), 3,62 (т, 1H), 3,42–3,17 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,47 (д, 3H), 2,18–1,95 (м, 2H), 1,60 (дт, 1H), 1,39 (д, 6H).	9	(3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота

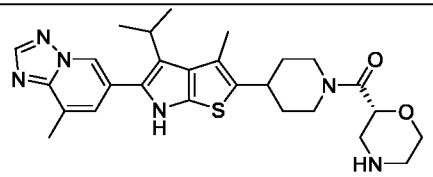
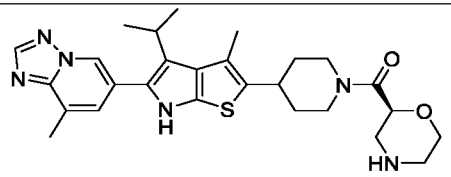
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
36		507,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,55–8,47 (м, 3Н), 8,22 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 4,69–4,46 (м, 2Н), 4,13 (д, 2Н), 4,06 (д, 2Н), 3,95–3,75 (м, 2Н), 3,62 (т, 1Н), 3,41–3,32 (м, 1Н), 3,32–3,16 (м, 3Н), 2,73 (с, 3Н), 2,47 (д, 4Н), 2,21–1,93 (м, 2Н), 1,68–1,51 (м, 1Н), 1,39 (д, 6Н).	9	(3S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота
37		531,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,38 (дт, J = 14,6, 7,8 Гц, 1Н), 4,18–4,03 (м, 1Н), 4,02–3,83 (м, 2Н), 3,77 (к, J = 9,7 Гц, 1Н), 3,46–3,37 (м, 2Н), 3,09–2,95 (м, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,58–2,47 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,21–1,90 (м, 8Н), 1,77 (т, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,63–1,42 (м, 2Н), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	9	(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновая кислота; **Пример 24**

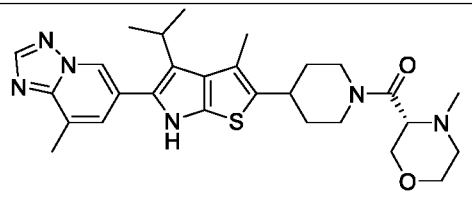
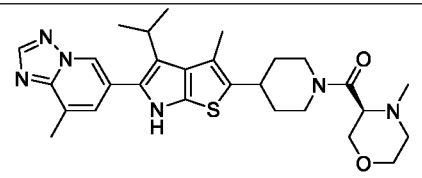
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
38		531,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,58 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 4,38 (дт, J = 14,6, 8,0 Гц, 1Н), 4,16–4,03 (м, 1Н), 4,03–3,83 (м, 2Н), 3,77 (к, J = 9,7 Гц, 1Н), 3,46–3,37 (м, 2Н), 3,03 (с, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,58–2,47 (м, 1Н), 2,45 (д, J = 1,1 Гц, 3Н), 2,16–1,94 (м, 8Н), 1,77 (т, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,48 (к, J = 16,0, 14,4 Гц, 2Н), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	9	(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновая кислота; **Пример 24**
39		527,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 5,11 (т, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,03 (т, J = 8,9 Гц, 1Н), 4,95–4,89 (м, 1Н), 4,67 (д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,97–3,74 (м, 4Н), 3,41–3,37 (м, 1Н), 2,96 (т, J = 13,0 Гц, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,66–2,54 (м, 1Н), 2,49 (с,	9	(2R)-1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновая кислота

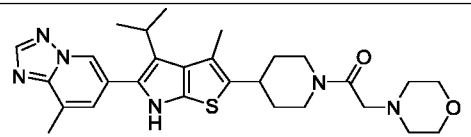
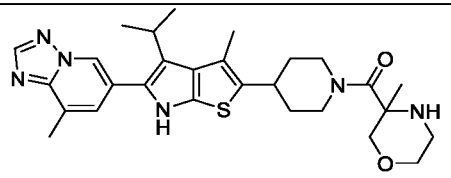
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			3Н), 2,07 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,81–1,54 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).		
40		503,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 5,11 (т, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,03 (т, J = 8,9 Гц, 1Н), 4,95–4,89 (м, 1Н), 4,67 (д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,97–3,74 (м, 4Н), 3,41–3,37 (м, 1Н), 2,96 (т, J = 13,0 Гц, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,66–2,54 (м, 1Н), 2,49 (с, 3Н), 2,07 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,81–1,54 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	9	2-трет-бутоксикарбонил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота
41		521,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,82–4,66 (м, 2Н), 4,43–4,11 (м, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 3,40–3,37 (м, 2Н), 3,16–3,11 (м, 3Н), 2,68 (с, 3Н), 2,55–2,45 (м, 4Н),	9	2-трет-бутоксикарбонил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота

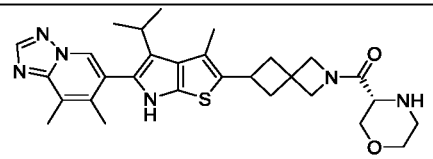
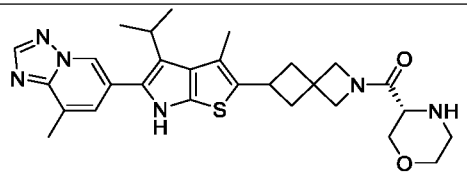
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			2,07 (д, J = 15,2 Гц, 2Н), 1,73–1,52 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).		
42		509,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 5,48 (дд, J = 51,6, 12,9 Гц, 1Н), 4,67 (д, J = 13,6 Гц, 1Н), 3,87 (т, J = 14,9 Гц, 2Н), 3,62–3,40 (м, 3Н), 3,31–3,28 (м, 1Н), 3,06–2,76 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н), 2,47–2,23 (м, 2Н), 2,08 (д, J = 14,7 Гц, 2Н), 1,78–1,53 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 4,2 Гц, 6Н).	9	(2R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота
43		509,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 5,60-5,45 (м, 1Н), 4,67 (д, J = 13,7 Гц, 1Н), 3,99 (д, J = 14,5 Гц, 1Н), 3,85–3,44 (м, 5Н), 3,33–3,25 (м, 1Н), 2,95 (д, J = 12,2 Гц, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н),	9	(2R,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота

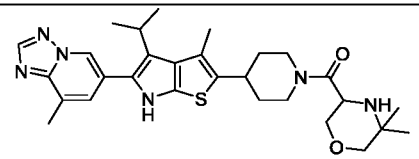
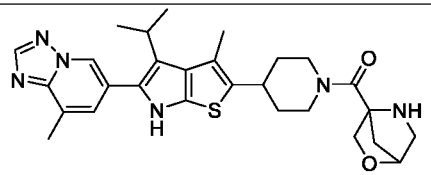
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			2,41–2,03 (м, 3Н), 1,61 (д, J = 15,4 Гц, 3Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).		
44		521,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,80–4,60 (м, 2Н), 4,20 (д, J = 14,4 Гц, 1Н), 3,88 (д, J = 13,8 Гц, 1Н), 3,68 (д, J = 12,3 Гц, 1Н), 3,46–3,36 (м, 6Н), 2,95 (т, J = 12,9 Гц, 1Н), 2,85–2,70 (м, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 2,23–2,01 (м, 4Н), 1,66 (дд, J = 24,1, 12,6 Гц, 2Н), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	9	(2R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-пирролидин-2-карбоновая кислота
45		521,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1Н), 8,45 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,85–4,78 (м, 1Н), 4,67 (д, J = 13,2 Гц, 1Н), 4,26 (д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,97 (д, J = 13,8 Гц, 1Н), 3,63–3,51 (м, 1Н), 3,44–3,38 (м, 5Н), 3,31–3,25 (м,	9	(2R,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-метокси-пирролидин-2-карбоновая кислота

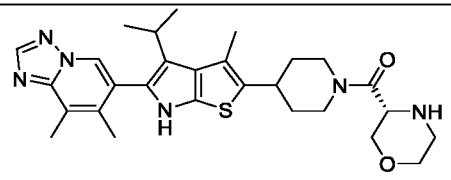
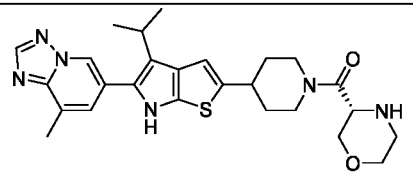
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			1Н), 3,00–2,88 (м, 1Н), 2,83–2,72 (м, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 2,22–1,93 (м, 4Н), 1,79–1,52 (м, 2Н), 1,41 (д, J = 7,4 Гц, 6Н).		
46		507,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 4,85–4,74 (м, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 4,13–3,82 (м, 3Н), 3,54–3,40 (м, 1Н), 3,40–3,18 (м, 4Н), 2,83 (тд, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 1,74–1,44 (м, 2Н), 1,36 (д, 6Н).	9	(2R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота
47		507,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 4,85–4,74 (м, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 4,12–3,81 (м, 3Н), 3,52–3,42 (м, 1Н), 3,41–3,13 (м, 6Н), 2,90–2,76 (м,	9	(2S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			2H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,73–1,43 (м, 2H), 1,36 (д, 6H).		
48		521,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,36 (с, 1H), 8,58–8,51 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,44 (ддд, 1H), 4,26–4,13 (м, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,96–3,78 (м, 1H), 3,68–3,48 (м, 2H), 3,43–3,17 (м, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,37 (д, 6H).	9	(3R)-4-метилморфолин-3-карбоновая кислота
49		521,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,36 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,44 (ддд, 1H), 4,25–4,13 (м, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,96–3,78 (м, 2H), 3,69–3,48 (м, 2H), 3,42–3,18 (м, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,83 (с,	9	(3S)-4-метилморфолин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			1Н), 2,65 (т, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 1,37 (д, 6Н).		
50		521,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,35 (с, 1Н), 8,55 (дд, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,48 (т, 1Н), 4,59 (д, 1Н), 4,11 (к, 2Н), 3,98 (с, 5Н), 3,67 (д, 1Н), 3,39–3,18 (м, 2Н), 2,85 (т, 1Н), 2,65 (д, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 1,76–1,48 (м, 2Н), 1,37 (д, 6Н).	9	2-морфолиноуксусная кислота
51		521,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1Н), 8,55 (дд, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,48 (т, 1Н), 4,34 (с, 2Н), 4,23–4,03 (м, 2Н), 4,01–3,75 (м, 2Н), 3,47–3,33 (м, 2Н), 3,29 (п, 1Н), 3,11 (с, 2Н), 2,65 (т, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,09–1,99 (м, 2Н), 1,73 (с, 3Н), 1,57 (к, 2Н), 1,36 (д, 6Н).	9	4-трет-бутоксикарбонил-3-метил-морфолин-3-карбоновая кислота

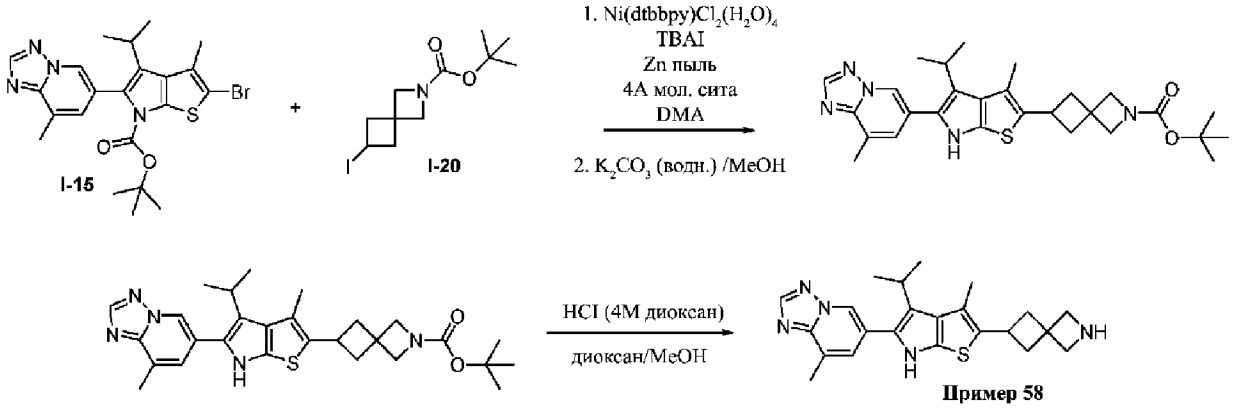
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
52		533,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 4,51 (с, 1Н), 4,33–4,16 (м, 5Н), 4,06 (дд, J = 20,2, 10,2 Гц, 2Н), 3,88–3,71 (м, 2Н), 3,71–3,56 (м, 1Н), 3,41–3,36 (м, 1Н), 3,03 (п, J = 7,0 Гц, 1Н), 2,85–2,71 (м, 2Н), 2,64 (с, 3Н), 2,43–2,34 (м, 5Н), 2,27 (с, 3Н), 1,33–1,18 (м, 6Н).	9	(3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновой кислоты; **Пример 60**
53		519,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,51 (с, 1Н), 4,35–4,15 (м, 5Н), 4,12–3,94 (м, 2Н), 3,90–3,70 (м, 2Н), 3,70–3,55 (м, 1Н), 3,40–3,37 (м, 1Н), 3,30–3,23 (м, 1Н), 2,84–2,72 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 2,45–2,33 (м, 5Н), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	9	(3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновой кислоты; **Пример 58**

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
54		535,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,36 (с, 1Н), 8,56 (дд, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,52 (к, 1Н), 4,71 (ддд, 1Н), 4,56 (д, 1Н), 4,23 (дт, 1Н), 4,07–3,94 (м, 1Н), 3,73–3,63 (м, 2Н), 3,63–3,42 (м, 1Н), 3,40–3,23 (м, 3Н), 2,82 (тд, 1Н), 2,65 (т, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 1,55 (д, 4Н), 1,43 (д, 3Н), 1,37 (д, 6Н).	9	5,5-диметилморфолин-3-карбоновая кислота;гидрохлорид
55		519,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,35 (с, 1Н), 8,56 (дд, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 7,51 (т, 1Н), 4,81 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,43–3,37 (м, 4Н), 3,36–3,23 (м, 1Н), 2,67–2,65 (м, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,01 (т, 2Н), 1,67–1,53 (м, 2Н), 1,37 (д, 6Н).	9	5-трет-бутоксикарбонил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
56		521,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 4,77–4,55 (м, 2Н), 4,28 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1Н), 4,06 (т, J = 14,0 Гц, 2Н), 3,88–3,75 (м, 1Н), 3,75–3,57 (м, 1Н), 3,44–3,35 (м, 4Н), 3,05 (г, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,90 (т, J = 13,0 Гц, 1Н), 2,68–2,58 (м, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,19–1,99 (м, 2Н), 1,79–1,45 (м, 2Н), 1,26 (дд, J = 28,8, 7,2 Гц, 6Н).	12, 9	трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилат; **I-16**; (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота
57		493,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d_3) δ 9,41 (с, 1Н), 8,57 (дд, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,55 (т, 1Н), 6,94 (д, 1Н), 4,66–4,42 (м, 1Н), 4,20 (дт, 1Н), 4,03 (д, 1Н), 3,90 (д, 1Н), 3,80 (тд, 1Н), 3,59 (ддд, 1Н), 3,41 (д, 1Н), 3,29 (к, 2Н), 3,17 (дк, 2Н), 2,82	4, 9	**I-12**; (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			(д, 1H), 2,66 (т, 3H), 2,23–2,04 (м, 2H), 1,82–1,52 (м, 2H), 1,37 (дд, 6H).		

Процедура 11, пример 58:



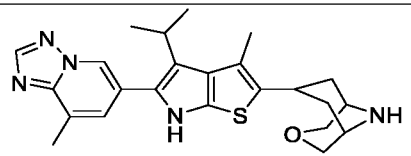
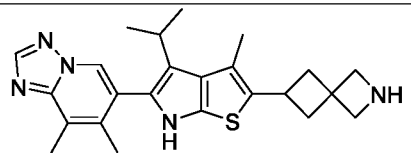
[0890] трет-бутил 6-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-15)** (200 мг, 0,409 ммоль), трет-бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат **(I-20)** (198 мг, 0,613 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (37,7 мг, 0,102 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (23,2 мг, 0,049 ммоль), цинковую пыль (133 мг, 2,04 ммоль) и 4 ангстрем молекулярных сита (100 мг). Сухой DMA (1,5 мл) и смесь дегазировали в течение 1 минуты аргоном. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (1,5 мл) и добавляли карбонат калия (насыщ. водн., 0,25 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. После того, как ЖХМС показала удаление группы Boc, смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (5 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 506,3 ($M+H^+$)

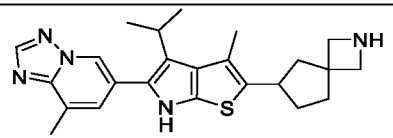
[0891] 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 58): Во флакон с трет-бутил-6-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатом (90 мг, 0,178 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,25 мл) и метанол (0,25 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 0,55 мл, 2,22 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После того, как ЖХМС показала удаление группы, летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Смесь растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде

(0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 58**.ЭР/МС: 406,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,63–7,39 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,89–3,76 (м, 1H), 3,32–3,21 (м, 1H), 2,86–2,76 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,48–2,34 (м, 5H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

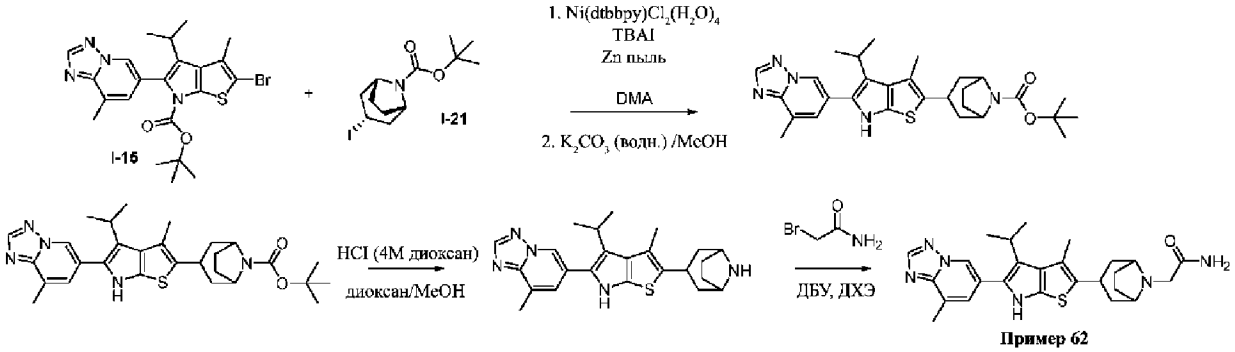
[0892] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 11 и показаны ниже в таблице 6. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 11, причем они указаны в последнем столбце таблицы 6 — «Изменения в процедуре 11: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 11 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 6.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 11: Различные реагенты / исходные материалы
59		436,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,41 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,50 (тт, 1H), 4,13 (д, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,30 (п, 1H), 2,65 (т, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,41–2,19 (м, 4H), 1,36 (д, 6H).	**I-26**
60		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,84 (п, J = 8,8 Гц, 1H), 3,06–2,92 (м, 1H), 2,89–2,76 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,46–2,37 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,25 (дд, J = 25,8, 7,1 Гц, 6H).	**I-16**

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 11: Различные реагенты / исходные материалы
61		420,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,63–7,56 (м, 1Н), 4,13–3,99 (м, 4Н), 3,60 (ддд, J = 17,4, 9,8, 7,3 Гц, 1Н), 3,29 (к, J = 7,2 Гц, 1Н), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3Н), 2,54 (дд, J = 13,2, 7,5 Гц, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,23 (ддд, J = 11,7, 10,3, 4,0 Гц, 2Н), 2,17–2,04 (м, 1Н), 1,98 (дд, J = 13,2, 10,1 Гц, 1Н), 1,82–1,67 (м, 1Н), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	трет-бутил 6-йод-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

Процедура 12, пример 62:



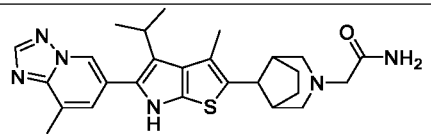
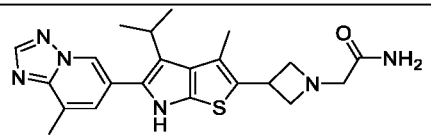
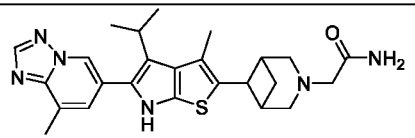
[0893] трет-бутил 3-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-15)** (95 мг, 0,194 ммоль), трет-бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат **(I-21)** (98 мг, 0,291 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (18 мг, 0,0485 ммоль), Ni(dtbbpy)$(H_2O)_4Cl_2$ (11 мг, 0,023 ммоль), цинковую пыль (63 мг, 0,97 ммоль) и 4 ангстрем молекулярных сита (100 мг). Сухой DMA (1,0 мл) и смесь дегазировали в течение 1 минуты аргоном. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (1,5 мл) и добавляли карбонат калия (насыщ. водн., 0,25 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. После того, как ЖХМС показала удаление группы Boc, смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (5 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 520,3 ($M+H^+$).

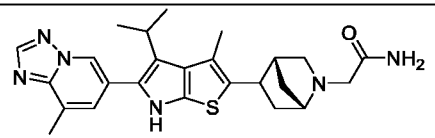
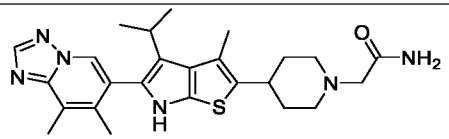
[0894] 2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол: Во флакон с трет-бутил-3-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (50 мг, 0,096 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,25 мл) и метанол (0,25 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 0,55 мл, 2,22 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После того, как ЖХМС показала удаление группы, летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Материал переносили в виде соли HCl. ЭР/МС: 420,3 ($M+H^+$).

[0895] **2-(3-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамид (пример 62):** К раствору 2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола гидрохлорида (50 мг, 0,132 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 2-бромацетамид (18 мг, 0,132 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,066 мл, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. К смеси добавляли 0,2 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,2 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 62**. ЭР/МС: 477,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,83–3,66 (м, 1H), 3,30–3,25 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,45–2,09 (м, 8H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

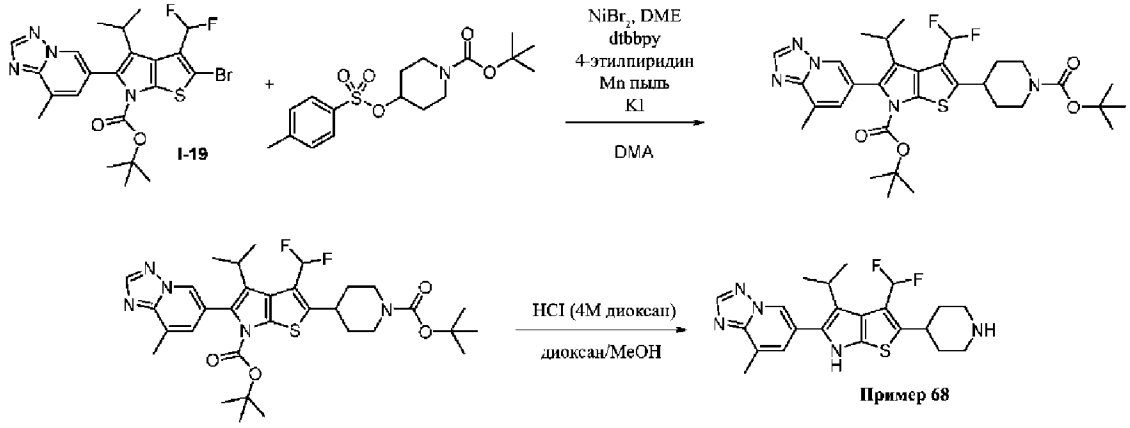
[0896] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 12 и показаны ниже в таблице 7. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 12, причем они указаны в последнем столбце таблицы 7 — «Изменения в процедуре 12: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 12 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 7.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 12: Различные реагенты / исходные материалы
63		477,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,76–3,64 (м, 3H), 3,54–3,47 (м, 2H), 3,31–3,27 (м, 1H), 2,73–2,64 (м, 5H), 2,53 (с, 3H), 2,46–2,32 (м, 2H), 2,06–1,86 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	**I-22**
64		423,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,78–4,38 (м, 2H), 4,35–4,12 (м, 4H), 3,39–3,36 (м, 1H), 3,29–3,22 (м, 1H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат
65		463,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,11–3,95 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,64–3,56 (м, 3H), 3,44–3,36 (м, 1H), 3,17–2,81 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,44–1,35 (м, 6H).	**I-23**

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 12: Различные реагенты / исходные материалы
66		463,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,9 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,57 (т, J = 1,4 Гц, 1Н), 4,35–3,91 (м, 3Н), 3,86–3,52 (м, 2Н), 3,31–3,26 (м, 1Н), 3,23–3,04 (м, 1Н), 2,82–2,72 (м, 1Н), 2,72–2,58 (м, 4Н), 2,50 (д, J = 4,3 Гц, 3Н), 2,39–1,88 (м, 3Н), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	**I-24**
67		465,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2Н), 3,47–3,36 (м, 1Н), 3,26 (д, J = 12,8 Гц, 2Н), 3,12–3,00 (м, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,26–2,18 (м, 2Н), 2,17–2,00 (м, 2Н), 1,26 (дд, J = 28,9, 7,2 Гц, 6Н).	трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилат; **I-16**

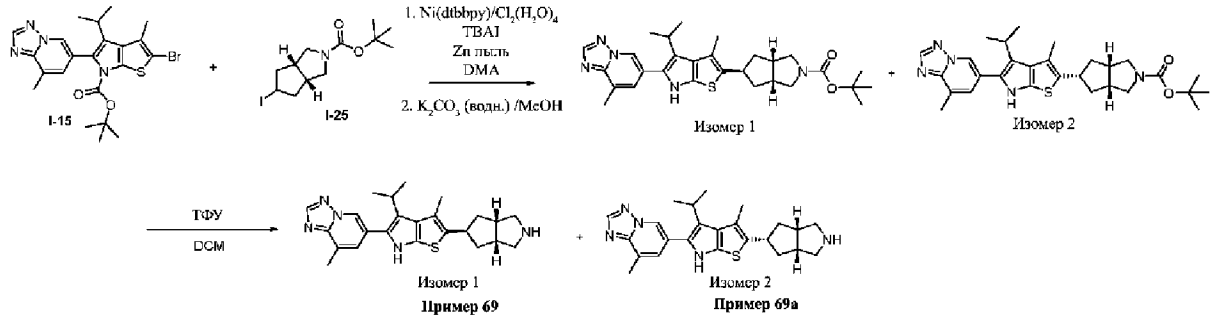
Процедура 13, пример 68:



[0897] трет-бутил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-4-ил)-3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-19)** (54 мг, 0,103 ммоль), трет-бутил 4-(п-толилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (73 мг, 0,205 ммоль), йодид калия (26 мг, 0,154 ммоль), $NiBr_2$ DME (5 мг, 0,015 ммоль), пыль марганца (28 мг, 0,51 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (dtbbpy) (4,1 мг, 0,015 ммоль) и 4-этилпиридин (11 мг, 0,103 ммоль). Добавляли сухой ДМА (0,5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны).

[0898] 3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 68): Очищенный материал, полученный выше, растворяли в 1,4-диоксане (0,1 мл) и метаноле (0,2 мл). Добавляли HCl (4 М в диоксане, 0,2 мл, 0,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После того, как ЖХМС показала удаление группы, летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Смесь растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 68**. ЭР/МС: 430,2 ($M+H^+$). ^{1}ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,21 (т, J = 54,4 Гц, 1H), 3,79–3,64 (м, 1H), 3,57–3,37 (м, 3H), 3,30–3,11 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,28 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 2,02–1,80 (м, 2H), 1,29 (д, J = 7,2 Гц, 6H).

Процедура 14, пример 69 и пример 69а:



[0899] трет-бутил (3aR, 6aS)-5-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-15)** (150 мг, 0,306 ммоль), трет-бутил (3aR,6aS)-5-йодгексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат **(I-25)** (155 мг, 0,46 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (28,3 мг, 0,077 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (17,3 мг, 0,037 ммоль) и цинковую пыль (100 мг, 1,53 ммоль). Добавляли сухой ДМА (1,5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (1 мл) и добавляли карбонат калия (насыщ. водн., 0,5 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. После того, как ЖХМС показала удаление группы Boc, смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (5 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде смеси диастереомеров (стереохимия произвольно задана), который переносили далее.

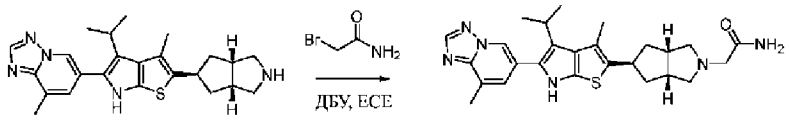
[0900] трет-бутил (3aR, 6aS)-5-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 69 и пример 69а): Во флакон с трет-бутил-(3aR,6aS)-5-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилатом (70 мг, 0,135 ммоль) добавляли дихлорметан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После того, как ЖХМС

показала удаление группы, летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Смесь растворяли в ацетонитриле (1 мл) и воде (0,5 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением двух изомеров (произвольно назначенная стереохимия) с первым элюируемым продуктом по **примеру 69** и вторым элюируемым продуктом по **примеру 69a**.

Пример 69:

ЭР/МС: 420,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,88 (с, 1H), 8,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,73 (тд, J = 11,6, 5,9 Гц, 2H), 3,66 (дд, J = 11,1, 7,4 Гц, 2H), 3,15–2,97 (м, 5H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (дд, J = 13,3, 6,4 Гц, 2H), 1,94 (тд, J = 12,8, 7,0 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

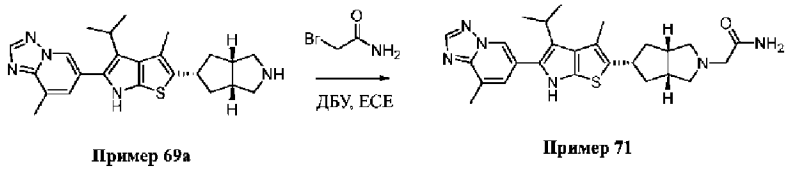
Процедура 15, пример 70:



Пример 69 **Пример 70**

[0901] 2-((3aR,6aS)-5-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)ацетамид (пример 70): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола трифторуксусной кислоты (**пример 69**) (20 мг, 0,0386 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (6 мл) добавляли 2-бромацетамид (8 мг, 0,058 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,023 мл, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. К смеси добавляли 0,2 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,2 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 70**. , ЭР/МС: 477,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,93 (т, J = 9,9 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,05 (дд, J = 13,2, 6,0 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

Процедура 16, пример 71:

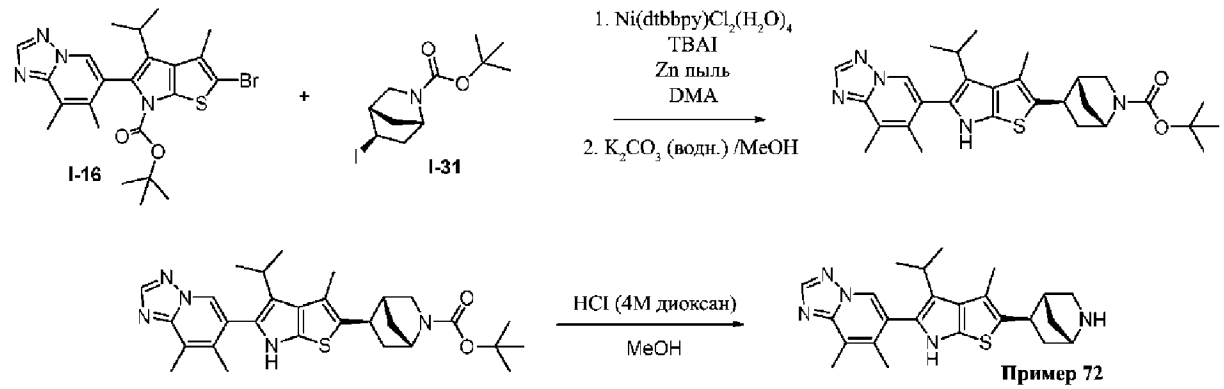


Пример 69a

Пример 71

[0902] 2-((3aR,6aS)-5-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)ацетамид (пример 71): К раствору 4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррола трифторуксусной кислоты (**пример 69a**) (10 мг, 0,019 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) добавляли 2-бромацетамид (4 мг, 0,029 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,012 мл, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. К смеси добавляли 0,1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,2 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 71**. ЭР/МС: 477,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,63–7,57 (м, 1H), 4,05 (т, J = 22,5 Гц, 3H), 3,73 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,32–3,24 (м, 3H), 3,13 (с, 1H), 3,06 (с, 1H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,46 (с, 5H), 1,63 (к, J = 12,1 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

Процедура 17, пример 72:



Пример 72

[0903] трет-бутил (1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-16)** (500 мг, 0,993 ммоль), трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (**I-31**) (481 мг, 1,49 ммоль), тетрабутиламмония

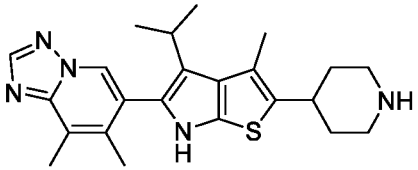
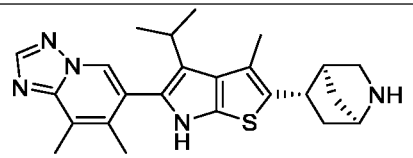
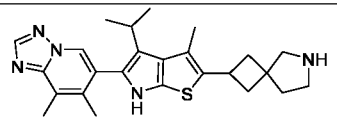
йодид (TBAI) (440 мг, 1,19 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (46,7 мг, 0,099 ммоль) и цинковую пыль (387 мг, 5,96 ммоль). Добавляли сухой ДМА (5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли карбонат калия (насыщ. водн., 1,5 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и водой (6 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 520,3 ($M+H^+$).

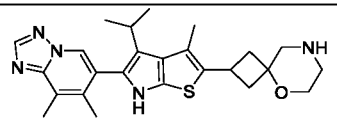
[0904] 2-((1S,4R,5R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 72): Во флакон с трет-бутил (1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилатом (350 мг, 0,673 ммоль) добавляли метанол (3 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 2,02 мл, 8,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с ацетонитрилом (2 мл) и сушили при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде соли HCl. Смесь растворяли в ацетонитриле (2 мл), воде (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и неочищенный материал фильтровали через фильтр Acrodisc и очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 72** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 420,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,61–3,44 (м, 1H), 3,28–3,25 (м, 2H), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,53–2,39 (м, 4H), 2,31–2,25 (м, 4H), 2,02–1,91 (м, 1H), 1,82 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 1,30 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[0905] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 17 и показаны ниже в таблице 8. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 17, причем они указаны в последнем столбце таблицы 8 — «Изменения в процедуре 17: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие

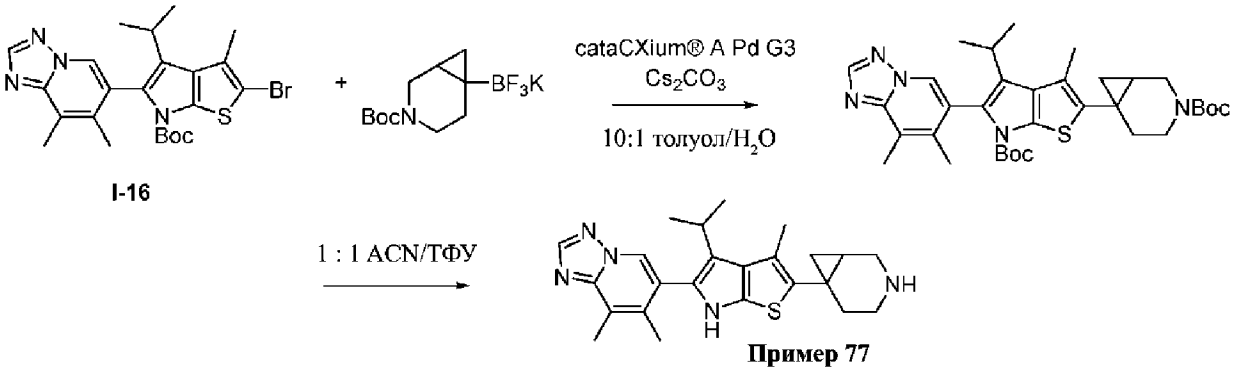
реагенты/исходные материалы по процедуре 17 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 8.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 17: Различные реагенты / исходные материалы
73		408,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 3,61–3,37 (м, 3H), 3,21 (т, J = 13,0 Гц, 2H), 3,07 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 1,91 (к, J = 12,8, 11,8 Гц, 2H), 1,26 (дд, J = 29,4, 7,3 Гц, 6H).	трет-бутил 4-йодопиперидин-1-карбоксилат
74		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,59–3,47 (м, 1H), 3,26 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 3,06 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,50–2,33 (м, 4H), 2,33–2,21 (м, 4H), 2,02–1,94 (м, 1H), 1,82 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,30 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	**I-27**
75		434,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 3,99 (п, J = 8,8 Гц, 1H), 3,38 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,03 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,56 (тт, J = 7,7, 2,4 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,30 (д, J = 8,9 Гц, 7H), 1,34–1,07 (м, 6H).	**I-28**

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 17: Различные реагенты / исходные материалы
76		450,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 8,48 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 4,00–3,79 (м, 2Н), 3,72–3,57 (м, 1Н), 3,43 (с, 2Н), 3,28–3,15 (м, 2Н), 3,11–2,96 (м, 1Н), 2,84–2,71 (м, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 2,33–2,20 (м, 5Н), 1,41–1,08 (м, 6Н).	**I-30**

Процедура 18, пример 77:

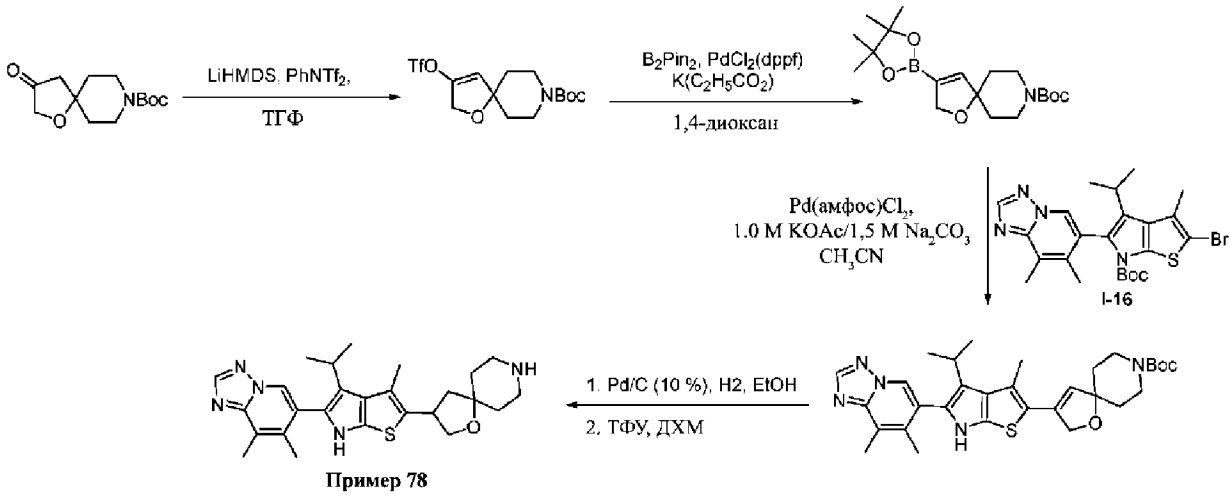


[0906] трет-бутил 2-(3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилату (**I-16**) (200 мг, 0,40 ммоль) в смесь 10 : 1 толуола и воды (13 мл) добавляли трет-бутил 6-(трифторборан)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат, соль калия (193 мг, 0,64 ммоль), cataCXium® A Pd G3 (28,9 мг, 0,040 ммоль) и карбонат цезия (388 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, элюировали ДХМ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 620,4 ($M+H^+$).

[0907] 2-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 77): трет-бутил 2-(3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат) (230 мг, 0,37 ммоль) добавляли в флакон с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (смесь 1 : 1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 77** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 420,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 3,83 (дд, J = 13,5, 7,4 Гц, 1H), 3,24 (дд, J = 12,9, 5,5 Гц,

1H), 3,11–2,91 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (тп, J = 15,0, 5,2 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,71 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 1,44–1,36 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 7H).

Процедура 19, пример 78:



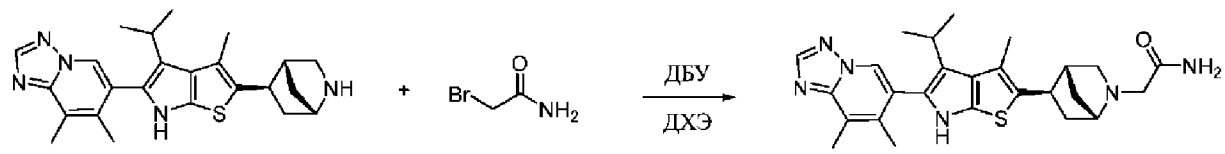
[0908] трет-бутил 3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ен-8-карбоксилат: К раствору трет-бутил 3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,00 г, 3,92 ммоль) в безводном ТГФ (26 мл) по каплям добавляли LiHMDS (983 мг, 5,88 ммоль) при –78 °C в атмосфере азота. Через 20 мин добавляли раствор N-фенилтрифторметансульфонимида (1,82 г, 5,09 ммоль) в ТГФ (5 мл) и оставляли реакционную смесь постепенно нагреваться до 0 °C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием EtOAc / гексан в качестве элюента с получением указанного в заголовке продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 5,76 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 3,77 (дт, J = 9,1, 4,4 Гц, 2H), 3,27 (ддд, J = 13,9, 8,5, 5,6 Гц, 2H), 1,76–1,63 (м, 4H), 1,48 (с, 9H).

[0909] трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ен-8-карбоксилат: К 50 мл RBF добавляли трет-бутил-3-(((трифторметил) сульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ен-8-карбоксилат (0,78 г, 2,02 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,62 г, 2,42 ммоль),[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,15 г, 0,20 ммоль) и пропионат калия (0,68 г, 6,06 ммоль). Смесь растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и через реакционную смесь барботировали азот в течение 3 минут. Смесь нагревали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через

целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны) для получения указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 388,3 [M+23]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 6,40 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,31 (ддд, J = 13,6, 10,0, 3,7 Гц, 2H), 1,72–1,55 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,29 (д, J = 10,1 Гц, 12H).

[0910] 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан (пример 78): Во флакон для микроволновой обработки добавляли трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (0,100 г, 0,20 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ен-8-карбоксилат (0,87 г, 0,24 ммоль), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (0,014 г, 0,02 ммоль) и 1,0 М ацетата / 1,5 М карбоната натрия (0,5 мл). Смесь растворяли в ацетонитриле (3 мл) и барботировали азотом через реакционную смесь в течение 3 минут. Смесь нагревали при 140 °C в течение 45 минут в микроволновой печи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, промывали избытком EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения алкена: трет-бутил 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-3-ен-8-карбоксилата. Этот материал растворяли в EtOH (4 мл) и добавляли один шпатель палладия на угле (10%) и полученную смесь перемешивали в течение двух дней в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,2 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке продукта по **примеру 78** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 464,2 [$M+H^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 4,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,07 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 3,79 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,33–3,26 (м, 4H), 3,05 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,48–2,38 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,13–1,84 (м, 5H), 1,40–1,12 (м, 6H).

Процедура 20, пример 79

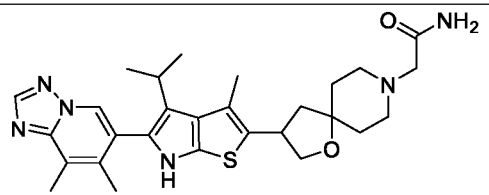
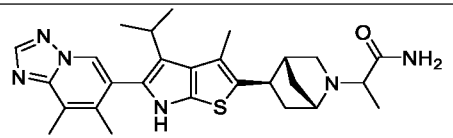
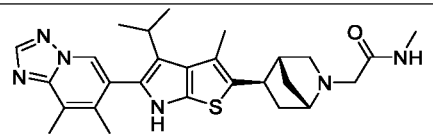


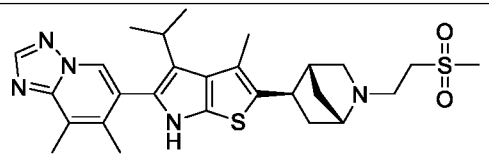
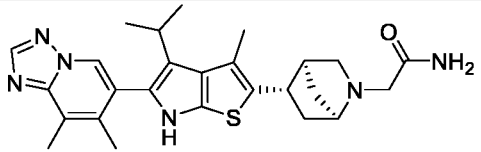
Пример 72 **Пример 79**

[0911] **2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамид (пример 79):** К раствору 2-((1S,4R,5R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррола (соль HCl) (**пример 72**) (460 мг, 1,01 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (18 мл) добавляли 2-бромацетамид (167 мг, 1,21 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (0,6 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. К смеси добавляли 1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (5 мл) и воду (5 мл) и смесь слегка нагревали. Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 79** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 477,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,34–3,96 (м, 3H), 3,76 (дд, J = 25,5, 11,6 Гц, 1H), 3,67–3,48 (м, 1H), 3,22–2,97 (м, 2H), 2,84–2,71 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,41–2,20 (м, 4H), 2,12 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,09–1,91 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

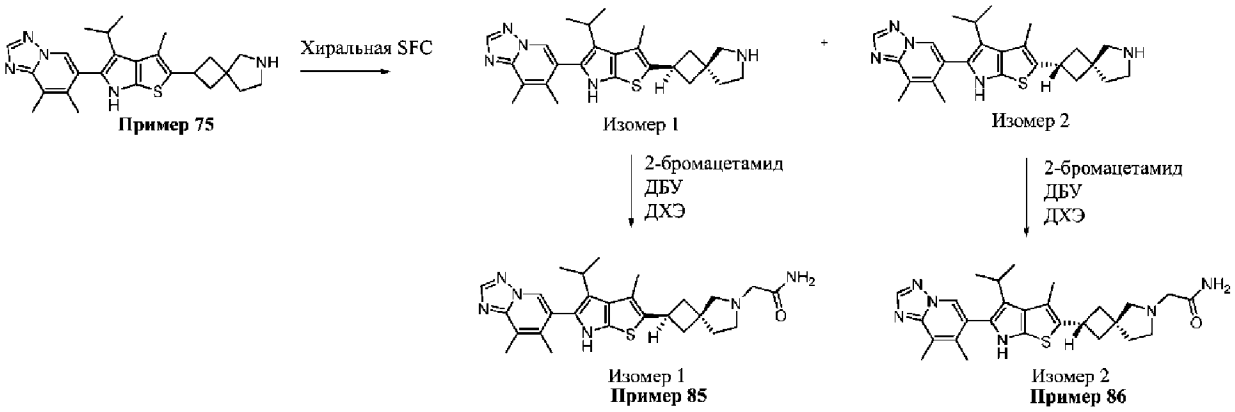
[0912] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 20 и показаны ниже в таблице 9. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 20, причем они указаны в последнем столбце таблицы 9 — «Изменения в процедуре 20: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 20 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 9.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 20: Различные реагенты / исходные материалы
80		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 4,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,08 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,79 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 11,9 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,05 (гепт., J = 7,0 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,45–2,36 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,21–1,91 (м, 5H), 1,39–1,16 (м, 6H).	Пример 78
81		490,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,47–4,26 (м, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,73 (д, 1H), 3,65–3,40 (м, 1H), 3,16–3,12 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,95 (д, 1H), 2,81 (д, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,52–2,44 (м, 3H), 2,36 (т, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,12–1,91 (м, 2H), 1,75–1,53 (м, 3H), 1,26 (дд, 6H).	2-бромпропанамид
82		490,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,99 (к, 1H), 3,83–3,67 (м, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,55 (т, 1H), 3,20–3,12 (м, 1H),	2-бром–N-метилацетамид

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 20: Различные реагенты / исходные материалы
			3,06 (п, 1H), 2,85 (д, 3H), 2,82–2,71 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 2,11 (д, 1H), 2,06–1,96 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	
83		526,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,77 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,39–4,26 (м, 1H), 3,87–3,75 (м, 1H), 3,74–3,61 (м, 5H), 3,59–3,50 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,06 (п, 1H), 2,89–2,76 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (д, 1H), 2,08–1,95 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	2-бромоетилметилсульфон
84		477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,33–3,91 (м, 3H), 3,76 (дд, J = 24,1, 11,6 Гц, 1H), 3,68–3,45 (м, 1H), 3,23–2,96 (м, 2H), 2,78 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,41–2,20 (м, 4H), 2,16–1,92 (м, 3H), 1,30 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	Пример 74

Процедура 21: Пример 85 и пример 86:

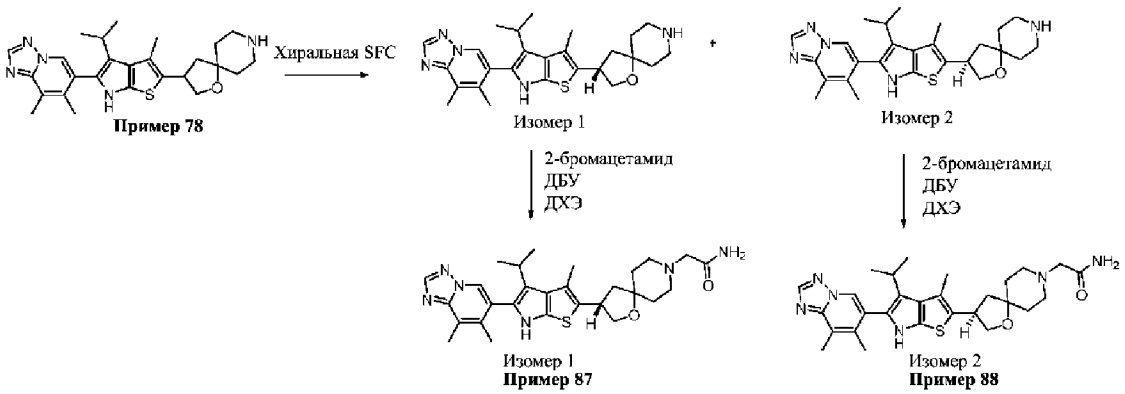


[0913] **2-(2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)ацетамид (пример 85 и пример 86):** 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**пример 75**) разделяли хиральной СФХ (AD-H4,6X100 мм с 35 % сорастворителем EtOH–NH_3) с получением двух отдельных стереоизомеров. Эти изомеры подвергали отдельной реакции в соответствии с условиями, описанными в процедуре 20, с получением двух диастереомеров, которые были условно обозначены как изомер 1 (**пример 85**) и изомер 2 (**пример 86**):

[0914] Изомер 1: **2-(2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)ацетамид (пример 85).** ЭР/МС: 491,3 [M+H^+]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,18–3,69 (м, 5H), 3,32–3,09 (м, 2H), 3,03 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,78–2,19 (м, 15H), 1,31–1,15 (м, 6H).

[0915] Изомер 2: **2-(2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)ацетамид (пример 86).** ЭР/МС: 491,3 [M+H^+]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,18–3,69 (м, 5H), 3,32–3,09 (м, 2H), 3,03 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,78–2,19 (м, 15H), 1,31–1,15 (м, 6H).

Процедура 22: Пример 87 и пример 88:



[0916] **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетамид (пример 87 и пример 88):** 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан (**пример 78**) разделяли хиральной СФХ (IG4,6 x 100 мм 5 мкм с 40 % сорастворителем IPA–NH_3) с получением двух отдельных стереоизомеров. Эти изомеры подвергали отдельной реакции в соответствии с условиями, описанными в процедуре 20, с получением двух энантиомеров, которые условно были обозначены как изомер 1 (**пример 87**) и изомер 2 (**пример 88**):

[0917] Изомер 1: **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетамид (пример 87).** ЭР/МС: 521,2 [$M+H^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,49 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,15–3,93 (м, 3H), 3,82 (дт, J = 17,5, 8,7 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,38 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,05 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,21–1,87 (м, 5H), 1,38–1,15 (м, 6H).

[0918] Изомер 2: **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетамид (пример 88).** ЭР/МС: 521,3 [$M+H^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,49 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,15–3,93 (м, 3H), 3,82 (дт, J = 17,5, 8,7 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,38 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,05 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,21–1,87 (м, 5H), 1,38–1,15 (м, 6H).

Процедура 23: Пример 89 и пример 90:

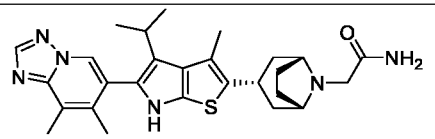
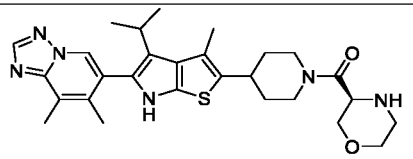
[0919] **2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан (пример 88 и пример 90):** 2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан (**пример 76**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (IG 4,6 x 100 мм 5 мкм с 35% сорастворителем IPA–NH3) с получением двух отдельных диастереомеров, которые условно были обозначены как изомер 1 (**пример 89**) и изомер 2 (**пример 90**).

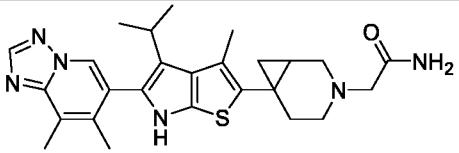
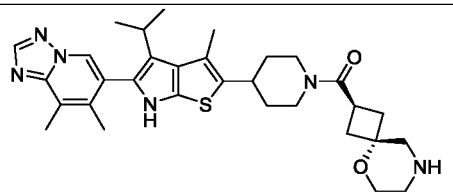
[0920] Изомер 1: **2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан (пример 89).** ЭР/МС: 450,3 [M+H$^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 6,0, 4,0 Гц, 2H), 3,64 (п, J = 9,0 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,26–3,15 (м, 2H), 3,03 (гепт., J = 7,2 Гц, 1H), 2,88–2,71 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (д, J = 17,1 Гц, 5H), 1,35–1,14 (м, 6H).

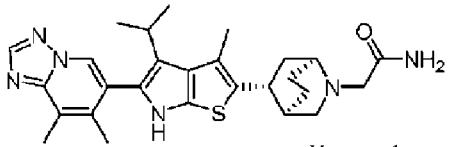
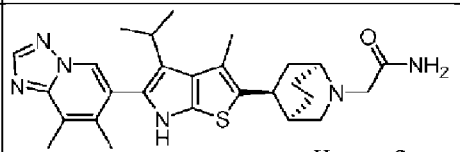
[0921] Изомер 2: **2-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан (пример 90).** ЭР/МС: 450,3 [M+H$^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,08 (п, J = 8,6 Гц, 1H), 4,00–3,90 (м, 2H), 3,29–3,12 (м, 4H), 3,03 (гепт., J = 7,0 Гц, 1H), 2,84–2,70 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,44–2,20 (м, 8H), 1,35–1,18 (м, 6H).

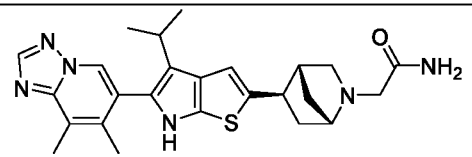
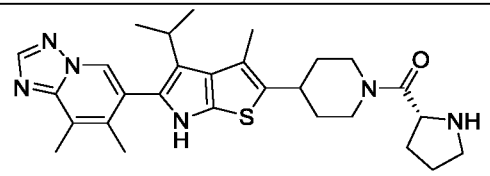
[0922] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с эталонной процедурой и показаны ниже в таблице 10. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в эталонной процедуре, и они отмечены в последнем столбце таблицы 10 — «Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по эталонной процедуре заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

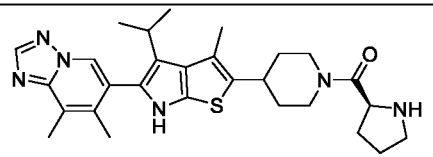
Таблица 10.

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
91		491,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,80–3,63 (м, 1H), 3,06 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,42–2,28 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,26 (дд, J = 29,3, 7,2 Гц, 6H).	12	**I-16**
92		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,68 (дд, J = 24,7, 12,1 Гц, 2H), 4,39–4,22 (м, 1H), 4,06 (т, J = 14,0 Гц, 2H), 3,80 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,75–3,55 (м, 1H), 3,44–3,35 (м, 4H), 3,06 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 2,90 (т, J = 13,1 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,19–2,00 (м, 2H), 1,73–1,49 (м, 2H),	9	**Пример 73**; (3S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
			1,30 (д, J = 7,7 Гц, 3Н), 1,22 (д, J = 7,1 Гц, 3Н).		
93		477,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 4,10 (с, 1Н), 3,91 (с, 1Н), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,55 (с, 4Н), 2,27 (с, 3Н), 1,76 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 1,43 (с, 1Н), 1,29 (д, J = 6,9 Гц, 4Н), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3Н).	15	**Пример 77**
94		561,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 4,69–4,62 (м, 1Н), 3,96 (д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,89–3,82 (м, 2Н), 3,35 (с, 2Н), 3,29–3,13 (м, 4Н), 3,05 (гепт., J = 7,2 Гц, 1Н), 2,82 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,57–2,31 (м, 7Н), 2,28 (с, 3Н), 2,02 (т, J = 13,0 Гц, 2Н), 1,57 (ддт, J = 16,2, 12,5, 6,1 Гц, 2Н), 1,40–1,14 (м, 6Н).	9	**Пример 73**; цис-8-трет-бутоксикарбонил-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
95	 Изомер 1 Для примеров 95 и 96 стереохимия задана произвольно.	491,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,79 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 4,26–4,10 (м, 2Н), 3,95 (д, J = 12,2 Гц, 1Н), 3,83 (дд, J = 22,2, 11,0 Гц, 2Н), 3,63 (с, 1Н), 3,19 (д, J = 12,3 Гц, 1Н), 3,07 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,74 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 2,10 (тд, J = 46,6, 44,7, 21,2 Гц, 6Н), 1,70 (д, J = 17,4 Гц, 1Н), 1,30 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3Н).	14, 15	**I-16; I-29**
96	 Изомер 2 Для примеров 95 и 96 стереохимия задана произвольно.	491,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J = 9,7 Гц, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 4,34–4,01 (м, 3Н), 3,74–3,55 (м, 3Н), 3,40 (д, J = 12,5 Гц, 1Н), 3,07 (п, J = 7,0 Гц, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 2,28 (с, 5Н), 2,03 (д, J = 59,2 Гц, 5Н), 1,30 (д, J = 7,1 Гц, 3Н), 1,23 (д, J = 7,2 Гц, 3Н).	14, 16	**I-16; I-29**

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
97		463,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 4,21–3,97 (м, 3Н), 3,69 (д, J = 11,4 Гц, 1Н), 3,40 (т, J = 6,8 Гц, 1Н), 3,20 (дд, J = 11,6, 3,5 Гц, 1Н), 2,88 (д, J = 13,2 Гц, 1Н), 2,77 (г, J = 7,6, 6,9 Гц, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,57 (дд, J = 14,8, 8,8 Гц, 1Н), 2,32 (с, 3Н), 2,23 (д, J = 14,6 Гц, 1Н), 2,12 (с, 1Н), 1,32 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).	12	**I-31; I-39**
98		505,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 4,79–4,62 (м, 2Н), 4,03–3,95 (м, 1Н), 3,58–3,35 (м, 4Н), 3,06 (гепт., J = 7,1 Гц, 1Н), 2,93 (тт, J = 13,0, 3,2 Гц, 1Н), 2,72–2,37 (м, 7Н), 2,29 (с, 3Н), 2,20–1,91 (м, 5Н), 1,78–1,51 (м, 2Н), 1,41–1,16 (м, 6Н).	9	**Пример 73**; (2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Процедура	Изменения в эталонной процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
99		505,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 4,79–4,62 (м, 2Н), 4,03–3,95 (м, 1Н), 3,58–3,35 (м, 4Н), 3,06 (гепт., J = 7,1 Гц, 1Н), 2,93 (тт, J = 13,0, 3,2 Гц, 1Н), 2,72–2,37 (м, 7Н), 2,29 (с, 3Н), 2,20–1,91 (м, 5Н), 1,78–1,51 (м, 2Н), 1,41–1,16 (м, 6Н).	9	**Пример 73**; (2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновая кислота

Процедура 24: Пример 100 и пример 101:

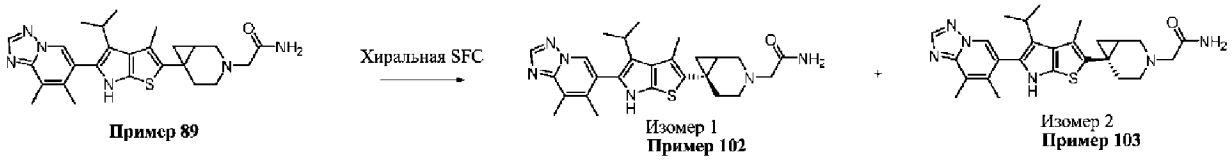
Пример 95 | Изомер 1 Пример 100 | Изомер 2 Пример 101

[0923] **2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) пропанамид (пример 100 и пример 101):** 2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) пропанамид (**пример 95**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка AD-H4.6 X 100 мм с 35% сорастворителем MeOH-DEA) с получением двух отдельных диастереомеров, которые условно были обозначены как изомер 1 (**пример 100**) и изомер 2 (**пример 101**).

[0924] Изомер 1: **2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропанамид (пример 100).** ЭР/МС: 491,9 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,13 (д, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,89 (к, 1H), 3,74 (дд, 1H), 3,58 (дт, 1H), 3,47 (д, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,95 (д, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (д, 3H), 2,38 (д, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (д, 2H), 1,60 (дд, 3H), 1,26 (дд, 6H).

[0925] Изомер 2: **2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропанамид (пример 101).** ЭР/МС: 491,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,10–3,87 (м, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,64–3,52 (м, 1H), 3,20–2,98 (м, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (д, 3H), 2,34 (д, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,68 (дд, 3H), 1,26 (дд, 6H).

Процедура 25: Пример 102 и пример 103:



Пример 89 | Изомер 1 Пример 102 | Изомер 2 Пример 103

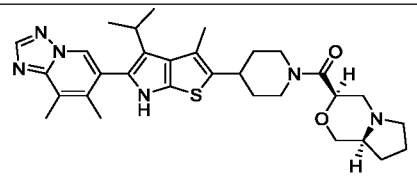
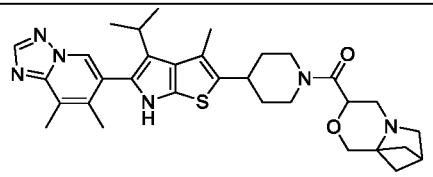
[0926] **2-[6-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]ацетамид**

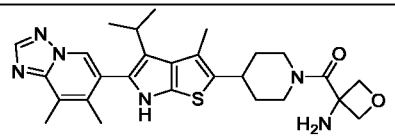
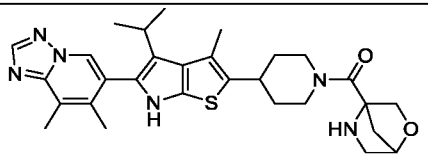
(пример 102 и пример 103): 2-[6-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]ацетамид (**пример 89**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка AD-H с 35% растворителем IPA-NH_3) с получением двух энантиомеров, которые условно были обозначены как изомер 1 (**пример 102**) и изомер 2 (**пример 103**).

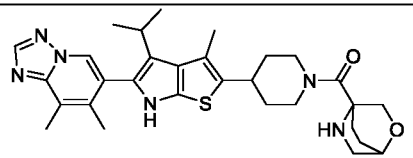
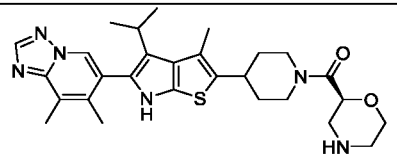
[0927] Изомер 1: **2-[6-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]ацетамид (пример 102)** ЭР/МС: 477,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,00 (д, J = 60,9 Гц, 4H), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,55 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,77 (с, 1H), 1,50–1,10 (м, 10H).

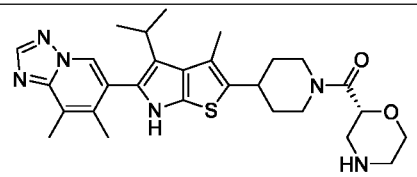
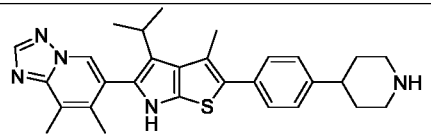
[0928] Изомер 2: **2-[6-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]ацетамид (пример 103).** ЭР/МС: 477,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46–8,41 (м, 1H), 8,12 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74–7,67 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,23 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,06–6,97 (м, 2H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,17 (д, J = 1,0 Гц, 3H).

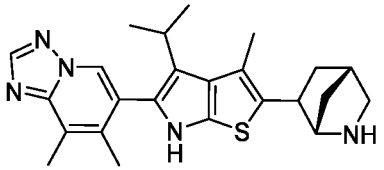
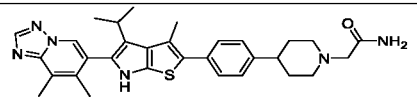
Таблица 11

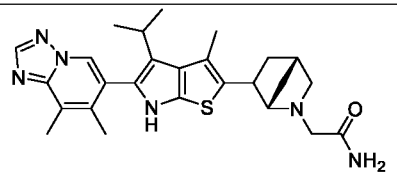
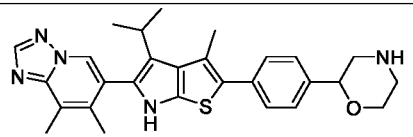
Пример	Структура	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	Процедура	Изменения в процедуре: Различные реагенты / исходные материалы
104		561,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 5,12 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 4,68–4,35 (м, 2H), 4,33–4,04 (м, 4H), 3,67 (д, J = 62,6 Гц, 3H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,25 (с, 8H), 1,80–1,49 (м, 3H), 1,24 (дд, J = 28,8, 7,2 Гц, 6H).	9	**Пример 73**; (3R,8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ
105		573,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,62 (тд, J = 12,6, 12,1, 9,5 Гц, 2H), 4,43–4,14 (м, 2H), 4,13–3,93 (м, 2H), 3,93–3,74 (м, 2H), 3,52 (дт, J = 12,3, 9,4 Гц, 1H), 3,03 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 2,85 (дд, J = 15,8, 12,3 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,45	9	**Пример 73**; 3-окса-6-азатрицикло[6.1.1.01,6]декан-4-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ

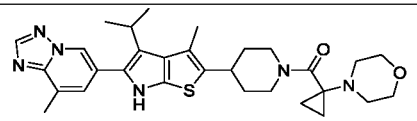
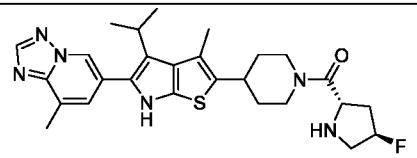
			(д, J = 2,0 Гц, 3H), 2,26 (с, 4H), 2,20–1,93 (м, 5H), 1,85–1,49 (м, 4H), 1,24 (дд, J = 27,8, 7,4 Гц, 6H).		
106		507,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 5,07 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,81 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,41 (ддт, J = 12,0, 7,6, 3,8 Гц, 1H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,10 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 1,73 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 1,24 (дд, J = 28,1, 7,0 Гц, 6H).	9	**Пример 73**; 3-(трет-бутоксикарбониламино) оксетан-3-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ
107		533,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,90 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,78–3,93 (м, 5H), 3,41 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,82 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,34 (с,	9	Пример 73; 5-трет-бутоксикарбонил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ

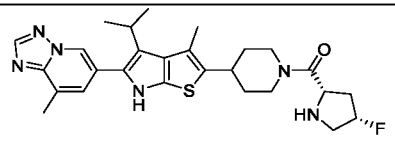
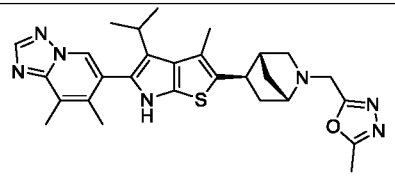
			2H), 2,26 (с, 3H), 2,07 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 1,66–1,54 (м, 2H), 1,31–1,17 (м, 6H).		
108		547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,63 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,14 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 3,64 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,23–2,92 (м, 3H), 2,83–2,67 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 4H), 2,27 (с, 4H), 2,16–2,04 (м, 2H), 2,03–1,85 (м, 1H), 1,69–1,48 (м, 2H), 1,26 (дд, J = 28,4, 7,2 Гц, 6H).	9	**Пример 73**; 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновая кислота;гидрохлорид; Растворитель ДХМ
109		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,79 (ддд, J = 13,0, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 4,74–4,61 (м, 1H), 4,23–3,89 (м, 3H), 3,49 (дд, J = 13,1, 6,4 Гц, 2H), 3,44–3,36 (м, 2H), 3,28 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,06 (п, J =	9	**Пример 73**; (2S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ

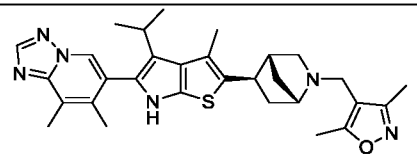
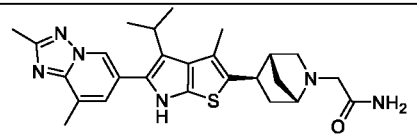
			7,1 Гц, 1H), 2,95–2,83 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,06 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 1,78–1,51 (м, 2H), 1,26 (дд, J = 28,9, 7,3 Гц, 6H).		
110		521,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,77 (ддд, J = 13,1, 6,6, 3,5 Гц, 1H), 4,69–4,60 (м, 1H), 4,18–3,91 (м, 3H), 3,47 (дд, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 3,40–3,33 (м, 2H), 3,28–3,20 (м, 2H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,85 (дд, J = 13,3, 10,7 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,61 (дддд, J = 45,2, 20,8, 12,7, 6,2 Гц, 2H), 1,24 (дд, 6H).	9	**Пример 73**; (2R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота; Растворитель ДХМ
111		484,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,57 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 9,10 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,46	10	**Пример 73**; трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат

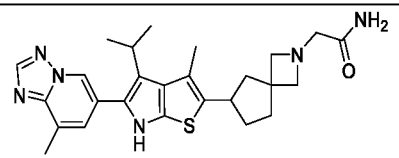
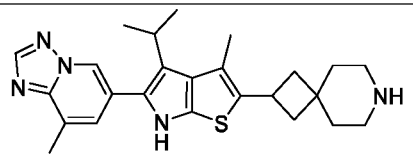
			(д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 3,07 (тт, J = 10,4, 5,5 Гц, 3H), 2,84 (тт, J = 10,9, 5,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (т, J = 10,7 Гц, 4H), 1,25 (с, 6H).		
112		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,50 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,18 (д, J = 58,8 Гц, 2H), 2,99 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,03 (дд, J = 90,8, 11,6 Гц, 3H), 1,22 (с, 6H).	17	**Пример 73; I-65**
113		541,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,75 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,20 (т, J =	20	**Пример 111**

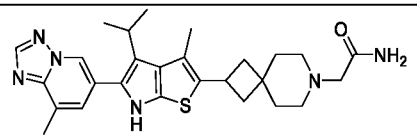
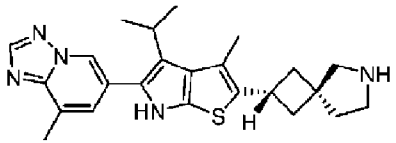
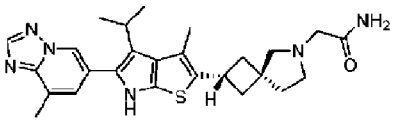
			12,3 Гц, 3H), 3,08 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,85 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (с, 4H), 2,15 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 2,01 (с, 1H), 1,26 (с, 6H).		
114		477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,79 (с, 1H), 8,59 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,19–3,79 (м, 4H), 3,54 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,19–3,12 (м, 1H), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,48 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 2,25 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,21–1,92 (м, 3H), 1,75 (ддт, J = 50,1, 19,6, 6,7 Гц, 1), 1,43–1,08 (м, 6H).	20	**Пример 112**
115		486,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,64–7,26 (м, 4H), 4,82 (дд, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 4,27 (ддд, J = 13,1, 3,9, 1,3 Гц, 1H), 4,03 (ддд, J =	10	**Пример 73; I-66**

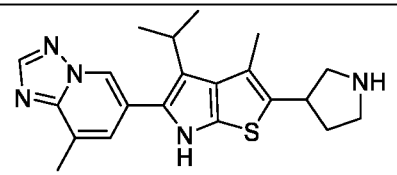
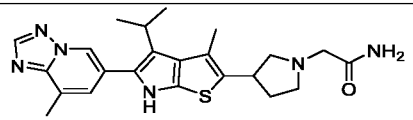
			13,1, 11,7, 3,0 Гц, 1H), 3,51 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 3,46–3,34 (м, 2H), 3,23–3,01 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,27 (дд, *J* = 32,0, 7,0 Гц, 6H).		
116		547,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,59 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 5H), 3,18–2,97 (м, 2H), 2,78 (с, 5H), 2,69 (с, 3H), 2,50 (д, J = 2,5 Гц, 3H), 2,15–1,95 (м, 2H), 1,67 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,16 (с, 2H), 0,99 (с, 2H).	9	1-морфолиноциклопропанкарбоновая кислота
117		509,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 5,54 (дд, J = 51,8, 12,7 Гц, 2H), 4,99 (дт, J = 28,7, 8,9 Гц, 2H), 4,67 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,83–3,46 (м, 3H),	9	(2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота

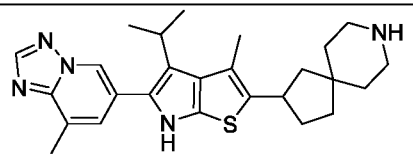
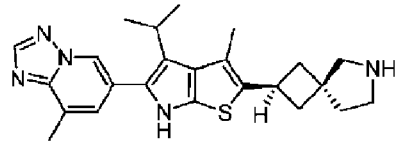
			3,10–2,88 (м, 3H), 2,68 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,50 (д, J = 3,1 Гц, 3H), 2,34–1,96 (м, 3H), 1,88–1,52 (м, 1H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
118		509,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 5,54 (дд, J = 51,8, 12,7 Гц, 2H), 4,99 (дт, J = 28,7, 8,9 Гц, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,67 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,83–3,46 (м, 3H), 3,10–2,88 (м, 3H), 2,68 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,50 (д, J = 3,1 Гц, 4H), 2,34–1,96 (м, 3H), 1,88–1,52 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H)	9	(2S,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота
119		516,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,85–4,74 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,34 (с, 4H), 3,07 (г, J = 7,1 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 25,4 Гц, 1H), 2,64 (д, J =	7	**Пример 72**; 2-(бромметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол

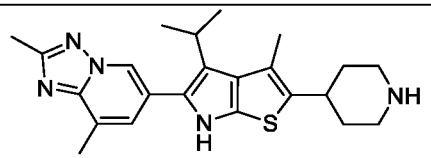
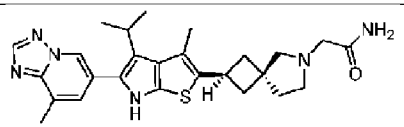
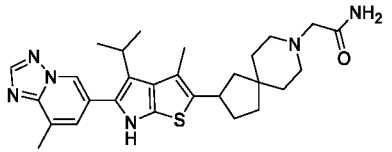
			5,0 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,37 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,22–1,88 (м, 1H), 1,36–1,09 (м, 7H).		
120		529,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,34–4,24 (м, 2H), 3,73–3,40 (м, 2H), 3,29–2,97 (м, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,59 (д, J = 3,1 Гц, 3H), 2,51 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,02 (дд, J = 15,3, 5,3 Гц, 1H), 1,26 (дд, J = 28,1, 7,1 Гц, 7H).	7	**Пример 72**; 3,5-диметилизоксазол-4-карбальдегид
121		477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,38–3,92 (м, 3H), 3,84–3,41 (м, 2H), 3,13 (дд, J = 36,1, 12,1 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 2,63 (д, J = 15,4 Гц, 7H), 2,50 (д, J =	12	**I-85; I-31**

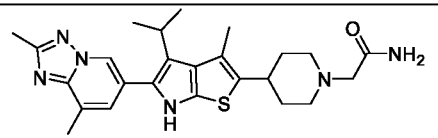
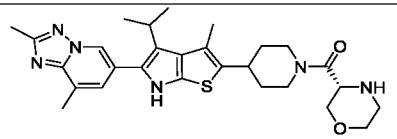
			4,3 Гц, 3H), 2,40–1,86 (м, 4H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 7H).		
122		477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61–8,54 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 4,44–3,92 (м, 6H), 3,72–3,44 (м, 1H), 3,31–3,23 (м, 1H), 2,68 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,38–1,48 (м, 6H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	5	**Пример 61**
123		434,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64–8,54 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,95 (п, J = 9,0 Гц, 1H), 3,31–3,26 (м, 1H), 3,26–3,20 (м, 2H), 3,16–3,09 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (тд, J = 9,0, 2,6 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,02 (тд, J = 9,6, 3,3 Гц, 4H), 1,89–1,82 (м, 2H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	I-15; трет-бутил-2-йодо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

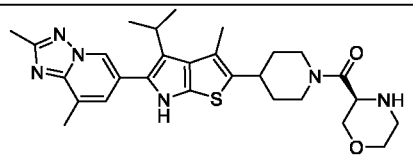
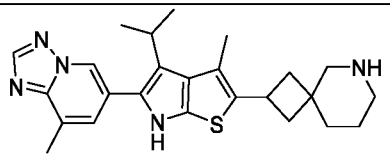
124		491,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,59 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 3,30–2,96 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,60 (с, 1H), 2,39 (с, 4H), 2,33–1,85 (м, 6H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	5	**Пример 123**
125	 Изомер 1 произвольно назначенная стереохимия	420,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,54 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,63–7,56 (м, 1H), 3,97 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 3,38 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,31–3,22 (м, 3H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,56 (ддт, J = 11,3, 8,2, 1,9 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,34–2,22 (м, 4H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17, 21	**1-15; I-28**
126	 Изомер 1 произвольно назначенная стереохимия	477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,96 (п, J = 8,9 Гц,	21	**Пример 125**

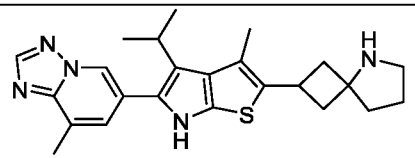
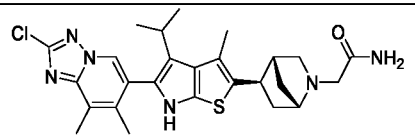
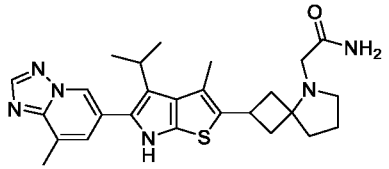
			1H), 3,88–3,66 (м, 2H), 3,27 (к, J = 7,1 Гц, 3H), 2,89–2,53 (м, 5H), 2,51–2,10 (м, 7H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
127		380,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (п, J = 1,2 Гц, 1H), 4,03 (тт, J = 10,7, 7,6 Гц, 1H), 3,75 (дд, J = 11,6, 7,9 Гц, 1H), 3,61 (ддд, J = 11,4, 8,5, 2,8 Гц, 1H), 3,42 (тд, J = 11,1, 7,0 Гц, 1H), 3,32–3,25 (м, 1H), 3,12 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,58–2,47 (м, 4H), 2,12 (дтд, J = 13,0, 10,6, 8,5 Гц, 1H), 1,49–1,32 (м, 6H).	17	**I-15;** трет-бутил 3-йодопирролидин-1-карбоксилат
128		437,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,55 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,12–3,39 (м, 4H), 3,31–3,24 (м, 1H), 3,23–3,06 (м, 1H), 2,78–	20	**Пример 127**

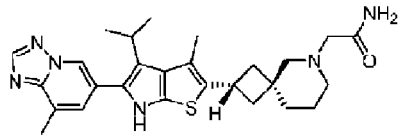
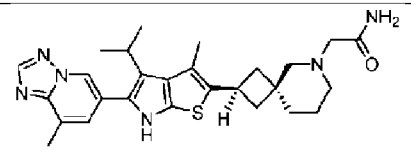
			2,44 (м, 7H), 2,40–2,04 (м, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
129		448,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65–8,54 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,68 (ддд, J = 17,6, 10,2, 7,3 Гц, 1H), 3,31–3,14 (м, 5H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,20 (дд, J = 13,5, 7,9 Гц, 2H), 1,98–1,51 (м, 8H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**I-15; I-87**
130	 Изомер 2 произвольно назначенная стереохимия	420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,80–3,49 (м, 3H), 3,30–3,07 (м, 3H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,45 (д, J = 2,7 Гц, 3H), 2,38–1,69 (м, 10H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17, 21	**1-15; I-28**

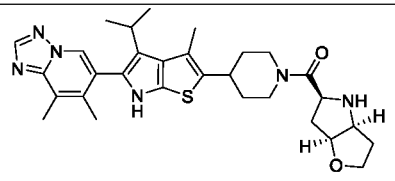
131		408,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,52 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,55–3,34 (м, 3H), 3,31–3,15 (м, 3H), 2,65 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,23–2,14 (м, 2H), 1,90 (кд, J = 13,4, 4,0 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**I-85**; трет-бутил 4-йодопиперидин-1-карбоксилат
132	 Изомер 2 произвольно назначенная стереохимия	477,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,27–3,65 (м, 6H), 3,28 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,89–2,60 (м, 5H), 2,40 (с, 7H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	21	**Пример 130**
133		505,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,80–3,49 (м, 3H), 3,30–3,07 (м, 3H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,45	20	**Пример 129**

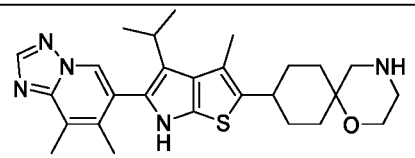
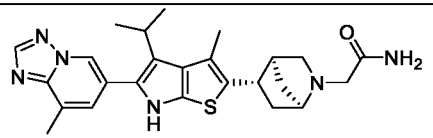
			(д, J = 2,7 Гц, 3H), 2,38–1,69 (м, 10H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
134		465,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,73 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,51–3,13 (м, 4H), 2,66 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,28–1,96 (м, 4H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	20	**Пример 131**
135		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,77–4,60 (м, 2H), 4,26 (дт, J = 13,0, 4,6 Гц, 1H), 4,11–3,99 (м, 2H), 3,88–3,56 (м, 2H), 3,46–3,20 (м, 5H), 2,87 (тд, J = 13,3, 6,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,27–1,90 (м, 2H), 1,81–1,45 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	9	**Пример 131**; (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота

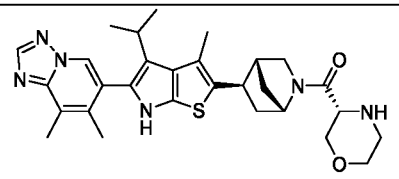
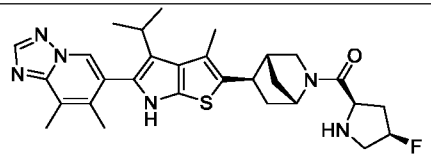
136		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,77–4,60 (м, 2H), 4,26 (дт, J = 13,0, 4,6 Гц, 1H), 4,11–3,99 (м, 2H), 3,88–3,56 (м, 2H), 3,46–3,20 (м, 5H), 2,87 (тд, J = 13,3, 6,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,27–1,90 (м, 2H), 1,81–1,45 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	9	**Пример 131**; (3S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота
137		434,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,97 (п, J = 9,2 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,31–3,25 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,60–2,50 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,79 (д, J = 2,9 Гц, 4H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**I-15; I-88**

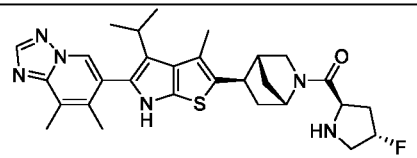
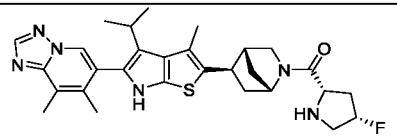
138		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,14 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,31–3,19 (м, 1H), 3,00–2,89 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,55–2,45 (м, 2H), 2,42 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 2,20–2,01 (м, 4H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**I-15; I-89**
139		511,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,23–3,97 (м, 3H), 3,83–3,69 (м, 1H), 3,67–3,44 (м, 1H), 3,22–3,15 (м, 1H), 3,06 (дк, J = 14,2, 6,6 Гц, 1H), 2,59 (с, 5H), 2,48 (д, J = 4,1 Гц, 3H), 2,25 (с, 4H), 2,13–1,96 (м, 2H), 1,30–1,19 (м, 6H).	29, 20	**I-77; I-55**
140		477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,64–7,54 (м, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,09 (г, J = 7,9,	20	**Пример 138**

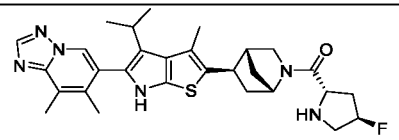
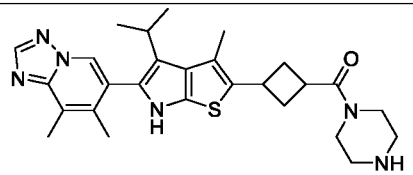
			7,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,31–3,21 (м, 1H), 3,22–3,04 (м, 2H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,59–2,21 (м, 8H), 2,11 (к, J = 7,8 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
141	 Изомер 1 произвольно назначенная стереохимия	491,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,98 (т, J = 10,5 Гц, 4H), 3,44 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,31–3,23 (м, 1H), 3,19–3,05 (м, 1H), 3,00 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,83 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 2,72–2,65 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,20–1,56 (м, 7H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	21	**Пример 137**
142	 Изомер 2 произвольно назначенная стереохимия	491,3	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61–8,55 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,10–3,78 (м, 4H), 3,61 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 3,46 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,34–3,21 (м, 1H), 3,09 (д, J = 11,3 Гц,	21	**Пример 137**

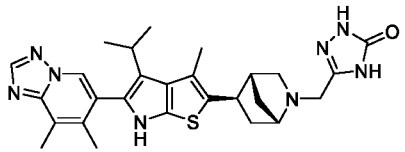
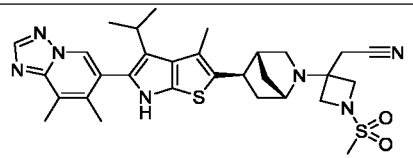
			1H), 2,96 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,56 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (т, J = 13,0 Гц, 2H), 2,03 (к, J = 7,9 Гц, 3H), 1,71 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
143		547,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 4,84 (дд, J = 9,5, 5,1 Гц, 1H), 4,69–4,56 (м, 2H), 4,40 (ддд, J = 6,9, 4,7, 1,8 Гц, 1H), 4,19–4,06 (м, 1H), 3,86 (дддд, J = 17,4, 14,6, 9,5, 4,3 Гц, 2H), 3,39 (дт, J = 12,1, 3,4 Гц, 2H), 3,05 (гепт, J = 7,1 Гц, 1H), 2,93 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 2,79 (дддд, J = 17,2, 14,8, 9,4, 5,3 Гц, 1H), 2,70–2,54 (м, 4H), 2,52–2,35 (м, 4H), 2,28 (с, 4H), 2,15–1,96 (м, 2H), 1,76–1,57 (м, 2H), 1,46–1,14 (м, 6H).	9	**Пример 73**; (3aS,5S,6aS)-4-трет-бутоксикарбонил-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]пиррол-5-карбоновая кислота

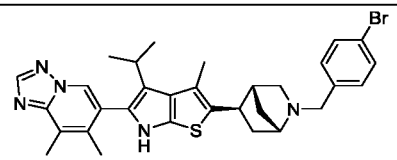
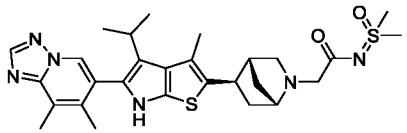
144		478,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,01–3,91 (м, 2H), 3,33 (дт, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,25–3,17 (м, 2H), 3,11–2,97 (м, 3H), 2,68–2,62 (м, 3H), 2,44 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,31–2,14 (м, 4H), 2,06 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,87–1,67 (м, 4H), 1,64–1,50 (м, 2H), 1,39–1,15 (м, 6H).	17	**I-76**
145		463,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,31–3,90 (м, 3H), 3,84–3,66 (м, 1H), 3,66–3,43 (м, 1H), 3,32–3,24 (м, 1H), 3,21–3,02 (м, 1H), 2,85–2,73 (м, 1H), 2,73–2,57 (м, 4H), 2,56–2,45 (м, 3H), 2,30 (дд, J = 38,9, 12,2 Гц, 1H), 2,16–1,93 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	12	**I-27**

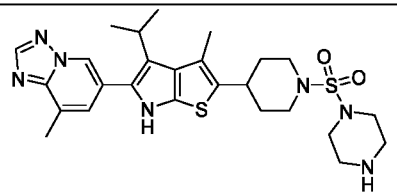
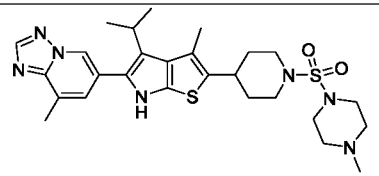
146		533,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,65–4,37 (м, 2H), 4,28 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,86–3,58 (м, 3H), 3,58–3,43 (м, 1H), 3,43–3,34 (м, 2H), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,52–2,43 (м, 3H), 2,42–2,24 (м, 4H), 2,13 (дд, J = 34,3, 10,5 Гц, 1H), 2,06–1,73 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 3H).	9	**Пример 72**; (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота
147		535,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 5,63–5,37 (м, 1H), 4,82–4,38 (м, 2H), 3,85 (т, J = 15,7 Гц, 1H), 3,64–3,43 (м, 4H), 3,06 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 3,00–2,68 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,51–2,46 (м, 3H), 2,46–2,33 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (дд, J = 24,0, 10,5 Гц, 1H), 2,04–1,74 (м,	9	**Пример 72**; (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота

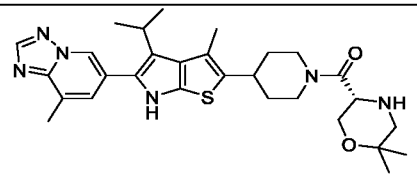
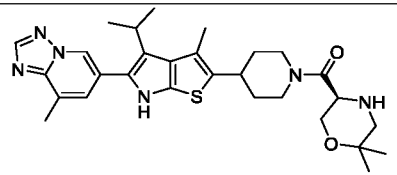
			2H), 1,30 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 3H).		
148		535,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 5,67–5,42 (м, 1H), 5,00–4,90 (м, 1H), 4,84–4,71 (м, 1H), 4,60 (д, J = 38,7 Гц, 1H), 3,82–3,61 (м, 2H), 3,61–3,46 (м, 2H), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,01–2,86 (м, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,51–2,30 (м, 5H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (дд, J = 24,9, 10,7 Гц, 1H), 2,04–1,72 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	9	**Пример 72**; (2R,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота
149		535,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 5,63–5,37 (м, 1H), 4,82–4,38 (м, 2H), 3,85 (т, J = 15,7 Гц, 1H), 3,64–3,43 (м, 4H), 3,06 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 3,00–2,68 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,51–2,46 (м, 3H), 2,46–2,33	9	**Пример 72**; (2S,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота

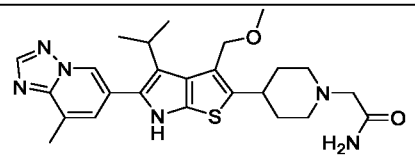
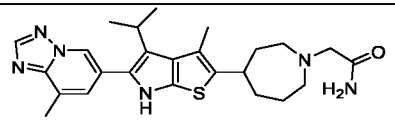
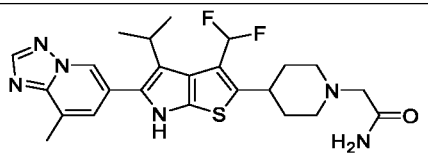
			(м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (дд, J = 24,0, 10,5 Гц, 1H), 2,04–1,74 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 3H).		
150		535,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 5,67–5,42 (м, 1H), 5,00–4,90 (м, 1H), 4,84–4,71 (м, 1H), 4,60 (д, J = 38,7 Гц, 1H), 3,82–3,61 (м, 2H), 3,61–3,46 (м, 2H), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,01–2,86 (м, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,51–2,30 (м, 5H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (дд, J = 24,9, 10,7 Гц, 1H), 2,04–1,72 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	9	**Пример 72**; (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновая кислота
151		491,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 4,08–3,60 (м, 5H), 3,57–3,35 (м, 1H), 3,27 (к, J = 9,9, 7,5 Гц, 4H), 3,10–2,92 (м, 1H), 2,86–2,67	1	**I-40**; трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат

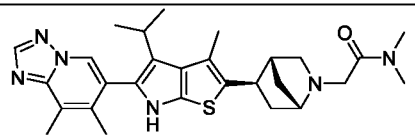
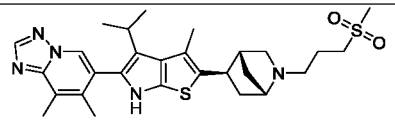
			(м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,56–2,38 (м, 5H), 2,38 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,28 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		
152		517,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,38 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 3,80–3,67 (м, 1H), 3,60–3,45 (м, 3H), 3,13–2,76 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,54–2,42 (м, 3H), 2,30–2,21 (м, 4H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,30 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H).	20	3-(хлорметил)-1,4-дигидро-1,2,4-триазол-5-он
153		592,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,39–4,09 (м, 3H), 4,09–3,87 (м, 3H), 3,12–2,99 (м, 3H), 2,72–2,55 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,38–2,25 (м, 4H), 2,10 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,93–1,58 (м, 4H), 1,26 (дд, J = 21,8, 10,1 Гц, 6H).	20	2-(1-метилсульфонилазетидин-3-илиден)ацетонитрил; растворитель: ацетонитрил

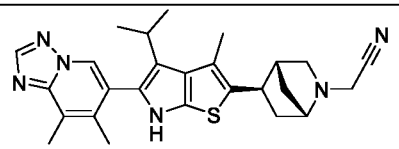
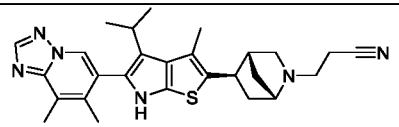
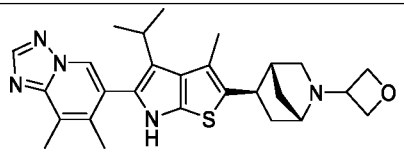
154		588,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58–7,47 (м, 2H), 4,49 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 4,30–4,12 (м, 2H), 3,67–3,38 (м, 2H), 3,31–3,18 (м, 1H), 3,12–2,92 (м, 1H), 2,89–2,73 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,58–2,47 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,30–2,21 (м, 4H), 2,09–1,87 (м, 2H), 1,29 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H).	7	**Пример 72**; 4-бромбензальдегид
155		553,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,33–3,94 (м, 3H), 3,87–3,68 (м, 1H), 3,68–3,52 (м, 1H), 3,46 (с, 6H), 3,23–3,14 (м, 1H), 3,07 (тд, J = 14,2, 13,2, 6,1 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 17,9 Гц, 1H), 2,68–2,56 (м, 4H), 2,48 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 2,39–2,09 (м, 5H), 2,09–1,88 (м,	20	2-хлор–N-(диметил (оксо)-сульфанилиден)ацетамид

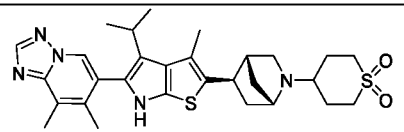
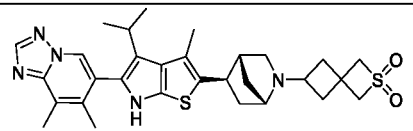
			1H), 1,30 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).		
156		542,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,36 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,51 (дд, 4H), 3,35–3,25 (м, 5H), 3,20 (тт, 1H), 3,04 (тд, 2H), 2,65 (т, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,69 (кд, 2H), 1,36 (д, 6H).	6	трет-бутил 4-хлорсульфонилпиперазин-1-карбоксилат
157		556,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,36 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,52 (к, 1H), 3,84–3,72 (м, 4H), 3,51 (д, 2H), 3,29 (дт, 3H), 3,19 (тт, 1H), 3,03 (тд, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,65 (д, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,68 (кд, 2H), 1,36 (д, 6H).	6	4-метилпиперазин-1-сульфонилхлорид

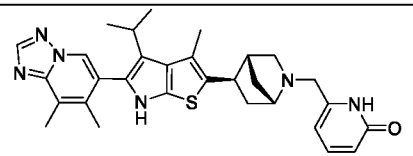
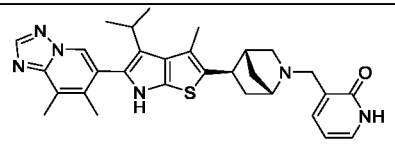
158		535,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,63–4,51 (м, 2H), 4,47 (дд, 0H), 4,10–3,96 (м, 1H), 3,95–3,84 (м, 1H), 3,84–3,67 (м, 1H), 3,37–3,20 (м, 3H), 3,07 (д, 1H), 2,84 (т, 1H), 2,65 (д, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,78–1,63 (м, 0H), 1,62–1,46 (м, 1H), 1,39–1,33 (м, 9H), 1,30 (с, 3H).	9	(3R)-4-трет-бутоксикарбонил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновая кислота
159		535,3.	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,34 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 4,63–4,44 (м, 2H), 4,05 (дт, 1H), 3,95–3,84 (м, 1H), 3,83–3,66 (м, 1H), 3,29 (ддд, 3H), 3,07 (д, 1H), 2,84 (т, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,40–1,32 (м, 11H), 1,30 (с, 3H).	9	(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновая кислота

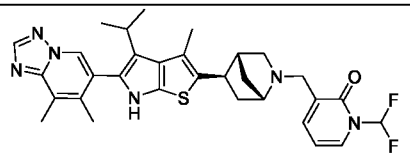
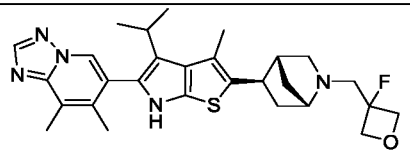
160		481,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,44 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,49 (к, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,73–3,57 (м, 0H), 3,54–3,43 (м, 0H), 3,42 (с, 3H), 3,32 (п, 1H), 2,65 (т, 3H), 2,23–2,08 (м, 3H), 1,33 (д, 6H).	20	**Пример 259**
161		465,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d_3) δ 9,39 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (п, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,00–3,83 (м, 2H), 3,63–3,34 (м, 3H), 3,28 (г, 1H), 3,07 (с, 22H), 2,65 (т, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,25–2,01 (м, 2H), 1,36 (д, 6H).	12	трет-бутил 4-йодоазепан-1-карбоксилат
162		487,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 11,23 (с, 1H), 8,68 (дд, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,21 (т, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,75 (д, 3H),	5	Пример 68;

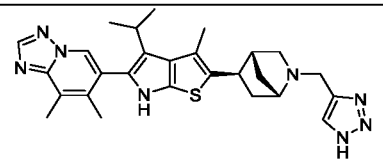
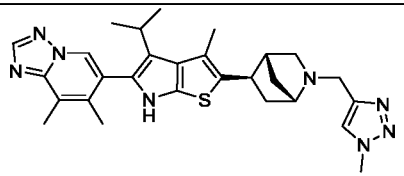
			3,48–3,37 (м, 1H), 3,30 (д, 3H), 2,69 (т, 3H), 2,31 (д, 2H), 2,18 (д, 1H), 2,09 (д, 1H), 1,29 (д, 6H).		
163		505,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 3,85–3,70 (м, 1H), 3,60 (дт, 1H), 3,21 (дд, 1H), 3,11–3,05 (м, 2H), 3,04 (с, 5H), 2,77 (д, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,49 (д, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20–1,94 (м, 2H), 1,26 (дд, 6H).	20	2-Бром–N,N-диметилацетамид
164		540,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,74–3,58 (м, 1H), 3,50 (ддд, 2H), 3,26–3,18 (м, 1H), 3,12–3,00 (м, 4H), 2,80 (д, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,49 (с, 1H), 2,48 (с, 2H), 2,27 (с, 5H), 2,13 (д, 1H), 2,07–1,89 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	20	1-Бром-3-метилсульфонилпропан

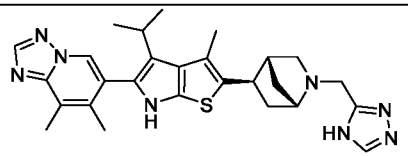
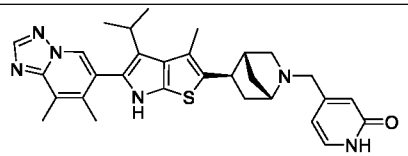
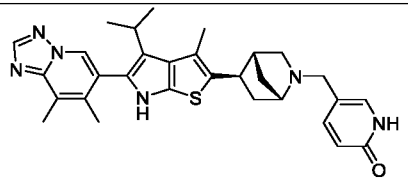
165		459,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,49 (к, 2H), 4,27 (с, 1H), 3,56 (т, 2H), 3,50 (д, 1H), 3,42 (д, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,84 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,56 (д, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,32 (д, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,12 (д, 1H), 2,04 (д, 1H), 1,26 (дд, 6H).	20	Бромацетонитрил
166		473,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,32 (д, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,59–3,47 (м, 2H), 3,09–3,00 (м, 3H), 2,82 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,21–1,91 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	20	3-Бромпропионитрил
167		476,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,77 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,97 (дт, 2H), 4,75 (дд, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,70 (д, 1H), 3,56 (т,	7	**Пример 72**, 3-оксетанон 3-Оксетан

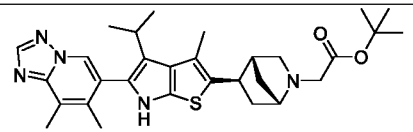
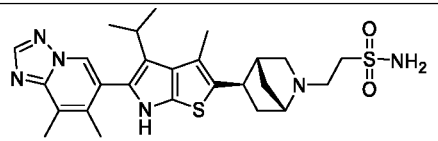
			1H), 3,06 (п, 2H), 2,82 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,61–2,52 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16–1,96 (м, 2H), 1,37–1,14 (м, 6H).		
168		552,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,77 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 3,70–3,58 (м, 2H), 3,58–3,47 (м, 1H), 3,41 (т, 1H), 3,27 (д, 4H), 3,07 (п, 1H), 2,90–2,68 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,58 (д, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,48 (с, 1H), 2,42 (д, 1H), 2,27 (с, 4H), 2,12–1,89 (м, 2H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72**, 1,1-диоксотиан-4-он
169		564,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,27 (д, 4H), 4,10 (с, 1H), 3,91 (п, 1H), 3,64–3,46 (м, 2H), 3,12–2,97 (м, 2H), 2,92–2,74 (м, 3H), 2,64 (с, 4H), 2,62–2,54 (м, 1H), 2,48 (д, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16–1,89 (м, 2H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72**, 2-тиасиро[3.3]гептан-6-он 2,2-диоксид

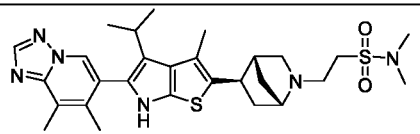
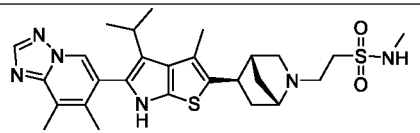
170		527,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,06 (п, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,33 (д, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,08–1,96 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72**, 2-Пиридон-6-карбоксальдегид
171		527,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,93–7,81 (м, 1H), 7,62 (дд, 1H), 6,58–6,43 (м, 1H), 4,42–4,29 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 3,72 (т, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,55 (дд, 1H), 3,23 (д, 1H), 3,06 (г, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,07–1,94 (м, 1H), 1,34–1,16 (м, 6H).	7	**Пример 72** 2-Гидроксипиридин-3-карбальдегид

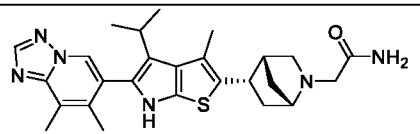
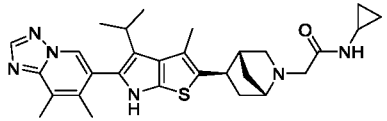
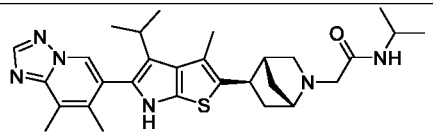
172		577,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,88 (т, 1H), 6,61 (т, 1H), 4,42–4,31 (м, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,75–3,59 (м, 1H), 3,57–3,48 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,81 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,55–2,48 (м, 2H), 2,46 (с, 2H), 2,39–2,31 (м, 1H), 2,27 (с, 4H), 2,02 (т, 1H), 1,34–1,17 (м, 6H).	7	**Пример 72**, 1-(дифторметил)-2-оксопиридин-3-карбальдегид
173		508,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,84–4,71 (м, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,12–3,99 (м, 1H), 3,91 (т, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,55–3,46 (м, 1H), 3,22–3,13 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,81 (д, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (д, 3H), 2,42–2,29 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,03 (д, 1H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72**, 3-фтороксетан-3-карбальдегид

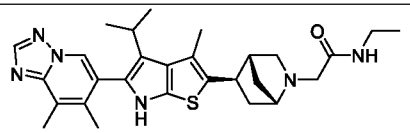
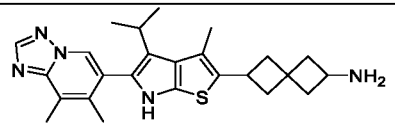
174		501,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 4,73–4,60 (м, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,41–4,16 (м, 1H), 3,79–3,60 (м, 1H), 3,54 (дд, 2H), 3,06 (п, 1H), 2,88–2,75 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,27 (с, 4H), 2,08–1,94 (м, 1H), 1,26 (д, 6H).	7	**Пример 72**, 1H-триазол-4-карбальдегид
175		515,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 4,71–4,53 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,73 (с, 1H), 3,59–3,48 (м, 2H), 3,06 (п, 1H), 2,82 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,27 (с, 4H), 2,07–1,93 (м, 1H), 1,35–1,16 (м, 6H).	7	**Пример 72,** 1-метилтриазол-4-карбальдегид

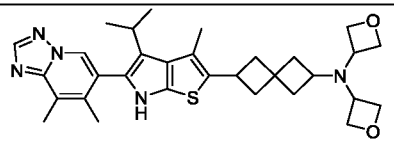
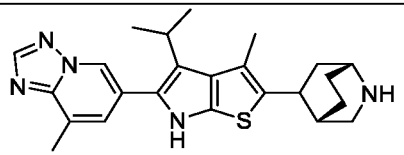
176		501,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,69–4,30 (м, 2H), 3,76 (дк, 2H), 3,59–3,45 (м, 1H), 3,25 (к, 2H), 3,06 (п, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09–1,93 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72**, 4H-1,2,4-триазол-3-карбальдегид
177		527,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,58 (дт, 2H), 3,28–3,13 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,83 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 2H), 2,30 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,01 (дд, 1H), 1,26 (дд, 6H).	7	**Пример 72,** 2-оксо-1H-пиридин-4-карбальдегид
178		527,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,80–7,70 (м, 2H), 6,64 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,23 (с, 1H),	7	**Пример 72,** 6-оксо-1H-пиридин-3-карбальдегид

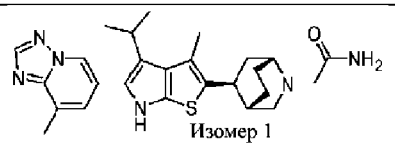
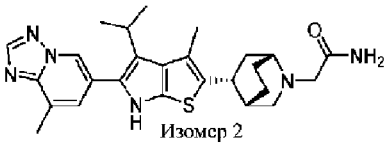
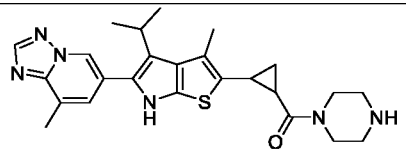
			4,10 (д, 1H), 3,61–3,40 (м, 2H), 3,29–3,12 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,81 (д, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,46 (с, 2H), 2,27 (с, 5H), 2,10–1,97 (м, 1H), 1,35–1,14 (м, 6H).		
179		534,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,21–4,07 (м, 2H), 3,78 (дд, 1H), 3,68–3,52 (м, 1H), 3,24–3,13 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (д, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,58 (с, 9H), 1,38–1,13 (м, 6H).	20	трет-бутил 2-бромацетат
180		527,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,42–4,15 (м, 1H), 3,81–3,66 (м, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,25 (д, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,82 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (д,	20	Этенсульфонамид; Растворитель ТГФ

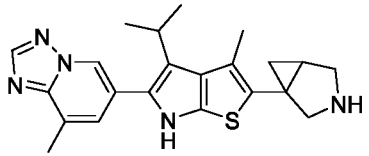
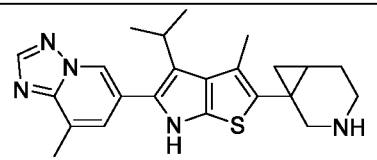
			3H), 2,26 (с, 3H), 2,18 (д, 1H), 2,10–1,93 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).		
181		555,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,35 (д, 1H), 3,71 (д, 3H), 3,63–3,45 (м, 1H), 3,28 (т, 1H), 3,14 (д, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,96 (с, 6H), 2,81 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,33–2,23 (м, 4H), 2,19 (д, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,26 (дд, 6H).	20	N,N-диметилэтиленсульфонамид; Растворитель ТГФ
182		541,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,35 (д, 1H), 3,71 (д, 3H), 3,56 (с, 2H), 3,31–3,19 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,89–2,76 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (д, 1H), 2,11–1,97 (м, 1H), 1,26 (дд, 6H).	20	N-метиленсульфонамид; Растворитель ТГФ

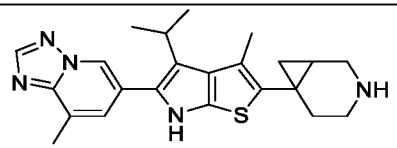
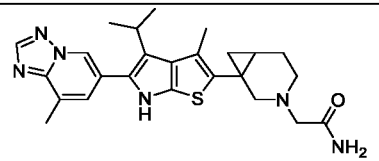
183		477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,83 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 4,03 (к, 1H), 3,97–3,83 (м, 2H), 3,61 (д, 1H), 3,11–2,96 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 4H), 2,14 (д, 1H), 2,09–2,00 (м, 1H), 1,36–1,17 (м, 6H).	20	**Пример 275**
184		517,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,10–3,94 (м, 2H), 3,76 (дд, 1H), 3,67–3,48 (м, 1H), 3,23–3,12 (м, 1H), 3,05 (г, 1H), 2,77 (тт, 2H), 2,70–2,61 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,06 (дд, 2H), 1,33–1,15 (м, 6H), 0,80 (ддд, 2H), 0,63–0,50 (м, 2H).	20	2-бром–N-циклопропил-ацетамид
185		519,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,11–4,05 (м, 1H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,76	20	2-бром–N-изопропилацетамид

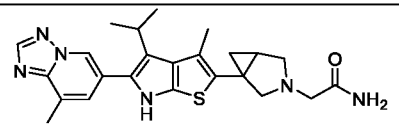
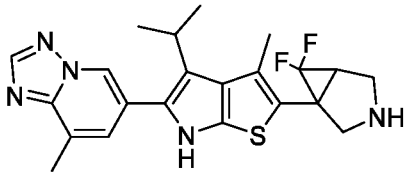
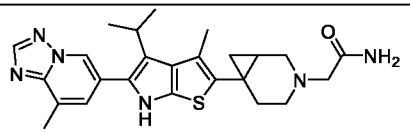
			(дд, 1H), 3,66–3,50 (м, 1H), 3,20–3,11 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16–1,95 (м, 2H), 1,34–1,17 (м, 12H).		
186		505,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,77 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,13–3,97 (м, 2H), 3,73 (д, 1H), 3,65–3,51 (м, 1H), 3,22–3,13 (м, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,65 (д, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15–1,97 (м, 2H), 1,36–1,22 (м, 6H), 1,20 (т, 3H).	20	2-бром–N-этилацетамид
187		434,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 3,92–3,75 (м, 1H), 3,71 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 3,02 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,75–2,59 (м, 5H), 2,51 (ддд, J = 12,5, 7,9, 4,9 Гц, 1H), 2,41 (тд, J = 7,7, 4,0 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H),	17	**I-92**

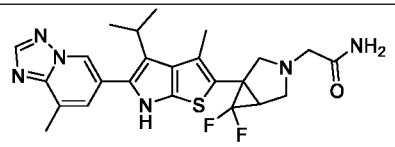
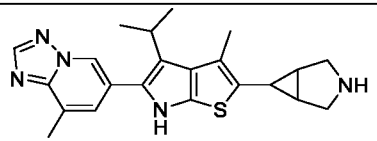
			2,34–2,10 (м, 7H), 1,28 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		
188		546,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,87–4,83 (м, 4H), 4,77–4,64 (м, 4H), 4,54 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 3,83 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 3,69 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 3,01 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,64 (с, 4H), 2,58–2,44 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,35–2,18 (м, 8H), 1,27 (д, J = 7,1 Гц, 5H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H).	7	Пример 187; оксетан-3-он
189		420,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,24 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,69 (с, 5H), 3,61 (д, J = 12,6 Гц, 7H), 2,69 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,25–2,09 (м, 6H), 1,40 (дт, J = 7,2, 2,4 Гц, 6H).	11	**I-91**

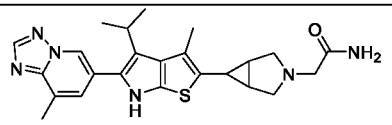
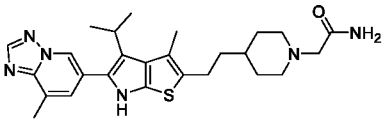
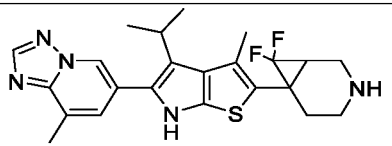
190	 Изомер 1 Для примеров 190 и 191 стереохимия задана произвольно.	477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,63–7,57 (м, 1H), 4,33–4,00 (м, 3H), 3,66 (д, J = 15,9 Гц, 3H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,56 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,44–1,88 (м, 8H), 1,40 (дд, J = 7,1, 1,9 Гц, 6H).	14, 15	**I-91**
191	 Изомер 2 Для примеров 190 и 191 стереохимия задана произвольно.	477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 4,25–4,08 (м, 3H), 3,98–3,75 (м, 3H), 3,63 (с, 1H), 3,18 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,29–1,93 (м, 6H), 1,70 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 1,41 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 6H).	14, 16	**I-91**
192		463,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,58 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,60 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,86 (с,	1	**I-74**; трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат

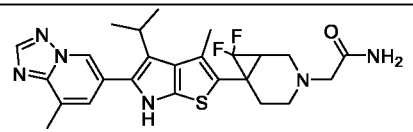
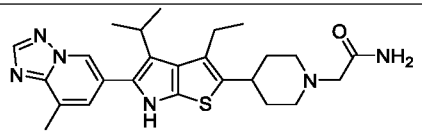
			1H), 3,74 (с, 1H), 3,23 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,36 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,41 (т, J = 6,8 Гц, 6H).		
193		392,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,58 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,60–7,55 (м, 1H), 3,82–3,69 (м, 3H), 3,57 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,47 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (дт, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,29–1,19 (м, 2H).	18	**I-15**; калий (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат
194		406,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,59–7,57 (м, 1H), 3,68–3,49 (м, 4H), 3,28 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,20–3,10 (м, 2H), 3,01 (ддд, *J* = 13,7, 8,4, 5,0 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,49 (дк, *J* = 14,7, 6,7 Гц, 2H), 2,13 (дд, *J* =	18	**I-15**; калий (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)трифторборат

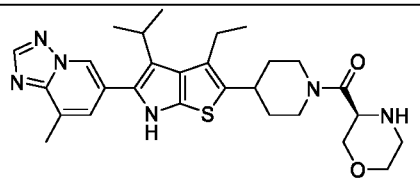
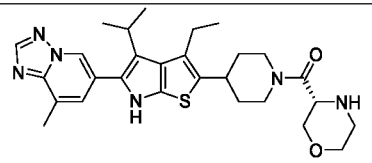
			14,3, 6,9 Гц, 2H), 1,79 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,40 (дд, *J* = 7,1, 1,5 Гц, 7H), 1,21 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H).		
195		406,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 13,5, 7,3 Гц, 1H), 3,31–3,18 (м, 3H), 3,00–2,93 (м, 1H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,38 (дтд, J = 24,9, 15,1, 5,3 Гц, 3H), 1,74–1,67 (м, 1H), 1,40 (дд, J = 7,1, 2,0 Гц, 6H), 1,23 (т, J = 5,6 Гц, 1H).	18	**I-15**; калий (3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторборат
196		463,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,60–7,55 (м, 1H), 3,97 (с, 4H), 3,27 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,22 (с, 1H), 1,85 (к, J = 8,0, 7,2 Гц, 1H), 1,39 (дд, J = 7,1,	17	**Пример 194**

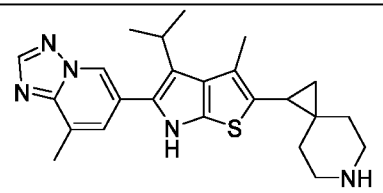
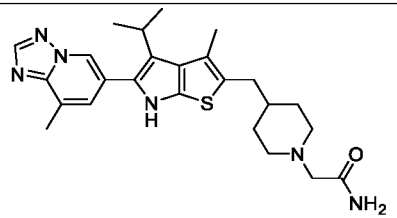
			1,6 Гц, 6H), 1,32 (д, J = 6,6 Гц, 1H).		
197		449,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,61 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,28 (к, J = 7,1 Гц, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,24 (дт, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 1,51 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 1,40 (дд, J = 7,2, 1,1 Гц, 7H).	17	**Пример 193**
198		428,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,15–4,04 (м, 2H), 3,86 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 12,5, 4,8 Гц, 1H), 3,01 (дд, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,40 (дд, J = 7,2, 2,1 Гц, 6H).	18	**I-15**; калий (3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)трифторборат
199		463,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,3 Гц,	17	**Пример 195**

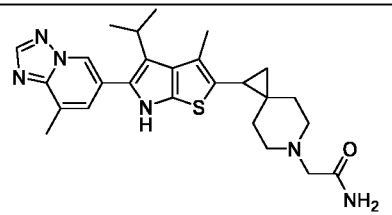
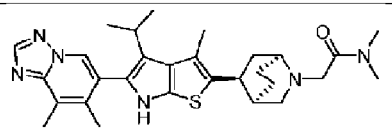
			1H), 4,00 (д, J = 63,3 Гц, 4H), 3,28 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,51 (с, 2H), 1,80–1,73 (м, 1H), 1,40 (дд, J = 7,1, 4,2 Гц, 7H), 1,34 (с, 1H).		
200		485,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66–8,61 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 4,22 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,00 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 3,31–3,26 (м, 1H), 3,09 (ддд, J = 10,7, 6,1, 2,0 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,40 (дд, J = 7,2, 1,8 Гц, 6H).	17	**Пример 198**
201		392,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,59–7,54 (м, 1H), 3,69–3,55 (м, 4H), 3,28 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,22–2,17 (м, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	18	**I-15**; трет-бутил (1S,5R)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

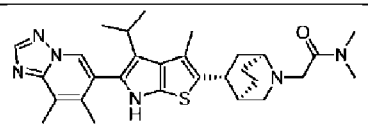
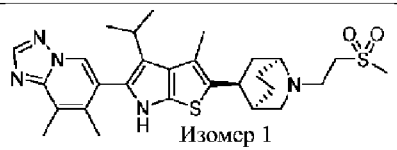
202		449,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (дд, J = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,61–7,56 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,30–3,25 (м, 1H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,47 (с, 1H), 2,25 (с, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**Пример 201**
203		479,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64–8,59 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,66–7,60 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,65 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,31–3,25 (м, 1H), 3,12–2,99 (м, 2H), 2,86 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,11–2,03 (м, 2H), 1,78–1,53 (м, 5H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**Пример 276**
204		442,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,85 (дд, J = 14,1, 8,8 Гц, 1H), 3,41 (дд, J = 13,9, 3,5 Гц, 2H), 3,32–3,20 (м, 4H),	18	**I-15**; калий (3-(трет-бутоксикарбонил)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторборат

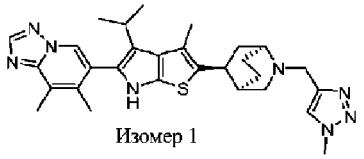
			3,06 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,60 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,48–2,29 (м, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
205		499,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,60–7,58 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,32–3,24 (м, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	17	**Пример 204**
206		465,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68–8,63 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,63 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,74 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,44–3,35 (м, 2H), 3,31–3,23 (м, 2H), 2,94 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,27–2,09 (м, 4H), 1,36 (д, J = 7,2 Гц, 6H), 1,27 (т, J = 7,4 Гц, 3H).	17	**Пример 277**

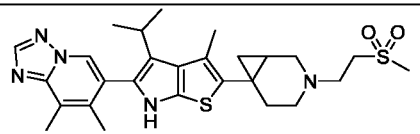
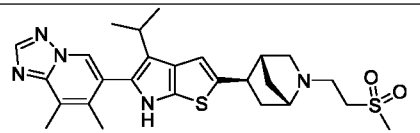
207		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,61 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,69 (ддд, J = 27,4, 10,9, 3,6 Гц, 2H), 4,27 (дт, J = 13,0, 4,2 Гц, 1H), 4,12–4,01 (м, 2H), 3,84–3,76 (м, 1H), 3,66 (ддд, J = 37,9, 12,7, 10,7 Гц, 1H), 3,44–3,35 (м, 4H), 3,01–2,89 (м, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,15–2,00 (м, 2H), 1,83–1,58 (м, 2H), 1,36 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,28 (т, J = 7,4 Гц, 3H).	9	**Пример 277**; (3S)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота
208		521,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65–8,60 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,60 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,76–4,62 (м, 2H), 4,28 (дд, J = 12,8, 4,1 Гц, 1H), 4,11–4,01 (м, 2H), 3,80 (дт, J = 12,2, 5,9 Гц, 1H), 3,38 (т, J = 5,3 Гц, 3H), 2,99–2,84 (м, 3H), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,05 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 1,89–1,52 (м,	9	**Пример 277**; (3R)-4-трет-бутоксикарбонилморфолин-3-карбоновая кислота

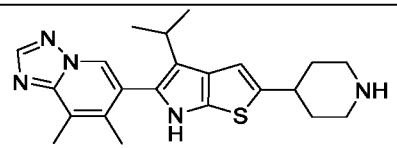
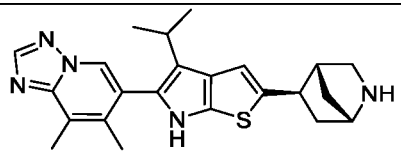
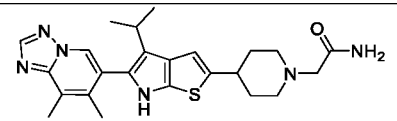
			3H), 1,36 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,28 (т, J = 7,4 Гц, 3H).		
209		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,90 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,57 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,45–3,35 (м, 2H), 3,29 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 3,22–3,09 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,25 (дд, J = 8,7, 5,9 Гц, 1H), 2,14–2,03 (м, 2H), 1,87–1,75 (м, 2H), 1,70 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,16 (дд, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 0,97 (т, J = 5,4 Гц, 1H).	18	**I-15;** калий (6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)трифторборат
210		465,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62–8,57 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,60 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,65 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,32–3,26 (м, 1H), 3,05 (т, J = 12,5 Гц, 2H), 2,81 (д, J = 7,1 Гц,	17	**Пример 278**

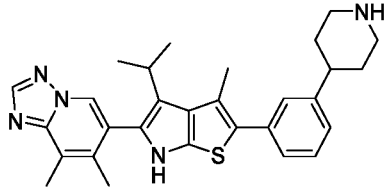
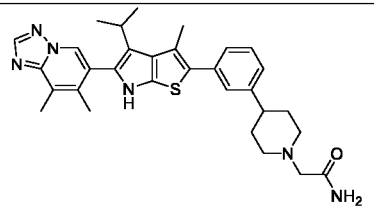
			2H), 2,69 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,06 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 1,74–1,59 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
211		477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62–8,57 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 3,65 (дд, J = 38,1, 11,6 Гц, 2H), 3,25–3,12 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,62 (с, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,26 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,07 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,69 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,49 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,27 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,20–1,12 (м, 1H), 0,98 (д, J = 5,6 Гц, 1H).	17	**Пример 209**
212	 Изомер 1	519,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,42 (к, J = 8,0, 7,3 Гц, 2H), 3,99–3,77 (м, 2H), 3,63 (с, 1H), 3,13–2,98 (м, 7H), 2,86 (дд, J = 8,5, 6,6 Гц,	14, 15	**I-16; I-29;** 2-бром–N,N-диметилацетамид

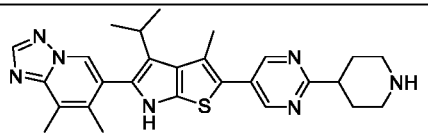
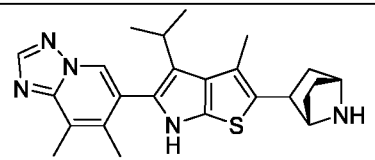
	Для примеров 212 и 213 стереохимия задана произвольно.		1H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 2,29 (с, 5H), 2,14–1,95 (м, 4H), 1,73 (т, J = 16,2 Гц, 1H), 1,37–1,18 (м, 6H).		
213	 Изомер 2 Для примеров 212 и 213 стереохимия задана произвольно.	519,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,48 (дд, J = 34,6, 16,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 16,0, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 20,2, 13,0 Гц, 3H), 3,54–3,41 (м, 1H), 3,10–3,00 (м, 7H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,42–2,33 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (д, J = 16,4 Гц, 2H), 2,09–1,94 (м, 3H), 1,26 (дд, J = 28,1, 7,2 Гц, 6H).	14, 16	**I-16; I-29;** 2-бром–N,N-диметилацетамид
214	 Изомер 1	540,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 3,86–3,66 (м, 6H), 3,43 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,07 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H),	14, 15	**I-16; I-29;** 1-бром-2-метилсульфонил-этан

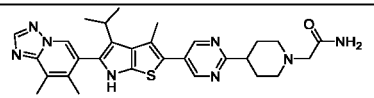
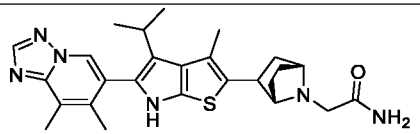
	Для примеров 214 и 233 стереохимия задана произвольно.		2,46 (с, 3H), 2,27 (д, J = 5,8 Гц, 3H), 2,22–2,12 (м, 3H), 1,24 (ддд, J = 26,6, 17,4, 7,1 Гц, 6H).		
215	 Изомер 1 Для примеров 215 и 216 стереохимия задана произвольно.	529,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,78 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 4,71–4,55 (м, 3H), 4,19 (с, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,76–3,61 (м, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,12–2,91 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (д, J = 20,4 Гц, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,07 (ддд, J = 47,9, 32,3, 11,8 Гц, 6H), 1,82 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 28,5 Гц, 6H).	14; 8	**I-16; I-29;** 1-метилтриазол-4-карбальдегид
216	Изомер 2 Для примеров 215 и 216 стереохимия задана произвольно.	529,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,69–4,57 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,75–3,65 (м, 2H), 3,58 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,43 (с, 1H), 2,27 (с,	14, 8	**I-16; I-29;** 1-метилтриазол-4-карбальдегид

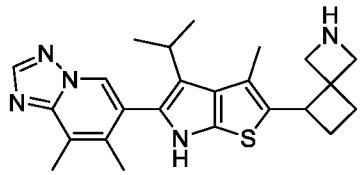
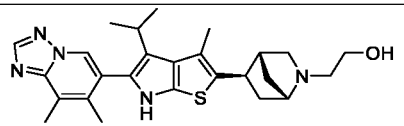
			3H), 2,16 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 1,36–1,16 (м, 6H).		
217		526,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 3,75 (дд, J = 8,6, 5,0 Гц, 2H), 3,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,04 (г, J = 7,1 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,60–2,41 (м, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,83–1,72 (м, 1H), 1,45 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 1,34–1,18 (м, 7H).	17	**Пример 77**; 1-бром-2-метилсульфонил-этан
218		512,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,02–6,97 (м, 1H), 4,35 (с, 1H), 3,73 (д, J = 33,2 Гц, 5H), 3,15 (с, 3H), 2,93 (с, 1H), 2,80–2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,25–2,16 (м, 2H), 1,32 (д, J = 6,9 Гц, 6H).	15	**Пример 220;** 1-бром-2-метилсульфонил-этан

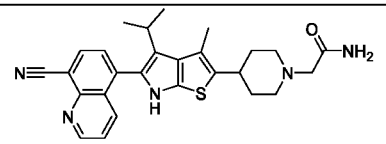
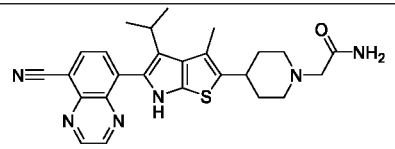
219		394,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 6,96 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,55–3,49 (м, 2H), 3,26–3,14 (м, 3H), 2,76 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 2,65 (т, J = 0,7 Гц, 3H), 2,31 (с, 5H), 2,05–1,92 (м, 2H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 6H).	17	**I-39**; трет-бутил 4-йодопиперидин-1-карбоксилат
220		406,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 6,97 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,39 (дд, J = 8,7, 5,1 Гц, 1H), 3,24 (кд, J = 10,9, 2,4 Гц, 3H), 2,89 (с, 1H), 2,76 (дк, J = 13,8, 6,8 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,37 (ддд, J = 14,8, 8,8, 2,6 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,23–2,11 (м, 2H), 1,81 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 6H).	17	**I-39**
221		451,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,76 (д, J =	20	**Пример 219**

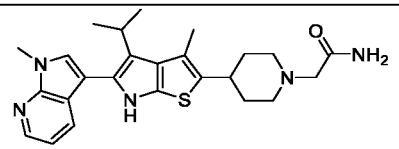
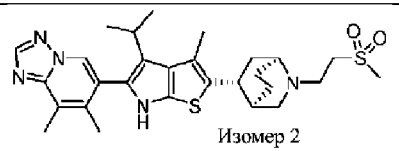
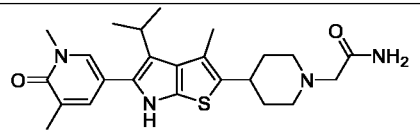
			12,1 Гц, 2H), 3,24 (к, J = 11,9, 11,3 Гц, 3H), 2,76 (гепт, J = 7,0 Гц, 1H), 2,65 (т, J = 0,8 Гц, 3H), 2,36 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,22–2,07 (м, 2H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 6H).		
222		484,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,80 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,46–7,33 (м, 3H), 7,24 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 3,22–3,07 (м, 3H), 3,03–2,94 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,06–1,89 (м, 2H), 1,35–1,21 (м, 6H).	10	**I-16**; трет-бутил 4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат
223		541,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,49–7,30 (м, 3H), 7,25 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,75 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,30–3,20 (м, 2H), 3,10 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,97 (д, J	20	**Пример 222**

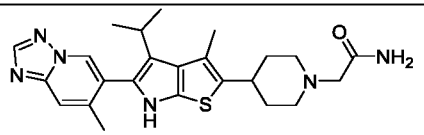
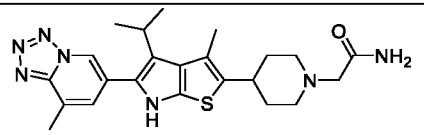
			= 9,1 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (дд, J = 8,6, 3,2 Гц, 4H), 1,37–1,20 (м, 6H).		
224		486,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 11,00 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 3,53 (дт, J = 13,0, 3,8 Гц, 2H), 3,29–3,26 (м, 1H), 3,21 (тд, J = 12,6, 3,2 Гц, 2H), 3,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,37–2,31 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (дтд, J = 14,7, 11,7, 4,0 Гц, 2H), 1,28 (дд, J = 32,2, 7,1 Гц, 6H).	10	**I-16; I-67**
225		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,31–4,24 (м, 1H), 3,77 (дд, J = 9,3, 5,8 Гц, 1H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,56–2,49 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25 (с,	17	**I-69**

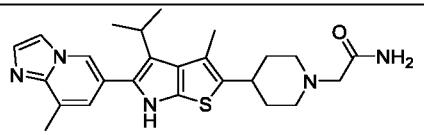
			3H), 2,17–2,01 (м, 4H), 1,95–1,86 (м, 1H), 1,24 (дд, J = 27,0, 7,1 Гц, 6H).		
226		543,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 11,01 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 3,66–3,39 (м, 2H), 3,31–3,21 (м, 2H), 3,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 2,29 (с, 4H), 1,28 (дд, J = 32,2, 7,1 Гц, 6H).	20	**Пример 225**
227		477,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,84 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,29 (д, J = 23,4 Гц, 2H), 3,96 (к, J = 15,0, 11,7 Гц, 2H), 3,05 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,60–2,52 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,22–2,11 (м, 4H), 2,12–2,00 (м, 1H), 1,85–1,63 (м, 2H), 1,38–1,16 (м, 6H).	20	**Пример 225**

228		420,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62–8,51 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,26–3,99 (м, 4H), 3,92 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,11 (дк, J = 14,2, 6,8 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (д, J = 9,8 Гц, 3H), 2,29–2,25 (м, 3H), 2,15–2,01 (м, 1H), 1,43–1,17 (м, 6H).	17	**I-90**
229		464,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,30 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 3,99–3,78 (м, 2H), 3,71–3,50 (м, 2H), 3,48–3,37 (м, 1H), 3,30–3,17 (м, 1H), 3,17–2,96 (м, 2H), 2,78 (д, J = 20,8 Гц, 1H), 2,69–2,62 (м, 3H), 2,62–2,53 (м, 1H), 2,48 (д, J = 5,4 Гц, 3H), 2,41–2,22 (м, 4H), 2,18–1,90 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	8	**Пример 72**

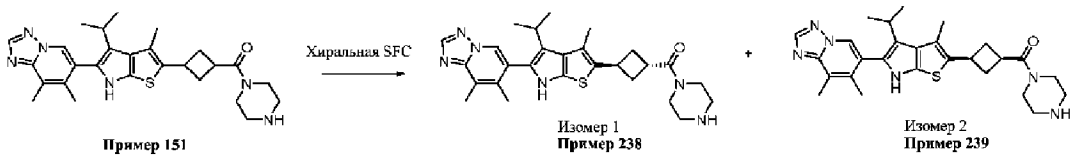
230		472,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (дд, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,36–8,26 (м, 2H), 7,73 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,75 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,52–3,38 (м, 1H), 3,31–3,24 (м, 2H), 3,04 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 2,10 (дд, J = 26,9, 13,8 Гц, 2H), 1,35–1,17 (м, 6H).	20	**Пример 247**
231		473,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,07–9,02 (м, 2H), 8,36 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,75 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 3,48–3,37 (м, 1H), 3,30–3,18 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,24 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 2,10 (к, J = 14,1, 13,2 Гц, 2H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	20	**Пример 248**

232		450,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,38 (дд, J = 5,1, 1,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 7,9, 5,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 4H), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,33–3,18 (м, 11H), 2,49 (с, 3H), 2,22 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 2,09 (тд, J = 13,2, 7,3 Гц, 2H), 1,34 (д, J = 7,2 Гц, 6H).	20	**Пример 249**
233	 Изомер 2 Для примеров 214 и 233 стереохимия задана произвольно.	540,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 3,78 (д, J = 30,5 Гц, 7H), 3,17 (с, 3H), 3,08 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,26 (дд, J = 29,7, 6,9 Гц, 6H).	14, 16	**I-16; I-29;** 1-бром-2-метилсульфонил-этан
234		441,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 2,5, 1,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,72 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,41 (д, J = 12,1 Гц, 1H),	20	**Пример 250**

			3,32–3,14 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,24–2,16 (м, 5H), 2,07 (дд, J = 18,1, 7,8 Гц, 2H), 1,35 (д, J = 7,2 Гц, 6H).		
235		451,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,74–7,69 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,42 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,30–3,22 (м, 2H), 3,08 (г, J = 7,1 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,37 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,23 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,09 (к, J = 12,8 Гц, 2H), 1,28 (д, J = 7,2 Гц, 6H).	29, 20	**I-48**
236		452,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 11,07 (с, 1H), 8,86 (дд, J = 1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (п, J = 1,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,41 (дд, J = 23,9, 11,9 Гц, 2H), 3,34–3,23 (м, 15H), 2,79 (т, J = 1,0 Гц, 3H), 2,50 (с,	20	**Пример 251**

			3H), 2,22 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,11 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,05 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 6H).		
237		450,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,74 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,45 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,34–3,16 (м, 35H), 2,72 (т, J = 0,9 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,22 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,08 (к, J = 12,8 Гц, 3H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	20	**Пример 252**

Процедура 26: Пример 238 и пример 239:

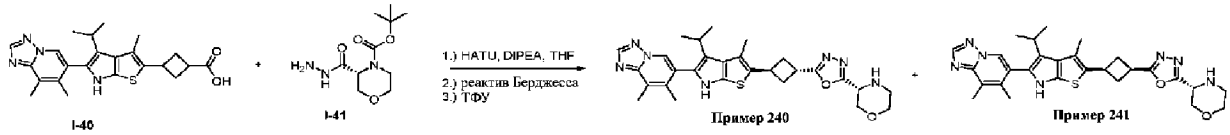


[0929] **(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутил)(пиперазин-1-ил) метанон (пример 238 и пример 240):** (3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) циклобутил) (пиперазин-1-ил) метанон (**пример 151**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли хиральной СФХ (колонка CCO-F2 с 25% сорастворителем MeOH) с получением двух изомеров, цис-/транс-стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0930] Изомер 1: **(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) циклобутил)(пиперазин-1-ил)метанон (пример 238):** ЭР/МС: 491,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 4,00 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,94–3,83 (м, 2H), 3,76–3,66 (м, 2H), 3,49 (дк, J = 9,3, 4,7 Гц, 1H), 3,31–3,22 (м, 4H), 3,02 (дк, J = 14,6, 7,3 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J = 13,0, 6,8, 3,4 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,57–2,44 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,34–1,21 (м, 6H).

[0931] Изомер 2: **(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) циклобутил)(пиперазин-1-ил)метанон (пример 239):** ЭР/МС: 491,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 3,97–3,72 (м, 5H), 3,42 (п, J = 9,0 Гц, 1H), 3,29–3,22 (м, 4H), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,70 (кд, J = 8,1, 2,5 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,45–2,33 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 1,32–1,17 (м, 6H).

Процедура 27: Пример 240 и пример 241:



[0932] **(R)-3-(5-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолин:** К раствору 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты **(I-40)**

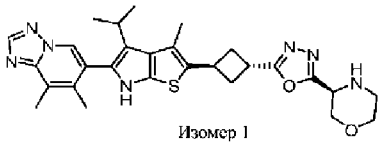
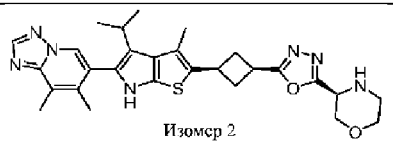
(75 мг, 0,177 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли трет-бутил (R)-3-(гидразинкарбонил)морфолин-4-карбоксилат **(I-41)** (56,6 мг, 0,231 ммоль), 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) (80,9 мг, 0,213 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли реагент Берджесса (127 мг, 0,532 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60 °C. Добавляли ТФУ (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 45 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил и воду. Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN * 0,1% ТФУ) с получением продуктов в виде двух разделяющихся транс- и цис-изомеров, стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0933] Изомер 1: **Пример 240**. ЭР/МС: 532,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 5,05 (дд, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,28 (п, J = 8,6 Гц, 1H), 4,18–4,00 (м, 2H), 3,99–3,76 (м, 2H), 3,65–3,54 (м, 1H), 3,53–3,40 (м, 1H), 3,04 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 2,92 (тт, J = 8,6, 4,0 Гц, 2H), 2,76 (к, J = 10,3, 9,7 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

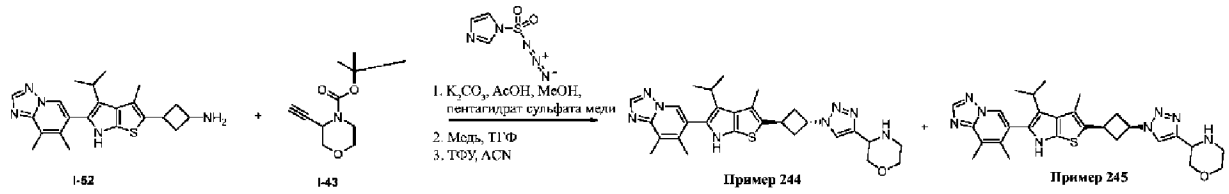
[0934] Изомер 2: **Пример 241**. ЭР/МС: 532,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,02 (дд, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 4,40 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,17–3,98 (м, 3H), 3,96–3,72 (м, 2H), 3,61–3,38 (м, 2H), 3,09–2,88 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,57 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,29 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[0935] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 27 и показаны ниже в таблице 12. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 27, причем они указаны в последнем столбце таблицы 12 — «Изменения в процедуре 27: Различные реагенты/исходные материалы». Специалисту в данной области будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 27 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 12

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 27: Различные реагенты / исходные материалы
242	 Изомер 1 произвольно назначенная стереохимия	532,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,04 (дд, J = 8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,16–4,01 (м, 2H), 4,00–3,79 (м, 2H), 3,63–3,39 (м, 2H), 3,04 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 2,98–2,87 (м, 2H), 2,76 (к, J = 10,2, 9,7 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,29 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,24–1,20 (м, 3H).	**I-42**
243	 Изомер 2 произвольно назначенная стереохимия	532,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 5,02 (дд, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,16–3,96 (м, 3H), 3,96–3,73 (м, 2H), 3,64–3,41 (м, 2H), 3,09–2,86 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,61–2,49 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 7,3 Гц, 3H).	**I-42**

Процедура 28: Пример 244 и пример 245:

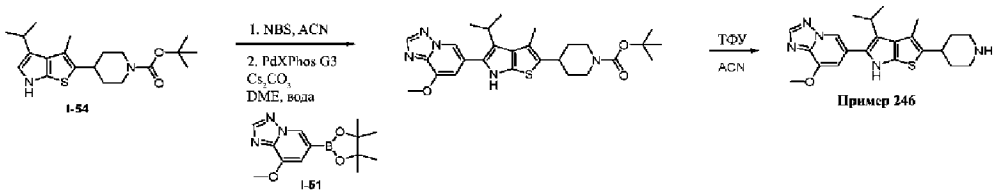


[0936] **3-(1-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)морфолин:** К раствору 3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)циклобутан-1-амин; трифторацетат **(I-52)** (65 мг, 0,165 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли карбонат калия (70 мг, 0,50 ммоль), 1H-имидазол-1-сульфонилазид; сульфат (68 мг, 0,25 ммоль), сульфат меди; пентагидрат (7 мг, 0,025 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,05 мл, 0,8 ммоль). К реакционной смеси добавляли ТГФ (1 мл), трет-бутил 3-этинилморфолин-4-карбоксилат **(I-43)** (53 мг, 0,25 ммоль) и медь (26,5 мг, 0,417 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в ACN (1 мл) и добавляли ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 35 °C в течение 1 часа. Добавляли воду (0,5 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN * 0,1% ТФУ) с получением продуктов в виде двух отделяемых транс-и цис- изомеров, стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0937] Изомер 1: **Пример 244**. ЭР/МС: 531,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 5,39 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 9,8, 3,7 Гц, 1H), 4,38–4,19 (м, 2H), 4,13 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 12,8, 9,9 Гц, 1H), 3,90 (дт, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 3,43 (дд, J = 6,8, 3,1 Гц, 2H), 3,21–2,96 (м, 3H), 2,88 (дт, J = 13,5, 7,7 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,30 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

[0938] Изомер 2: **Пример 245**. ЭР/МС: 531,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,17 (к, J = 8,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 9,9, 3,6 Гц, 1H), 4,25 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 12,8, 10,0 Гц, 1H), 3,89 (п, J = 6,3 Гц, 2H), 3,46–3,39 (м, 2H), 3,14 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 3,05 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,73 (к, J = 10,2 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,30 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

Процедура 29: Пример 246:



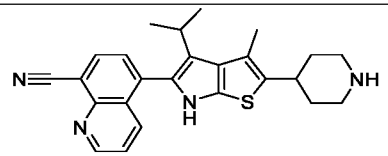
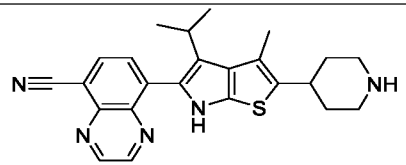
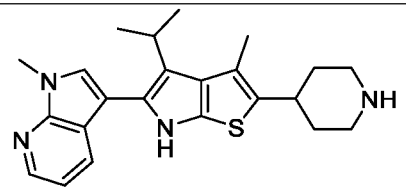
[0939] трет-бутил-4-(4-изопропил-5-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат: Раствор трет-бутил-4-(4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**I-54**) (75 мг, 0,207 ммоль) в ACN (4 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли *N*-бромсукцинимид (35 мг, 0,197 ммоль) (растворенный в 1 мл ACN). После завершения добавления, ЖХМС показала завершение реакции. Смесь быстро концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в DME (1 мл), и этот раствор добавляли к флакону для микроволновой обработки, содержащему 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (**I-51**) (114 мг, 0,414 ммоль), XPhos Pd G3 (26 мг, 0,031 ммоль) и карбонат цезия (202 мг, 0,621 ммоль). Добавляли воду (0,2 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и смесь нагревали при 120 °C в течение 15 минут в микроволновой печи. Неочищенную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc / гексаны). ЭР/МС: 510,2 ($M+H^+$).

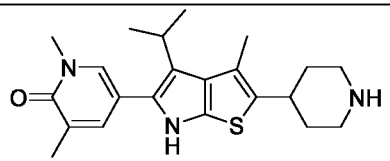
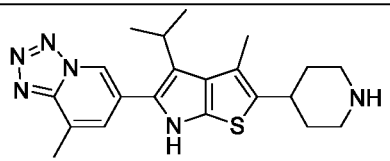
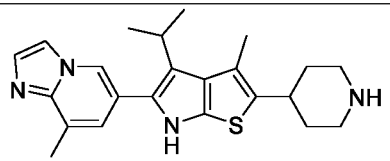
[0940] 4-изопропил-5-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метил-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 246): Во флакон с трет-бутил-4-(4-изопропил-5-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) пиперидин-1-карбоксилатом (60 мг, 0,118 ммоль) добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (0,5 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc, затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 246**. ЭР/МС: 410,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,41 (с, 1H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,57–3,48 (м, 2H), 3,48–3,35 (м, 2H), 3,27–3,12 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,20 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 1,90 (кд, J = 13,2, 3,9 Гц, 2H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

[0941] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 29 и показаны ниже в таблице 13. Для приготовления

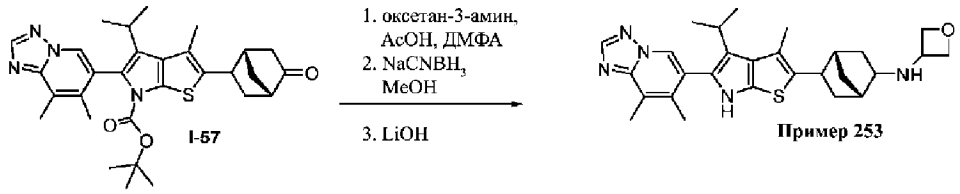
приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 29, причем они указаны в последнем столбце таблицы 13 — «Изменения в процедуре 29: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 29 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 13

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 29: Различные реагенты / исходные материалы
247		415,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (дд, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,35–8,27 (м, 2H), 7,73 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,58–3,38 (м, 3H), 3,28–3,17 (м, 2H), 3,04 (гепт, J = 7,1 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,28–2,15 (м, 2H), 1,92 (кд, J = 13,3, 4,0 Гц, 2H), 1,38–1,17 (м, 6H).	**I-45**
248		416,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,09–9,01 (м, 2H), 8,35 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,06–7,79 (м, 1H), 3,58–3,38 (м, 3H), 3,28–3,13 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,22 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 1,92 (кд, J = 13,3, 4,0 Гц, 2H), 1,39 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	**I-46**
249		393,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32 (дд, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,51–3,37 (м, 4H), 3,24–3,14 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,20 (д, J = 14,3 Гц, 3H), 1,89 (дд, J = 13,7, 9,9 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 29: Различные реагенты / исходные материалы
250		384,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54–7,45 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,50 (д, J = 13,2 Гц, 3H), 3,26–3,14 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,19 (с, 5H), 1,90 (ддд, J = 26,2, 12,9, 9,0 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 7,2 Гц, 6H).	1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он
251		395,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,87 (дд, J = 1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 3,43 (тт, J = 11,8, 3,6 Гц, 3H), 3,27–3,13 (м, 3H), 2,79 (т, J = 1,0 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,23–2,16 (м, 2H), 1,90 (ддд, J = 26,3, 13,8, 4,2 Гц, 3H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	**I-50**
252		393,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 2H), 8,29 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,49–3,38 (м, 4H), 3,22 (т, J = 12,6 Гц, 4H), 2,77–2,70 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,20 (д, J = 13,9 Гц, 3H), 1,98–1,86 (м, 4H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 5H).	**I-47**

Процедура 30: Пример 253

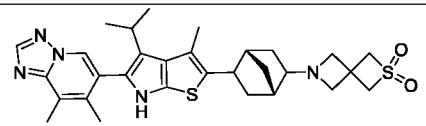
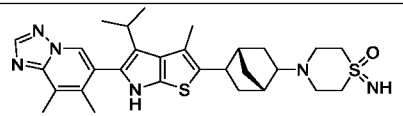


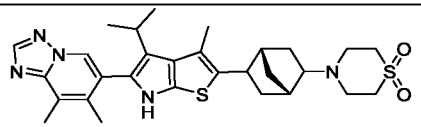
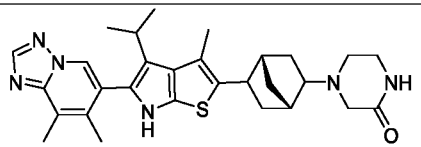
[0942] **N-((1S,4S)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)оксетан-3-амин (пример 253):** К раствору трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-((1S,4S)-5-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-57**) (100 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл), а затем смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в сухом MeOH (4 мл). Смесь охлаждали до –78 °C и добавляли цианоборгидрид натрия одной порцией (73 мг, 1,16 ммоль), перемешивали при этой температуре в течение 3 ч, а затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, органическую фазу промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в MeOH (1,5 мл) и добавляли гидроксид лития (20 мг, 8 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,2 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-воде, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 253** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 490,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 5,06–4,92 (м, 2H), 4,75 (дт, J = 8,1, 4,9 Гц, 2H), 4,55 (тт, J = 7,0, 5,4 Гц, 1H), 3,67–3,46 (м, 1H), 3,18–2,97 (м, 1H), 2,65 (с, 4H), 2,55–2,37 (м, 4H), 2,33–2,18 (м, 5H), 2,04 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 14,7, 4,9 Гц, 1H), 1,57 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,45–1,08 (м, 8H).

[0943] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 30 и показаны ниже в таблице 14. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 30, причем они указаны в последнем

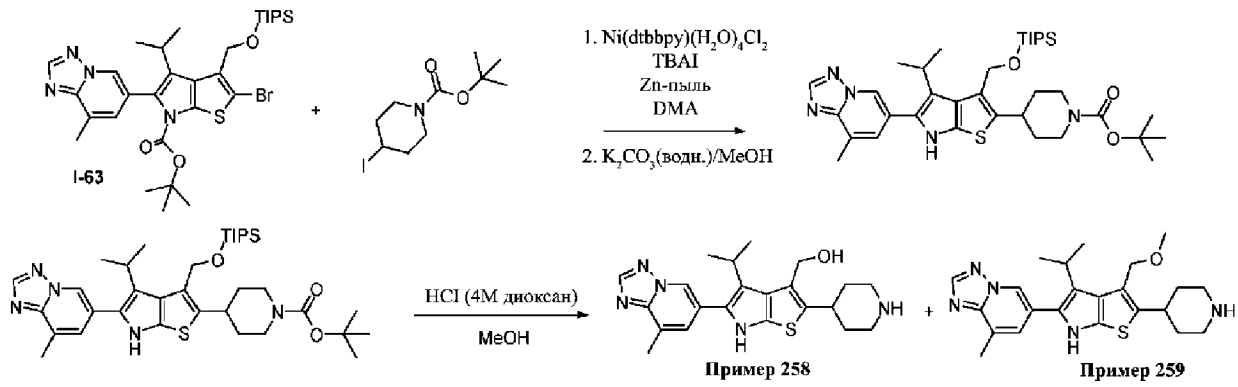
столбце таблицы 14 — «Изменения в процедуре 30: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 30 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 14

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 30: Различные реагенты / исходные материалы
254		564,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,53 (т, J = 7,5 Гц, 6H), 3,98–3,83 (м, 1H), 3,17 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,04 (г, J = 7,1 Гц, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,43 (д, J = 6,7 Гц, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,23–2,10 (м, 1H), 2,04 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 1,78 (ддд, J = 14,4, 11,5, 6,3 Гц, 1H), 1,58 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 1,50–1,06 (м, 7H), 0,93 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 0,69–0,42 (м, 1H).	2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид
255		551,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 3,87–3,65 (м, 5H), 3,58 (с, 2H), 3,30–3,22 (м, 2H), 3,05 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,69–2,54 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,42–2,34 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 1H), 2,00 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 1,33–1,26 (м, 6H), 1,23 (д, J = 7,2 Гц, 3H).	1-имино-1,4-тиазинан-1-оксид

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 30: Различные реагенты / исходные материалы
256		552,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 3,77 (с, 4Н), 3,66–3,46 (м, 5Н), 3,41 - 3,33(м, 1Н), 3,05 (гепт, J = 7,2 Гц, 1Н), 2,78 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,45 (с, 4Н), 2,38 - 2,19 (м, 5Н), 2,07 (д, J = 10,9 Гц, 1Н), 1,86–1,78 (м, 1Н), 1,61 (д, J = 10,8 Гц, 1Н), 1,50 (д, J = 13,1 Гц, 1Н), 1,36–1,16 (м, 6Н).	1,4-тиазинан 1,1-диоксид
257		517,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 4,12–3,89 (м, 2Н), 3,79–3,55 (м, 5Н), 3,42–3,34 (м, 1Н), 3,05 (гепт, J = 6,9 Гц, 1Н), 2,89 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,51–2,41 (м, 4Н), 2,39–2,21 (м, 5Н), 2,09 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 1,89 (дт, J = 14,5, 4,8 Гц, 1Н), 1,66–1,49 (м, 2Н), 1,35–1,14 (м, 6Н).	пиперазин-2-он

Процедура 31, примеры 258 и 259:



[0944] трет-бутил-4-(4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-63)** (170 мг, 0,257 ммоль), трет-бутил 4-йодопиперидин-1-карбоксилат (95,9 мг, 0,308 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (23,7 мг, 0,064 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (7,3 мг, 0,015 ммоль) и цинковую пыль (83,5 мг, 1,28 ммоль). Добавляли сухой ДМА (3 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (1 мл) и добавляли карбонат калия (насыщ. водн., 0,25 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и водой (6 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЭР/МС: 766,9 ($M+H^+$).

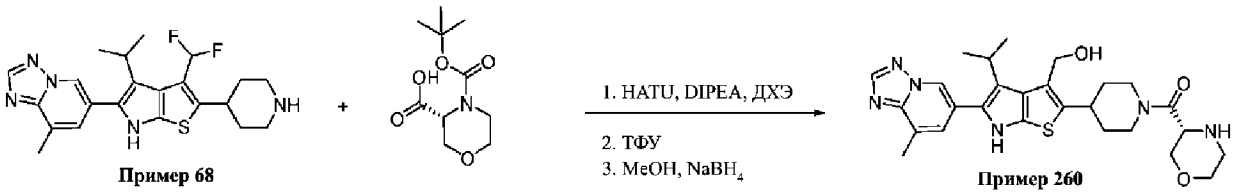
[0945] (4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-3-ил)метанол (пример 258) и 4-изопропил-3-(метоксиметил)-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 259): Во флакон с трет-бутил-4-(4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-(((триизопропилсилил) окси)метил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (87 мг, 0,131 ммоль) добавляли метанол (0,25 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 0,41 мл, 1,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Летучие вещества

выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (2 мл), воде (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и неочищенный материал фильтровали через фильтр Acrodisc и очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанных в заголовке соединений по **примеру 258** и **примеру 259** в виде трифторацетатной соли.

[0946] **Пример 258:** ЭР/МС: 410,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,40 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,49 (т, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,52 (т, 3H), 3,35 (п, 1H), 3,13 (д, 2H), 2,65 (т, 3H), 1,35 (д, 6H).

[0947] **Пример 259:** ЭР/МС: 424,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 9,44 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,50 (к, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,54–3,46 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,31 (п, 1H), 3,13 (д, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,19–2,10 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

Процедура 32, пример 260:



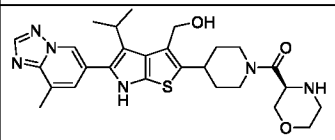
Пример 68 Пример 260

[0948] **(R)-(4-(3-(гидроксиметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пиперидин-1-ил)(морфолин-3-ил)метанон (пример 260):** Во флакон с 3-(дифторметил)-4-изопропил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-6H-тиено[2,3-b]пирролом (соль HCl) (**пример 68**) (15 мг, 0,032 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли ((R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновую кислоту (9,7 мг, 0,042 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (12 мг, 0,32 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. К смеси добавляли ТФУ (0,25 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенная смесь концентрировали при пониженном давлении и метаноле (1 мл) и $NaBH_4$ (5 мг, 0,13 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили водой. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл) и воду (0,15 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-воде, колонка: Gemini

5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 260** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 523,1 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (дд, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 4,72 (дд, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,28 (дд, 1H), 4,06 (т, 2H), 3,88–3,75 (м, 1H), 3,75–3,63 (м, 1H), 3,61–3,47 (м, 1H), 3,43–3,35 (м, 3H), 2,90 (т, 1H), 2,68 (д, 3H), 2,18 (дд, 2H), 1,81–1,55 (м, 2H), 1,41 (д, 6H).

[0949] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 32 и показаны ниже в таблице 15. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 32, причем они указаны в последнем столбце таблицы 15 — «Изменения в процедуре 32: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 32 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 15

Пример	**Структура**	**ЭР/МС м/з**	**^{1}H-ЯМР**	**Изменения в процедуре 32: Различные реагенты / исходные материалы**
261		523,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68–8,53 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 4,76–4,59 (м, 2H), 4,28 (дд, 1H), 4,06 (т, 2H), 3,90–3,76 (м, 1H), 3,76–3,59 (м, 1H), 3,59–3,48 (м, 1H), 3,42–3,35 (м, 2H), 2,90 (т, 1H), 2,68 (т, 3H), 2,18 (дд, 2H), 1,83–1,53 (м, 2H), 1,41 (д, 6H).	(S)-4-(трет-бутоксикарбонил) морфолин-3-карбоновая кислота

Процедура 33: Пример 262 и пример 263:

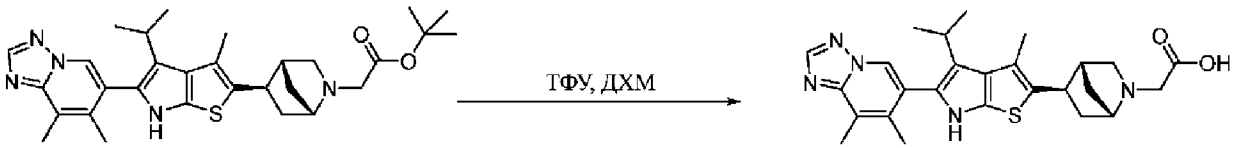
Пример 161 | Изомер 1 Пример 262 | Изомер 2 Пример 263

[0950] **2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)азепан-1-ил)ацетамид (пример 262 и пример 263):** 2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) азепан-1-ил)ацетамид (**пример 161**) в виде смеси 2 стереоизомеров с помощью хиральной СФХ (колонка IA 4,6 x 100 мм с 40% MeOH-DEA сорастворитель) с получением двух энантиомеров, для которых стереохимия была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0951] Изомер 1: **2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)азепан-1-ил)ацетамид (пример 262):** ЭР/МС: 465,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,43–3,37 (м, 1H), 3,31–3,24 (м, 3H), 2,99–2,85 (м, 5H), 2,68 (д, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,17–2,04 (м, 1H), 2,03–1,90 (м, 1H), 1,90–1,77 (м, 2H), 1,40 (д, 6H).

[0952] Изомер 2: **2-(4-(4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)азепан-1-ил)ацетамид (пример 263):** ЭР/МС: 465,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,44–3,36 (м, 1H), 3,31–3,23 (м, 3H), 3,13–3,00 (м, 5H), 2,68 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,22–2,08 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 1H), 1,96–1,76 (м, 2H), 1,40 (д, 6H).

Процедура 34, пример 264:

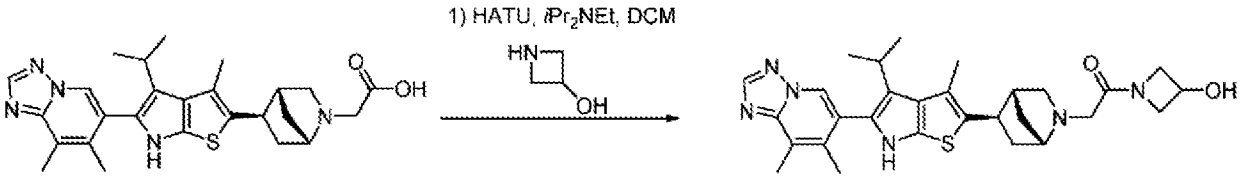


Пример 179 | Пример 264

[0953] **2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота (пример 264):** Во флакон с трет-бутил-2-((1S, 4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-

b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетатом (**пример 179**) (25,5 мг, 0,048 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл) и воду (0,15 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 264**. ЭР/МС: 478,2 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 4,37–4,09 (м, 3Н), 3,76 (д, 1Н), 3,59 (д, 1Н), 3,22 (д, 1Н), 3,06 (п, 1Н), 2,79 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,15 (д, 1Н), 2,09–1,94 (м, 1Н), 1,36–1,15 (м, 7Н).

Процедура 35, пример 265:

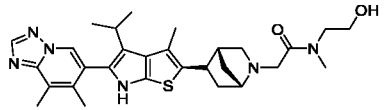
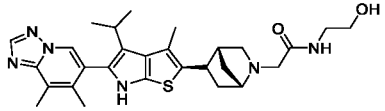
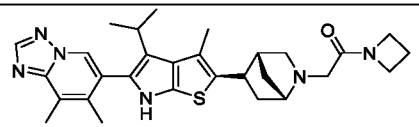


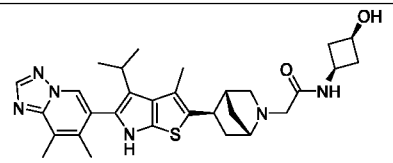
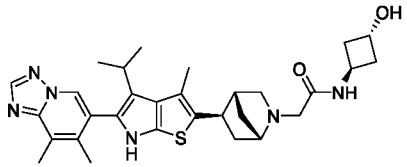
Пример 264 Пример 265

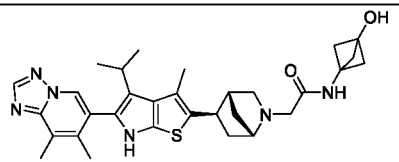
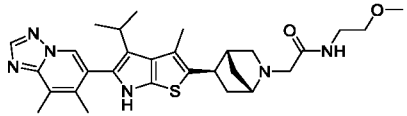
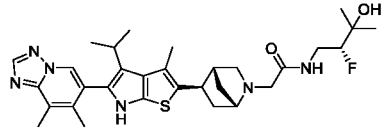
[0954] 2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6Н-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этан-1-он (пример 265): К раствору 2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6Н-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) уксусной кислоты (**пример 264**) (13 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли гидрохлорид азетидин-3-ола (5,7 мг, 0,052 ммоль), HATU (20 мг, 0,052 ммоль) и *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,019 мл, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл) и воду (0,15 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% воде ТФУ, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 265** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 533,3 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 4,73–4,65 (м, 1Н), 4,50–4,38 (м, 1Н), 4,31 (дд, 1Н), 4,17 (с, 1Н), 4,12 (д, 1Н), 4,04 (д, 1Н), 3,88 (д, 1Н), 3,82–3,69 (м, 1Н), 3,55 (т, 1Н), 3,21–3,11 (м, 1Н), 3,06 (п, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (д, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,15 (д, 1Н), 2,08–1,94 (м, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).

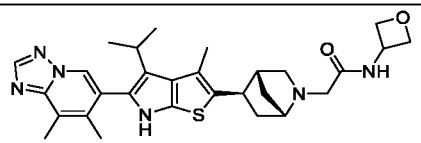
[0955] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 35 и показаны ниже в таблице 16. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 35, причем они указаны в последнем столбце таблицы 16 — «Изменения в процедуре 35: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 35 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 16

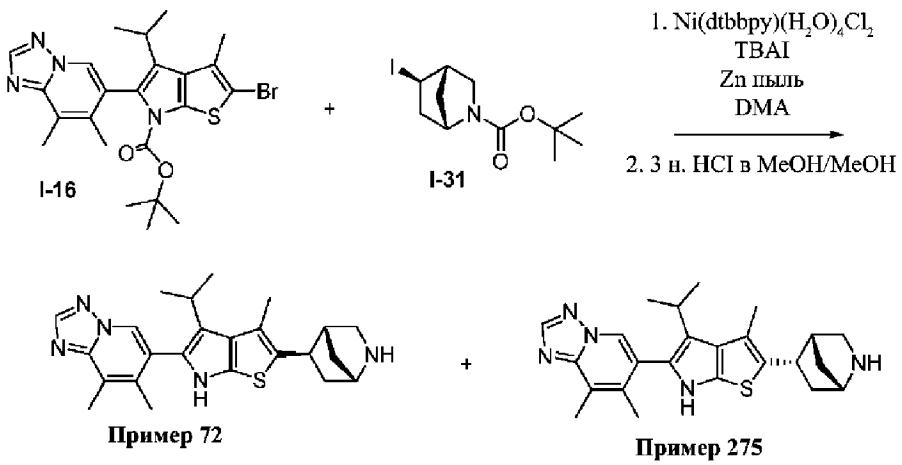
Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 35: Различные реагенты / исходные материалы
266		535,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 4,57–4,42 (м, 1Н), 4,31 (дд, 1Н), 4,15 (д, 1Н), 3,81–3,69 (м, 2Н), 3,63–3,53 (м, 1Н), 3,52–3,42 (м, 1Н), 3,26–3,13 (м, 1Н), 3,11–2,99 (м, 3Н), 2,77 (д, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,12 (д, 1Н), 2,07–1,97 (м, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).	2-(метиламино)этанол
267		521,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,76 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 4,32–3,93 (м, 3Н), 3,73 (д, 1Н), 3,67 (т, 2Н), 3,55 (т, 1Н), 3,42 (т, 2Н), 3,22–3,12 (м, 1Н), 3,07 (тд, 1Н), 2,78 (д, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (д, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,11 (д, 1Н), 2,07–1,95 (м, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).	2-Аминоэтанол
268		517,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 4,37 (д, 1Н), 4,25 (д, 1Н), 4,19–4,08 (м, 2Н), 3,85–3,69 (м, 1Н), 3,67–3,52 (м, 1Н), 3,23–3,18 (м, 1Н), 3,15 (с, 1Н), 3,08 (д, 1Н), 3,04 (с, 4Н), 2,86–2,71 (м,	азетидин гидрохлорид

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 35: Различные реагенты / исходные материалы
			1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (т, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 1H), 2,08–1,92 (м, 2H), 1,26 (дд, 6H).	
269		547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,07–3,95 (м, 2H), 3,95–3,84 (м, 1H), 3,75 (дд, 1H), 3,66–3,52 (м, 1H), 3,16 (д, 1H), 3,06 (п, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,72 (д, 3H), 2,48 (д, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,10 (д, 1H), 2,02 (д, 1H), 1,88 (с, 2H), 1,26 (дд, 6H).	цис-3-аминобутанол гидрохлорид
270		547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,51–4,35 (м, 2H), 4,21 (д, 1H), 4,07–3,88 (м, 1H), 3,83–3,68 (м, 1H), 3,65–3,52 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,19–3,11 (м, 1H), 3,11–2,98 (м, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 (д, 3H), 2,33 (д, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,15–1,95 (м, 3H), 1,26 (дд, 6H).	транс-3-аминоциклобутанол гидрохлорид

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 35: Различные реагенты / исходные материалы
271		559,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 4,20 (д, 1Н), 4,11–3,93 (м, 2Н), 3,71 (д, 1Н), 3,63–3,45 (м, 1Н), 3,16 (д, 2Н), 3,06 (п, 1Н), 2,77 (д, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,21 (с, 6Н), 2,06 (д, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).	3-аминобицикло[1.1.1] пентан-1-ол
272		535,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,75 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 4,22 (д, 1Н), 4,14–3,99 (м, 1Н), 3,75 (дд, 1Н), 3,59–3,43 (м, 2Н), 3,41–3,35 (м, 4Н), 3,20–3,13 (м, 1Н), 3,13–2,99 (м, 1Н), 2,78 (д, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (д, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,15–1,95 (м, 2Н), 1,26 (дд, 6Н).	2-Метоксиэтиламин
273		581,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 4,24 (д, 1Н), 4,07 (д, 1Н), 3,77 (дд, 1Н), 3,56 (к, 2Н), 3,50 (д, 1Н), 3,22–3,14 (м, 1Н), 3,12–3,01 (м, 1Н), 2,80 (с, 1Н), 2,76 (т, 2Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (д, 3Н), 2,26 (с, 4Н), 2,12 (д, 1Н), 2,02 (д, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).	(3R)-4-Амино-3-фтор-2-метилбутан-2-ол

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 35: Различные реагенты / исходные материалы
274		533,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 5,03 (п, 1Н), 4,96–4,91 (м, 1Н), 4,60 (к, 2Н), 4,23 (д, 1Н), 4,13–4,02 (м, 1Н), 3,75 (дд, 1Н), 3,66–3,52 (м, 1Н), 3,50 (дд, 1Н), 3,22–3,13 (м, 1Н), 3,06 (дк, 1Н), 2,78 (д, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,48 (д, 3Н), 2,26 (с, 4Н), 2,12 (д, 1Н), 2,00 (дд, 1Н), 1,26 (дд, 6Н).	оксетан-3-амин

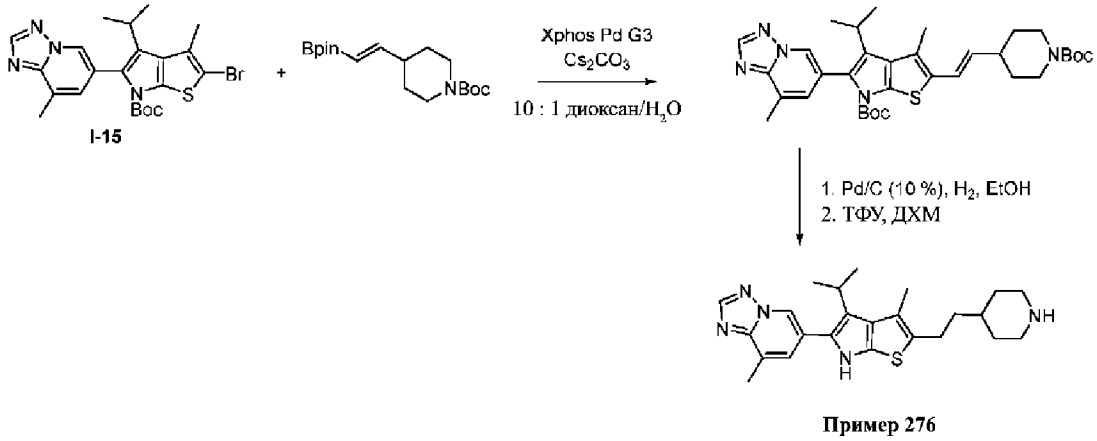
Процедура 36, пример 275:



[0956] 2-((1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 275): В высушенную круглодонную колбу добавляли трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат **(I-16)** (5 г, 9,9 ммоль), трет-бутил (1S,4S,5R)-5-йод-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (**I-31**) (4,5 г, 13,9 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (3,7 г, 9,9 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (280 мг, 0,60 ммоль) и цинковую пыль (3,2 г, 49,7 ммоль). Добавляли сухой ДМА (33 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого реакционную смесь фильтровали и разбавляли EtOAc, водой и 5% LiCl (водн.). Слои разделяли и органический слой промывали водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Наблюдалось, что сухой остаток продукта составлял > 20 : 1, что способствует образованию экзо-изомеров. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). Очищенный материал растворяли в MeOH (3,7 мл) и HCl (3M метанольный раствор, 19 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи. Смесь концентрировали почти досуха. К смеси добавляли ACN (33 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем фильтровали. Собранный остаток идентифицировали как **пример 72** (основной продукт; экзо-изомер); маточный раствор содержал смесь **примера 72** и **примера 275** (второстепенный продукт; эндо-изомер), который очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-вода, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением **примера 275** в виде соли ТФУ. ЭР/МС: 420,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,79 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,99–3,85 (м, 1H), 3,47–3,36 (м, 1H), 3,07 (д, 2H), 2,99 (с, 1H),

2,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,48–2,40 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (д, 1H), 1,95 (д, 1H), 1,86 (ддд, 1H), 1,27 (дд, 6H).

Процедура 37, пример 276:



Пример 276

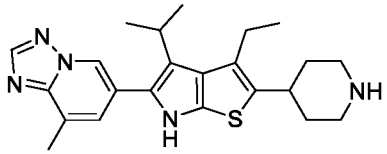
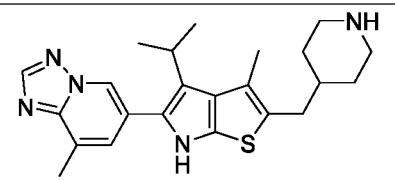
[0957] трет-бутил 2-[(Z)-2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)винил]-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат: К трет-бутил 2-бром-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пирроле-6-карбоксилату (**I-15**) (200 мг, 0,41 ммоль) в смеси 10 : 1 диоксана : воды (5 мл) добавляли трет-бутил-4-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) винил]пиперидин-1-карбоксилат (165 мг, 0,49 ммоль), XPhos Pd G3 (30,7 мг, 0,041 ммоль) и карбонат цезия (399 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. К реакционной смеси добавляли сульфат натрия и смесь фильтровали через целит, промывали ДХМ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc в гексане) с получением продукта. ЭР/МС: 620,4 ($M+H^+$).

[0958] 2-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 276): Во флакон с трет-бутил-2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил) винил]-4-изопропил-3-метил-5-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилатом (80 мг, 0,129 ммоль) добавляли EtOH (4 мл) и каталитическое количество палладия на угле (10% масс.) и полученную смесь перемешивали в течение двух дней в атмосфере водорода. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную смесь дегазировали аргоном, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный остаток добавляли во флакон с ацетонитрилом и трифторуксусной

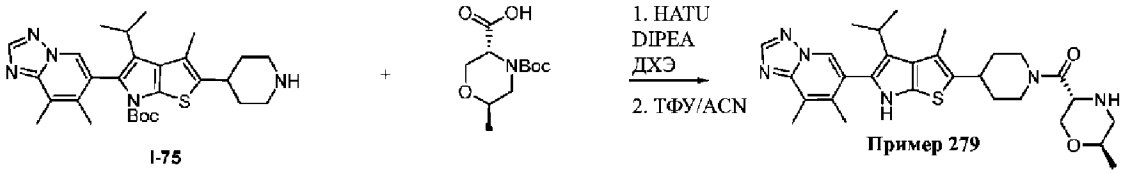
кислотой (смесь 1 : 1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-вода, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по примеру 276 в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 422,4 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 3,32–3,26 (м, 2H), 3,03–2,95 (м, 2H), 2,86 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,05 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 1,68 (к, J = 7,0 Гц, 4H), 1,46 (с, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

[0959] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 37 и показаны ниже в таблице 17. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 37, причем они указаны в последнем столбце таблицы 17 — «Изменения в процедуре 37: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 37 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 17

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 37: Различные реагенты / исходные материалы
277		408,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,55–3,49 (м, 2H), 3,44–3,36 (м, 2H), 3,27–3,18 (м, 2H), 2,94 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,19 (д, J = 15,5 Гц, 2H), 1,95 (тд, J = 13,2, 12,8, 3,9 Гц, 2H), 1,36 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).	**I-73**; трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
278		408,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 3,42 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 3,28 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,03–2,95 (м, 2H), 2,81 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,04 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,96 (с, 1H), 1,55–1,44 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).	трет-бутил-4-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен]пиперидин-1-карбоксилат

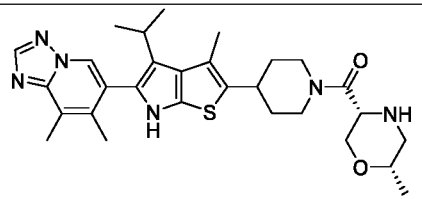
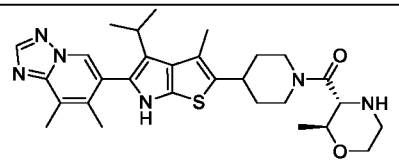
Процедура 38, пример 279:

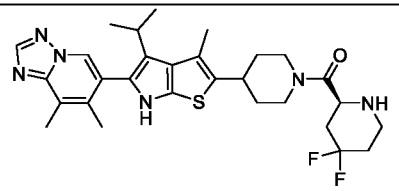
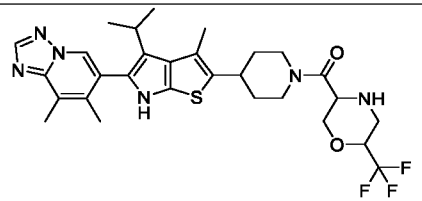


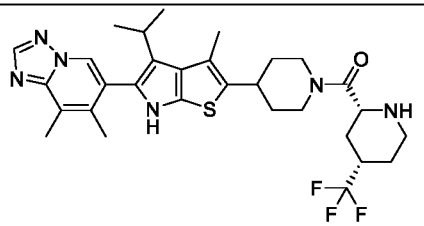
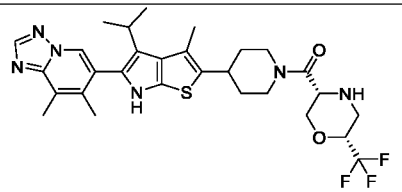
[0960] **[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]-[(3R,6R)-6-метилморфолин-3-ил]метанон (пример XX):** В мензурку с трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(4-пиперидил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилатом (**I-75**) (50 мг, 0,099 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли (3R,6R)-4-трет-бутоксикарбонил-6-метил-морфолин-3-карбоновую кислоту (29,0 мг, 0,12 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (27,8 мг, 0,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,05 мл, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Неочищенную смесь добавляли во флакон с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (смесь 1 : 1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-вода, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 279** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 535,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,64 (т, J = 16,6 Гц, 2H), 4,29 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,05 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,64 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 3,40 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 3,23 (дд, J = 12,6, 2,9 Гц, 1H), 3,07 (г, J = 7,2 Гц, 1H), 2,91 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,06 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 1,67 (с, 2H), 1,26 (дт, J = 20,3, 7,2 Гц, 10H).

[0961] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 38 и показаны ниже в таблице 18. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 38, причем они указаны в последнем столбце таблицы 18 — «Изменения в процедуре 38: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 38 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

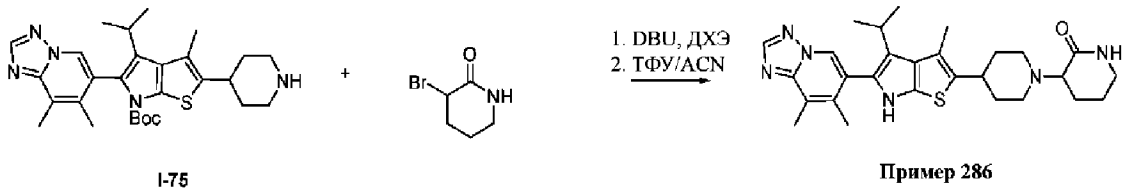
Таблица 18

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 38: Различные реагенты / исходные материалы
280		535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,70–4,64 (м, 1H), 4,64–4,55 (м, 1H), 4,35–4,24 (м, 1H), 4,04 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,79–3,60 (м, 2H), 3,46–3,36 (м, 3H), 3,13–2,84 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,19–2,01 (м, 3H), 1,68–1,53 (м, 2H), 1,33–1,20 (м, 9H).	(3R,6S)-4-трет-бутоксикарбонил-6-метил-морфолин-3-карбоновая кислота
281		535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,35–4,24 (м, 1H), 4,15–4,07 (м, 1H), 3,97–3,74 (м, 2H), 3,40 (ддд, J = 12,4, 10,0, 3,2 Гц, 3H), 3,05 (г, J = 7,1 Гц, 1H), 2,99–2,86 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (к, J = 13,8, 12,3 Гц, 2H), 1,82–1,55 (м, 2H), 1,39 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 5H), 1,23 (д, J = 7,1 Гц, 3H).	(3R,6R)-4-трет-бутоксикарбонил-6-метил-морфолин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 38: Различные реагенты / исходные материалы
282		555,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 4,80–4,61 (м, 2Н), 3,87 (д, J = 13,6 Гц, 1Н), 3,67–3,58 (м, 1Н), 3,40 (дд, J = 11,0, 6,7 Гц, 2Н), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,92 (дт, J = 13,6, 9,3 Гц, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,46–2,31 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 2,18–2,03 (м, 2Н), 1,81–1,55 (м, 2Н), 1,27 (дд, J = 27,3, 7,3 Гц, 6Н).	(2S)-1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновая кислота
283		589,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 4,66 (д, J = 13,4 Гц, 1Н), 4,50 (ддд, J = 12,9, 9,3, 4,7 Гц, 2Н), 4,05 (д, J = 13,6 Гц, 1Н), 3,96–3,74 (м, 2Н), 3,66 (дт, J = 12,7, 3,1 Гц, 1Н), 3,41 (т, J = 12,1 Гц, 3Н), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,97–2,86 (м, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,18–2,01 (м, 3Н), 1,76–1,54 (м, 3Н), 1,26 (дд, J = 28,3, 7,2 Гц, 6Н).	6-(трифторметил) морфолин-3-карбоновая кислота

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 38: Различные реагенты / исходные материалы
284		587,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 4,67 (д, J = 13,3 Гц, 1Н), 4,57–4,45 (м, 1Н), 4,01 (т, J = 13,2 Гц, 1Н), 3,60 (д, J = 12,9 Гц, 1Н), 3,41 (т, J = 12,1 Гц, 2Н), 3,17 (тд, J = 13,2, 3,3 Гц, 1Н), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,98–2,80 (м, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,37 (д, J = 13,8 Гц, 1Н), 2,29 (с, 3Н), 2,19 (д, J = 14,5 Гц, 1Н), 2,08 (т, J = 15,6 Гц, 2Н), 1,91–1,79 (м, 1Н), 1,79–1,55 (м, 3Н), 1,27 (дд, J = 27,7, 7,1 Гц, 6Н).	(2R,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-(трифторметил) пиперидин-2-карбоновая кислота
285		589,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 4,83–4,63 (м, 2Н), 4,53–4,34 (м, 2Н), 4,29–4,18 (м, 1Н), 4,07 (дд, J = 12,8, 10,6 Гц, 1Н), 3,89 (д, J = 13,1 Гц, 1Н), 3,50 (дд, J = 12,8, 3,6 Гц, 1Н), 3,41 (д, J = 16,3 Гц, 3Н), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,93 (т, J = 12,4 Гц, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 2,07 (д, J = 13,9 Гц, 2Н), 1,74–1,59 (м, 2Н), 1,26 (дд, J = 27,6, 7,1 Гц, 6Н).	(3R,6R)-4-трет-бутоксикарбонил-6-(трифторметил) морфолин-3-карбоновая кислота

Процедура 39, пример 286:

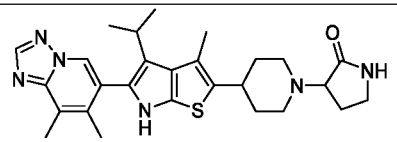
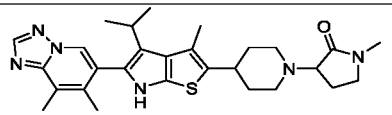
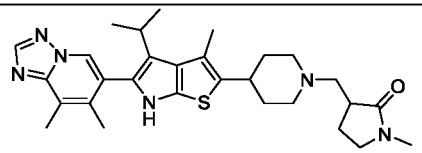


I-75 Пример 286

[0962] **3-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]пиперидин-2-он (пример (286):** К раствору трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(4-пиперидил)тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (**I-75**) (20 мг, 0,0386 ммоль) в ACN (6 мл) добавляли 3-бромпиперидин-2-он (22,2 мг, 0,13 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,023 мл, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. Неочищенную смесь добавляли во флакон с ацетонитрилом и трифторуксусной кислотой (смесь 1 : 1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл), воде (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) и неочищенный материал очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-вода, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 ангстрем, 250 × 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения по **примеру 286** в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 505,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 4,18 (дд, J = 11,9, 5,7 Гц, 1H), 3,58–3,34 (м, 7H), 3,23 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,06 (гепт, J = 7,2 Гц, 1H), 2,67 (д, J = 7,7 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,40 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27–2,22 (м, 2H), 2,12–1,94 (м, 3H), 1,30 (ддт, J = 26,3, 20,7, 6,4 Гц, 7H).

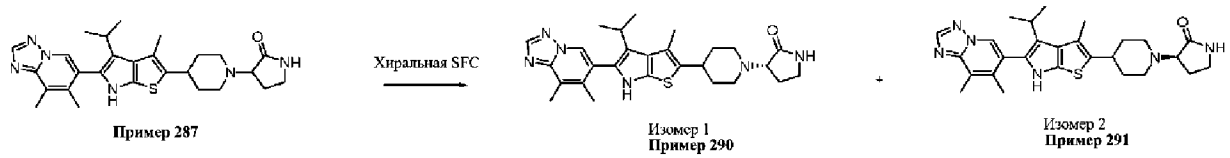
[0963] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 39 и показаны ниже в таблице 19. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 39, причем они указаны в последнем столбце таблицы 19 — «Изменения в процедуре 39: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 39 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 19

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 39: Различные реагенты / исходные материалы
287		491,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,30 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,61–3,40 (м, 5H), 3,07 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 5H), 2,48 (с, 4H), 2,29 (д, J = 10,7 Гц, 5H), 2,07 (дд, J = 25,4, 12,5 Гц, 2H), 1,40–1,16 (м, 7H).	3-бромпирролидин-2-он
288		505,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,32 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,60–3,41 (м, 5H), 3,37 (с, 2H), 3,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,54 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 10,7 Гц, 5H), 2,15–1,96 (м, 2H), 1,26 (дд, J = 28,3, 7,2 Гц, 6H).	3-бром-1-метилпирролидин-2-он
289		519,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 3,87 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,72 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,57–3,40 (м, 6H), 3,08 (тд, J = 15,9, 14,1, 8,1 Гц, 3H), 2,91 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (с, 2H), 2,27 (с, 4H), 2,00 (дд, J =	3-(бромметил)-1-метилпирролидин-2-он

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 39: Различные реагенты / исходные материалы
			25,7, 12,9 Гц, 3H), 1,95–1,86 (м, 2H), 1,80 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 1,69 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 1,35–1,18 (м, 6H).	

Процедура 40, пример 290 и пример 291:



Пример 287 | Изомер 1 Пример 290 | Изомер 2 Пример 291

[0964] **3-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]пирролидин-2-он (пример 290 и пример 291):** 3-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]пирролидин-2-он (**пример 287**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка AD-H с 45% растворителем EtOH–NH_3) с получением двух энантиомеров, для которых абсолютная стереохимия была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0965] Изомер 1: **3-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]пирролидин-2-он (пример 290):** ЭР/МС: 491,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,30 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,59–3,39 (м, 5H), 3,07 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,43 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,27 (с, 4H), 2,13–1,99 (м, 2H), 1,26 (дд, J = 29,3, 7,4 Гц, 6H).

[0966] Изомер 2: **3-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]пирролидин-2-он (пример 291):** ЭР/МС: 491,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,30 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,48 (дк, J = 28,5, 8,7, 8,2 Гц, 5H), 3,07 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,58 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 2,48 (с, 4H), 2,27 (с, 4H), 2,14–1,99 (м, 2H), 1,26 (дд, J = 28,8, 7,1 Гц, 6H).

Процедура 41, пример 292 и пример 293:

Пример 144 | Изомер 1 Пример 292 | Изомер 2 Пример 293

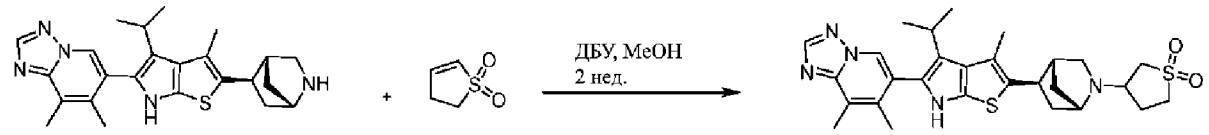
[0967] **9-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан (пример 292 и пример 293):** 9-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-

метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан (**пример 144**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (AD-H4,6 X 100 мм; EtOH–NH_3 (30%)) с получением двух диастереомеров, стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0968] Изомер 1: **9-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан (пример 292):** ЭР/МС: 478,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 4,00–3,91 (м, 2H), 3,24–3,17 (м, 2H), 3,15–2,99 (м, 4H), 2,67–2,63 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,24–2,15 (м, 2H), 1,86–1,73 (м, 4H), 1,56 (тд, J = 13,4, 6,2 Гц, 2H), 1,35–1,18 (м, 6H).

[0969] Изомер 2: **9-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-1-окса-4-азаспиро[5.5]ундекан (пример 293):** ЭР/МС: 478,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 3,97 (дд, J = 6,2, 4,1 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,27–2,94 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (с, 5H), 2,05 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,72 (тд, J = 13,3, 3,7 Гц, 2H), 1,65–1,50 (м, 2H), 1,34–1,18 (м, 6H).

Процедура 42, пример 294:

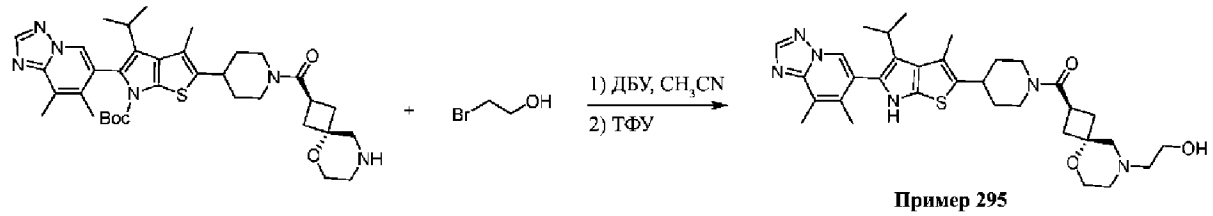


Пример 72 **Пример 294**

[0970] **3-[(1S,4R)-5-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]тиолан 1,1-диоксид (пример 294)**: Смесь по **примеру 72** (соль HCl) (26,0 мг, 0,057 ммоль), DBU (34 мкл, 0,23 ммоль), 2,3-дигидротиофеновый 1,1-диоксид (13,5 мг, 0,114 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при 90 °C в течение двух недель. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в ацетонитрил / воде / трифторуксусной кислоте (2 мл; соотношение 5 / 1 / 0,2) и неочищенный материал фильтровали через фильтр Acrodisc, затем очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК воды) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 538,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,49–3,40 (м, 7H), 3,04 (дп, J = 15,7, 7,6 Гц,

1H), 2,83 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,49 (с, 4H), 2,34 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,86–1,59 (м, 2H), 1,36–1,18 (м, 6H).

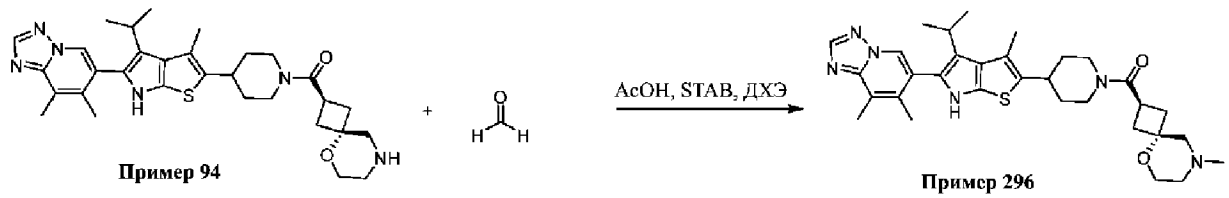
Процедура 43, пример 295:



Пример 295

[0971] [4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]-[8-(2-гидроксиэтил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]метанон (пример 295): Раствор трет-бутил 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-[1-(5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-4-пиперидил]тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилата (соль HCl) (полученный аналогично примеру 94 с помощью **I-75** в качестве исходного материала) (25 мг, 0,036 ммоль), 2-бромэтанола (30,5 мкл, 0,043 ммоль) и DBU (21,4 мкл, 0,14 ммоль) в CH_3CN (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1 недели. После того как ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ТФУ (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл) и воду (0,15 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 605,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,66 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,09–3,77 (м, 6H), 3,73–3,13 (м, 7H), 3,05 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 2,83 (дд, J = 14,0, 11,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 4H), 2,46 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,58 (дк, J = 12,3, 6,5 Гц, 2H), 1,40–1,09 (м, 6H).

Процедура 44, пример 296:



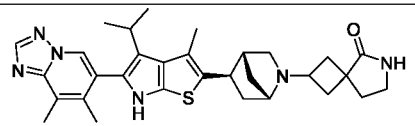
Пример 94 **Пример 296**

[0972] [4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]-(8-метил-5-окса-8-

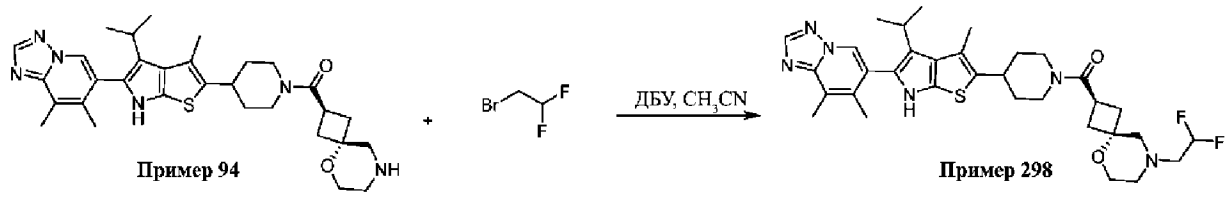
азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метанон (пример 296): В мензурку с[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]-(5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) метанон (**пример 94**) (20 мг, 0,036 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли формальдегид (3,2 мг, 0,11 ммоль) и уксусную кислоту (1 капля). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (23 мг, 0,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли 0,1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 575,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,66 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 3,79 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,44–3,36 (м, 1H), 3,28–3,01 (м, 6H), 2,97 (с, 3H), 2,83 (дд, J = 13,9, 11,3 Гц, 1H), 2,64 (с, 4H), 2,46 (с, 4H), 2,37 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,03 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 1,56 (кд, J = 15,2, 6,6 Гц, 2H), 1,36–1,20 (м, 6H).

[0973] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 44 и показаны ниже в таблице 20. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 44, причем они указаны в последнем столбце таблицы 20 — «Изменения в процедуре 44: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 44 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 20

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 44: Различные реагенты / исходные материалы
297		543,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,86 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,68–3,54 (м, 2H), 3,40 (дд, J = 8,3, 5,3 Гц, 2H), 3,12–2,95 (м, 2H), 2,80 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,62–2,45 (м, 7H), 2,38 (дт, J = 13,8, 6,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 4H), 2,14–1,89 (м, 3H), 1,34–1,18 (м, 6H).	6-азаспиро[3.4]октан-2,5-диона; Пример 72; ДИПЭА

Процедура 45, пример 298:



Пример 94 Пример 298

[0974] [8-(2,2-дифторэтил)-5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]метанон (пример 298): Раствор[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]-1-пиперидил]-(5-окса-8-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) метанона (**пример 94**) (соль ТФУ) (15 мг, 0,022 ммоль), 2-бром-1,1-дифторэтан (2,5 мкл, 0,029 ммоль) и DBU (13,3 мкл, 0,089 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл), воду (0,15 мл) и ТФУ (0,1 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 624,3 (M^+). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 4,66 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 4,16–3,84 (м, 5H), 3,64 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,51–3,40 (м, 2H), 3,33–3,17 (м, 2H), 3,05 (гепт, J = 7,1 Гц, 1H), 2,83 (дд, J = 14,0, 11,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,59–2,37 (м, 7H), 2,29 (с, 3H), 2,01 (к, J = 14,7 Гц, 2H), 1,80 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 1,69 (п, J = 5,3 Гц, 1H), 1,64–1,50 (м, 2H), 1,35–1,09 (м, 6H).

Процедура 46, пример 299:

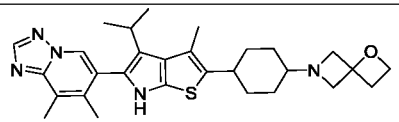
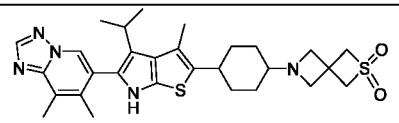
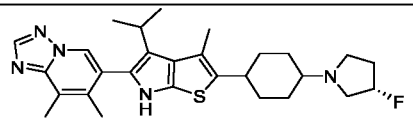
I-78 Пример 299

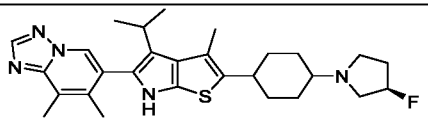
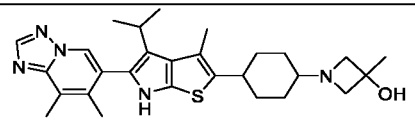
[0975] 2-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (пример 299): В мензурку с 4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексаноном (**I-78**) (47 мг, 0,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (42 мг, 0,34 ммоль) и уксусную кислоту (1 капля). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (71 мг, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. К смеси добавляли

0,1 мл ТФУ и затем добавляли DCE при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ЭР/МС: 531,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 4,27 (д, J = 11,5 Гц, 3H), 3,69–3,49 (м, 1H), 3,44–3,33 (м, 3H), 3,29–3,14 (м, 1H), 3,06 (дтд, J = 14,4, 7,4, 4,7 Гц, 1H), 2,64 (с, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 2,10–1,86 (м, 5H), 1,84–1,37 (м, 3H), 1,35–1,17 (м, 6H).

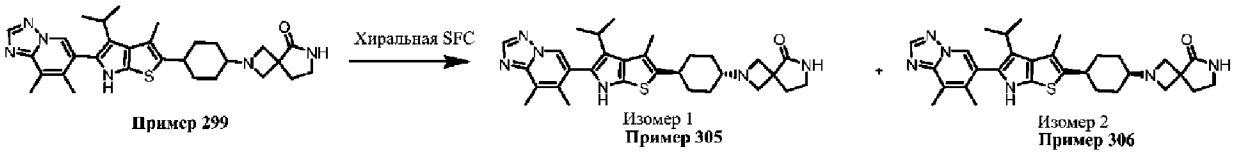
[0976] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 46 и показаны ниже в таблице 21. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 46, причем они указаны в последнем столбце таблицы 21 — «Изменения в процедуре 46: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 46 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 21

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}H-ЯМР	Изменения в процедуре 46: Различные реагенты / исходные материалы
300		504,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 4,64–4,37 (м, 4H), 4,32 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 3,47 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,06 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 2H), 2,98–2,82 (м, 1H), 2,65 (с, 5H), 2,43 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,03–1,89 (м, 2H), 1,78–1,51 (м, 2H), 1,38–1,16 (м, 8H).	1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан
301		552,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,53 (уш.с, 8H), 3,30 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,13–2,99 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (д, J = 11,6 Гц, 3H), 1,59–1,44 (м, 5H), 1,35–1,11 (м, 6H).	2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид
302		494,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,55 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,73–5,21 (м, 1H), 4,24–3,36 (м, 5H), 3,07 (тдд, J = 14,3, 12,1, 7,7 Гц, 2H), 2,77–1,46 (м, 19H), 1,37–1,15 (м, 6H).	(3S)-3-фторпирролидингидрохлорид

Пример	Структура	ЭР/МС м/з	^{1}Н-ЯМР	Изменения в процедуре 46: Различные реагенты / исходные материалы
303		494,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1Н), 8,55 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 5,73–5,21 (м, 1Н), 4,24–3,36 (м, 5Н), 3,07 (тдд, J = 14,3, 12,1, 7,7 Гц, 2Н), 2,77–1,46 (м, 19Н), 1,37–1,15 (м, 6Н).	(3R)-3-фторпирролидингидрохлорид
304		492,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 4,38–3,95 (м, 4Н), 3,57–3,37 (м, 1Н), 3,30–3,00 (м, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,43 (д, J = 1,7 Гц, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 2,25–1,15 (м, 11Н), 1,35–1,17 (м, 6Н).	3-метилазетидин-3-олгидрохлорид

Процедура 47, пример 305 и пример 306:



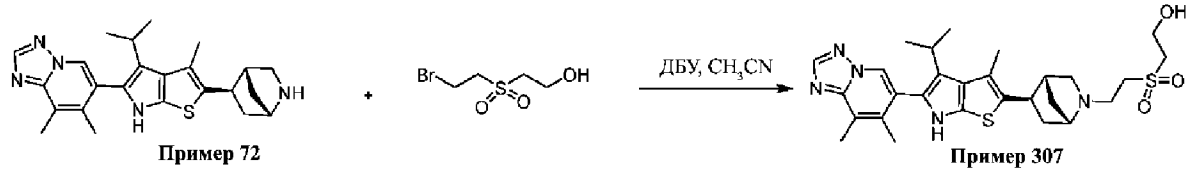
Пример 299 — Изомер 1 Пример 305 — Изомер 2 Пример 306

[0977] **2-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (пример 305 и пример 306):** 2-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (**пример 299**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (OD-H4,6 x 100 мм; MEOH-DEA (30%)) с получением двух диастереомеров, стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0978] Изомер 1: **2-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (пример 305):** ЭР/МС: 531,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,44–4,31 (м, 2H), 4,28–4,15 (м, 2H), 3,33 (п, J = 1,7 Гц, 3H), 3,12–2,98 (м, 2H), 2,61 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 2,44 (с, 4H), 2,33–2,10 (м, 7H), 1,69–1,36 (м, 4H), 1,34–1,15 (м, 6H).

[0979] Изомер 2: **2-[4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-5-он (пример 306):** ЭР/МС: 531,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 4,53 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,34–4,20 (м, 3H), 3,66–3,60 (м, 1H), 3,39 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,29–3,18 (м, 1H), 3,05 (гепт, J = 7,2 Гц, 1H), 2,64 (д, J = 9,2 Гц, 4H), 2,54 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,07–1,90 (м, 6H), 1,73 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 1,38–1,14 (м, 6H).

Процедура 48, пример 307:

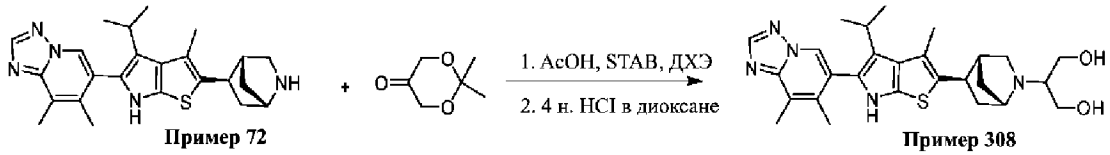


Пример 72 — Пример 307

[0980] **2-((2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-**

ил)этил)сульфонил)этан-1-ол (пример 307): Раствор по **примеру 72** (соль HCl) (15 мг, 0,033 ммоль), 2-(2-бромэтилсульфонил) этанол (9,3 мг, 0,043 ммоль) и DBU (19,6 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °C. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл), воду (0,15 мл) и ТФУ (0,1 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта. ЭР/МС: 556,2 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,05 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,94–3,59 (м, 5H), 3,57–3,38 (м, 3H), 3,25 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,06 (гепт, J = 7,3 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,58–2,14 (м, 9H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,38–1,14 (м, 6H).

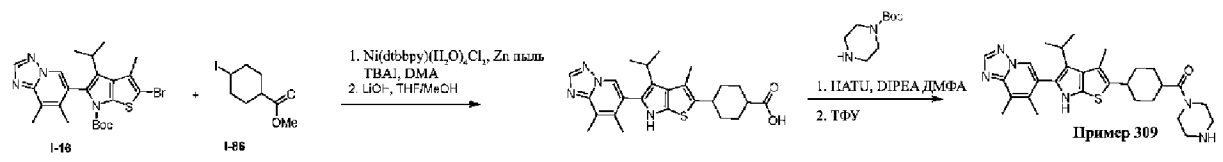
Процедура 49, пример 308:



Пример 72 **Пример 308**

[0981] 2-((1S,4R,5R)-5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1,3-диол (пример 308): В мензурку с **примером 72** (соль HCl) (20 мг, 0,044 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (17 мг, 0,13 ммоль) и уксусную кислоту (1 каплю). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (28 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. К смеси добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли ацетонитрил (0,5 мл) и воду (0,1 мл) и смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФУ-воде) с получением продукта. ЭР/МС: 534,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 4,68–4,16 (м, 2H), 4,07–3,84 (м, 3H), 3,71–3,41 (м, 3H), 3,33–3,23 (м, 1H), 3,06 (гепт, J = 7,0 Гц, 1H), 2,83–2,73 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,48 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 2,39 –2,19 (м, 4H), 2,15–1,73 (м, 2H), 1,45–1,15 (м, 6H).

Процедура 50, пример 309:



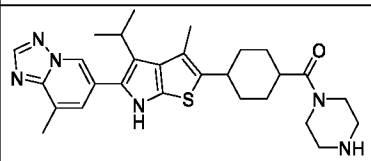
I-18 I-86 **Пример 309**

[0982] 4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексанкарбоновая кислота: В высушенный флакон добавляли трет-бутил 2-бром-5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-тиено[2,3-b]пиррол-6-карбоксилат (**I-16**) (150 мг, 0,30 ммоль), метил-4-йодциклогександекарбоксилат (**I-86**) (160 мг, 0,60 ммоль), тетрабутиламмония йодид (TBAI) (132 мг, 0,36 ммоль), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (17 мг, 0,036 ммоль) и цинковую пыль (116 мг, 1,79 ммоль). Добавляли сухой ДМА (1 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и неочищенную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексаны). (ЭР/МС: 565,2 $[M+H^+]$). К раствору очищенного продукта в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (избыток) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, затем реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и нейтрализовали 1 н. водн. HCI (2 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта. ЭР/МС: 451,2 $(M+H^+)$.

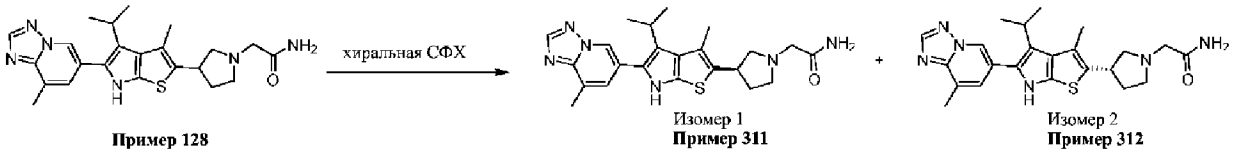
[0983] (4-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил) циклогексил)(пиперазин-1-ил)метанон (пример 309): В мензурку с 4-[5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил]циклогексанкарбоновой кислотой (35 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (19 мг, 0,10 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (35,4 мг, 0,093 ммоль) и (35,4 мг, 0,093 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (20,3 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 70 °C. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (0,7 мл), воду (0,15 мл) и ТФУ (0,1 мл). Смесь фильтровали через фильтр Acrodisc перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% ТФУ-ACN в 0,1% ТФК-воде) с получением продукта. ЭР/МС: 519,3 $(M+H^+)$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 4,04–3,79 (м, 4H), 3,28 (д, J = 15,7 Гц, 4H), 3,13–2,98 (м, 2H), 2,86–2,70 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,13–2,05 (м, 2H), 1,92 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 1,79–1,54 (м, 4H), 1,41–1,10 (м, 6H).

[0984] Следующие примеры были приготовлены аналогичным образом в соответствии с процедурой 50 и показаны ниже в таблице 22. Для приготовления приведенных ниже примеров использовались другие реагенты/исходные материалы, отличные от тех, которые описаны в процедуре 50, причем они указаны в последнем столбце таблицы 22 — «Изменения в процедуре 50: Различные реагенты/исходные материалы». Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, какие реагенты/исходные материалы по процедуре 50 заменены различными реагентами/исходными материалами, указанными ниже.

Таблица 22

Пример	**Структура**	**ЭР/МС м/з**	**^{1}Н-ЯМР**	**Изменения в процедуре 50: Различные реагенты / исходные материалы**
310		505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,59 (т, J = 1,4 Гц, 1Н), 3,88 (д, J = 17,6 Гц, 4Н), 3,31–3,19 (м, 5Н), 3,06 (т, J = 11,6 Гц, 1Н), 2,79 (т, J = 11,6 Гц, 1Н), 2,68 (т, J = 0,9 Гц, 3Н), 2,45 (с, 3Н), 2,08 (д, J = 12,5 Гц, 2Н), 1,98–1,88 (м, 2Н), 1,78–1,54 (м, 4Н), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6Н).	**I-15**

Процедура 51: Пример 311 и пример 312:

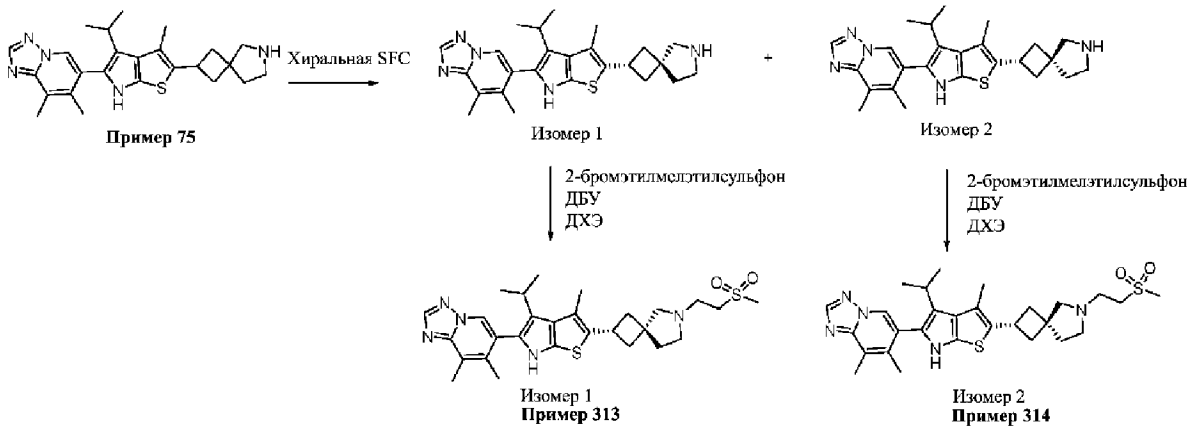


[0985] **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетамид (пример 311 и пример 312):** 2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетамид (**пример 128**) в виде смеси 2 стереоизомеров разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка IA 4, 6 x 100 мм 5 мкм; EtOH (30%)) с получением двух энантиомеров, стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0986] Изомер 1: **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетамид (пример 311):** ЭР/МС: 437,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,55 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,12–3,39 (м, 4H), 3,31–3,24 (м, 1H), 3,23–3,06 (м, 1H), 2,78–2,44 (м, 7H), 2,40–2,04 (м, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

[0987] Изомер 2: **2-(3-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетамид (пример 312):** ЭР/МС: 437,3 ($M+H^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63–8,55 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,58 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,12–3,39 (м, 4H), 3,31–3,24 (м, 1H), 3,23–3,06 (м, 1H), 2,78–2,44 (м, 7H), 2,40–2,04 (м, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 6H).

Процедура 52: Пример 313 и пример 314:



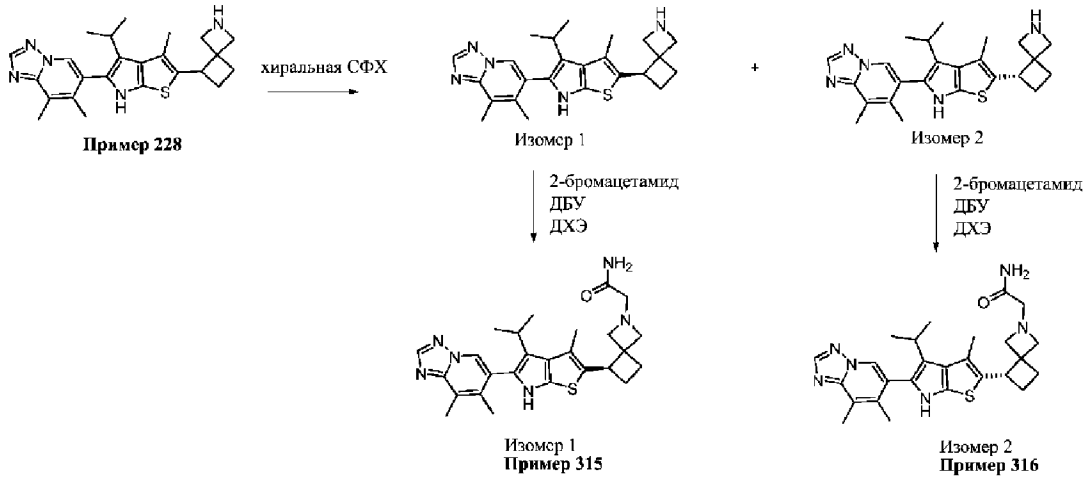
[0988] **5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(6-(2-(метилсульфонил)этил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6H-тиено[2,3-**

b]пиррол (пример 313 и пример 314): 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**пример 75**) разделяли хиральной СФХ (колонка AD-H4.6 X 100 мм; ETOH–NH_3 (35%)) с получением двух отдельных стереоизомеров. Эти изомеры вводили отдельно в соответствии с условиями, описанными в процедуре 20, с получением двух диастереомеров, абсолютная стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0989] Изомер 1: **5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(6-(2-(метилсульфонил)этил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 313):** ЭР/МС: 540,3 [M+H^+]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 4,25–3,37(м, 9H), 3,15 (с, 3H), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,75–2,62 (м, 5H), 2,51–2,14 (м, 10H), 1,38–1,13 (м, 6H).

[0990] Изомер 2: **5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(6-(2-(метилсульфонил)этил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (пример 314):** ЭР/МС: 540,3 [M+H^+]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,09–3,60 (м, 9H), 3,13 (с, 3H), 3,03 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 2,71–2,23 (м, 15H), 1,31–1,14 (м, 6H).

Процедура 53: Пример 315 и пример 316:



[0991] **2-(5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамид (пример 315 и пример 316):** 5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-2-(2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)-6H-тиено[2,3-b]пиррол (**пример 228**) разделяли хиральной СЖХ (колонка AD-H4.6 X 100 мм; ETOH–NH_3 (35%)) с получением двух

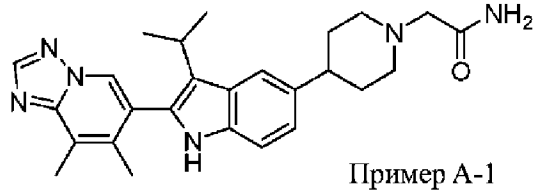
отдельных стереоизомеров. Эти изомеры вводили отдельно в соответствии с условиями, описанными в процедуре 20, с получением двух энантиомеров, абсолютная стереохимия которых была условно обозначена как изомер 1 и изомер 2.

[0992] Изомер 1: **2-(5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамид (пример 315):** ЭР/МС: 477,3 [M+H$^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69–8,52 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,63–3,71 (м, 7H), 3,16–3,08 (м, 1H), 2,79–1,97 (м, 13H), 1,45–1,12 (м, 6H).

[0993] Изомер 2: **2-(5-(5-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-изопропил-3-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамид (пример 316):** ЭР/МС: 477,2 [M+H$^+$]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75–8,50 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 4,60–3,75 (м, 7H), 3,16–3,08 (м, 1H), 2,77–1,98 (м, 13H), 1,41–1,07 (м, 6H).

Биологические примеры

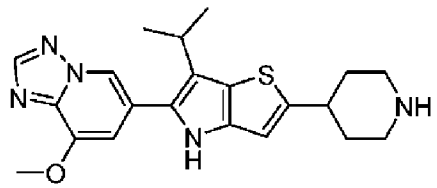
[0994] В приведенных ниже примерах (примеры A-1, B-1) пример A-1, описан как пример 15 в WO2018/005586, имеет структуру:



Пример A-1

,

и пример B-1, описанный в примере 413 в WO2021/067326, имеет структуру:



Пример B-1

.

Пример A

Клеточный анализ мононуклеарных клеток периферической крови человека TLR7/9 (PBMC)

[0995] Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) состоят из лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток, которые экспрессируют TLR7, TLR8 и TLR9. Эти клетки отвечают на стимуляцию лигандами TLR7, TLR8 и TLR9 и продуцируют цитокины и хемокины *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, PBMC человека подходят для использования в клеточном анализе для оценки активности антагониста TLR 7, 8 и/или 9 *in vitro*. Ожидается, что результат будет более приемлемым для фармакодинамического ответа *in vivo*, чем анализы на основе клеточных линий.

[0996] Криоконсервированные PBMC человека, полученные от здоровых доноров, размораживали и ресуспендировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (Corning), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Hyclone) и 1X пенициллином-стрептомицином (Corning). После подсчета плотность клеток доводили до 2 миллионов клеток/мл и инкубировали в течение 1 часа при 37 °C, 5% CO_2 для восстановления. После восстановления клетки высевали путем добавления 50 мкл на лунку (100 000 клеток) в 384-луночные планшеты для культивирования клеток (Greiner), содержащие 250 нл тестируемых антагонистов в 100% ДМСО на лунку, с ответом на дозу 10 баллов в четырех повторных анализах. PBMC инкубировали в присутствии тестируемых антагонистов в течение одного часа при 37 °C, 5% CO_2, а затем стимулировали агонистом TLR7 или TLR9. GS-986 (Gilead Sciences) использовали в качестве агониста TLR7 в конечной концентрации 400 нМ. ODN-2216 (InvivoGen) использовали в качестве агониста TLR9 в конечной концентрации 3 мкМ. PBMC инкубировали в присутствии тестируемого антагониста и агониста TLR7 (или TLR9) в течение дополнительных 6 часов при 37 °C, 5% CO_2. В конце инкубации планшеты с клеточными культурами центрифугировали при 500 g в течение 5 минут и собирали супернатант клеточной культуры. Уровень цитокинов (IL-6 и IFNα) в супернатанте измеряли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Mesoscale Discovery) в соответствии с протоколами, рекомендованными производителем. Измеренный уровень цитокина наносили на график в зависимости от концентрации тестируемого антагониста и соответствовал сигмоидальной функции для определения EC_{50}, которые показаны ниже в таблице 11.

Клеточный анализ мононуклеарных клеток периферической крови человека TLR8 (PBMC)

[0997] Криоконсервированные PBMC человека, полученные от здоровых доноров, размораживали и ресуспендировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (Corning), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Hyclone) и 1X пенициллином-

стрептомицином (Corning). После подсчета плотность клеток доводили до 2 миллионов клеток/мл и инкубировали в течение 1 часа при 37 °C, 5% CO_2 для восстановления. После восстановления клетки высевали путем добавления 50 мкл на лунку (100 000 клеток) в 384-луночные планшеты для культивирования клеток (Greiner), содержащие 250 нл тестируемых антагонистов в 100% ДМСО на лунку, с ответом на дозу 10 баллов в четырех повторных анализах. МКПК инкубировали в присутствии антагонистов в течение одного часа при 37 °C, 5% CO_2 перед стимуляцией агонистом TLR8. Соединение A (Gilead Sciences, патент США № 10,285,990) использовали в качестве агониста TLR8 в конечной концентрации 800 нМ. PBMC инкубировали в присутствии антагониста и агониста TLR8 в течение дополнительных 6 часов при 37 °C, 5% CO_2. В конце инкубации планшеты с клеточными культурами центрифугировали при 500 g в течение 5 минут и собирали супернатант клеточной культуры. Уровень цитокинов (TNF и IL12p40) в супернатанте измеряли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Mesoscale Discovery) в соответствии с протоколами, рекомендованными производителем. Измеренный уровень цитокина наносили на график в зависимости от концентрации антагониста и соответствовал сигмоидальной функции для определения EC_{50}, которые показаны ниже в таблице 11. Соединение A имеет структуру:

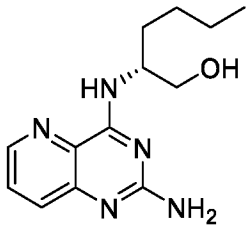


Таблица 5.

Пример	TLR-7 EC_{50} (нМ)	TLR-8 EC_{50} (нМ)
1	0,56	8,93
2	1,04	5,79
3	0,27	9,95
4	0,37	7,45
5	0,50	5,96
6	21,49	84,60
7	0,14	3,71
8	0,08	4,92
9	0,64	17,11
10	0,18	9,29

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
11	2,47	14,29
12	2,35	17,83
13	1,27	7,11
14	0,21	13,81
15	0,12	13,39
16	1,63	46,14
17	4,93	595,24
18	0,05	10,89
19	0,43	7,76
20	0,28	12,00
21	1,08	1,25
22	1,27	26,11
23	0,56	16,13
24	0,29	8,98
25	0,11	2,95
26	0,68	1,61
27	0,25	8,43
28	1,06	19,70
29	0,94	0,21
30	3,42	257,28
31	3,15	0,05
32	0,05	8,32
33	7,19	45,88
34	0,06	4,45
35	0,10	12,97
36	0,54	20,77
37	0,20	9,95
38	0,22	10,45
39	1,18	125,26
40	0,07	3,14
41	0,35	12,31
42	0,78	25,68
43	0,32	18,96

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
44	0,37	13,12
45	0,13	15,63
46	0,59	13,04
47	0,24	14,11
48	0,29	19,69
49	1,12	27,91
50	1,76	35,94
51	0,43	19,30
52	2,08	1,12
53	0,27	2,42
54	0,59	19,78
55	0,23	16,61
56	0,24	2,46
57	0,27	15,55
58	0,24	1,74
59	2,97	28,40
60	1,81	0,93
61	0,19	9,09
62	0,19	7,17
63	0,26	27,33
64	3,12	9,48
65	28,07	33,09
66	0,12	0,16
67	0,35	2,08
68	1,57	5,56
69	0,05	4,20
70	0,05	5,95
71	0,45	7,75
72	0,10	0,11
73	0,10	4,16
74	0,05	0,94
76	0,05	0,24
77	0,09	2,89

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
78	0,42	5,44
79	0,12	0,23
80	2,15	15,23
81	0,19	0,45
82	0,37	0,17
83	0,45	0,61
84	0,13	0,81
85	0,35	0,39
86	2,43	0,98
87	0,87	20,92
88	1,44	23,80
89	0,20	---
90	2,68	6,79
91	0,09	5,41
92	1,94	2,67
93	1,36	18,37
94	0,05	2,30
95	0,70	4,45
96	0,83	6,75
97	0,31	1,09
98	0,05	4,48
99	0,43	5,96
100	0,32	0,71
101	0,32	0,73
102	0,09	23,14
103	0,91	20,44
104	0,10	2,49
105	< 0,05	4,17
106	0,34	49,32
107	< 0,05	6,79
108	0,20	4,77
109	< 0,05	3,45
110	0,09	6,21

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
111	0,45	6,58
112	0,07	0,50
113	0,54	9,80
114	0,44	2,71
115	0,24	9,38
116	0,39	27,44
117	0,52	16,57
118	0,24	15,16
119	0,34	4,55
120	0,09	1,10
121	< 0,05	0,13
122	0,38	1,63
123	0,16	2,15
124	0,30	3,22
125	0,33	1,50
126	0,24	1,74
127	0,21	1,52
128	---	---
129	0,27	10,68
130	---	---
131	0,12	6,92
132	0,10	0,54
133	0,60	5,06
134	0,74	12,59
135	0,28	26,99
136	0,68	17,88
137	0,73	1,71
138	0,19	0,49
139	0,54	0,29
140	0,91	3,45
141	0,42	10,64
142	2,31	7,47
143	2,57	10,93

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
144	0,25	2,03
145	0,09	1,86
146	0,90	12,79
147	0,23	16,05
148	0,51	15,93
149	0,72	9,53
150	1,64	14,23
151	0,26	0,99
152	0,42	2,86
153	0,77	23,16
154	0,44	0,85
155	< 0,05	0,51
156	< 0,05	9,80
157	0,17	29,62
158	0,15	61,84
159	0,94	31,50
160	0,26	6,51
161	0,13	7,29
162	3,41	24,28
163	0,30	0,38
164	0,23	< 0,05
165	0,13	0,41
166	1,20	0,48
167	0,09	0,45
168	0,74	0,96
169	0,29	0,07
170	< 0,05	0,26
171	< 0,05	0,06
172	3,03	0,82
173	0,15	1,06
174	< 0,05	0,09
175	< 0,05	< 0,05
176	0,08	0,12

Пример	TLR-7 EC_{50} (нМ)	TLR-8 EC_{50} (нМ)
177	0,50	0,07
178	0,06	0,16
179	1,71	3,53
180	< 0,05	0,17
181	0,27	1,23
182	0,07	0,32
183	0,07	2,82
184	1,27	0,34
185	1,89	0,57
186	0,66	0,45
187	0,20	1,09
188	5,64	27,24
189	2,23	30,94
190	3,52	13,80
191	< 0,05	8,77
192	273,69	>1000
193	0,20	2,87
194	0,20	9,52
195	0,05	2,12
196	0,72	69,46
197	1,74	29,80
198	5,06	13,83
199	0,47	14,81
200	4,05	331,52
201	< 0,05	0,36
202	2,59	2,97
203	4,20	6,23
204	0,50	30,37
205	0,60	229,51
206	0,18	45,11
207	0,19	32,18
208	0,15	34,63
209	0,94	10,68

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
210	2,32	10,03
211	5,08	30,86
212	0,45	6,78
213	4,05	3,64
214	4,47	3,40
215	< 0,05	0,78
216	2,74	5,26
217	1,27	78,62
218	0,45	0,88
219	0,26	3,01
220	0,11	0,64
221	0,99	3,20
222	8,47	79,30
223	15,47	66,49
224	1,24	3,68
225	0,47	6.12
226	4,14	1,00
227	5,07	15,51
228	8,77	76,22
229	0,06	0,35
230	0,81	14,01
231	41,93	83,36
232	0,83	18,81
233	0,16	0,79
234	4,25	10,57
235	10,13	48,76
236	1,94	21,84
237	0,29	69,30
238	0,39	1,44
239	< 0,05	1,50
240	4,86	48,36
241	3,51	30,69
242	2,90	37,33

Пример	**TLR-7 EC_{50} (нМ)**	**TLR-8 EC_{50} (нМ)**
243	1,25	21,40
244	0,14	9,43
245	0,17	3,33
246	0,09	8,94
247	0,20	13,48
248	11,47	106,06
249	0,32	3,02
250	0,34	3,59
251	0,13	8,16
252	0,07	34,18
253	0,10	1,06
254	0,38	3,64
255	1,22	21,36
256	2,31	29,21
257	1,29	7,58
258	0,89	13,55
259	0,15	3,59
260	0,31	27,28
261	0,94	24,30
262	< 0,05	4,54
263	1,17	18,56
264	2,52	13,68
265	0,97	0,83
266	1,27	0,33
267	0,47	0,15
268	< 0,05	0,24
269	0,30	0,28
270	0,64	0,59
271	0,49	0,12
272	2,13	1,19
273	1,24	1,01
274	1,54	1,23
275	0,40	2,91

Пример	TLR-7 EC_{50} (нМ)	TLR-8 EC_{50} (нМ)
276	0,52	2,29
277	0,06	20,10
278	0,17	0,80
279	0,54	13,64
280	1,96	41,17
281	2,17	13,78
282	1,19	19,53
283	2,65	138,69
284	0,32	4,91
285	3,20	128,99
286	0,94	9,39
287	0,43	12,41
288	2,74	22,56
289	0,72	2,33
290	0,65	19,35
291	0,60	22,21
292	0,09	3,91
293	1,67	20,52
294	0,71	2,77
295	0,06	18,55
296	< 0,05	8,94
297	< 0,05	0,61
298	< 0,05	12,22
299	0,10	2,17
300	0,22	1,85
301	0,13	5,66
302	0,10	6,40
303	< 0,05	2,77
304	< 0,05	1,76
305	0,78	4,44
306	< 0,05	0,49
307	0,21	0,25
308	< 0,05	1,16

Пример	TLR-7 EC_{50} (нМ)	TLR-8 EC_{50} (нМ)
309	0,14	8,07
310	0,25	9,94
311	0,07	2,42
312	0,83	3,28
313	2,51	1,19
314	10,04	1,22
315	28,18	32,43
316	47,27	108,13
A-1	0,26	0,63
B-1	0,30	2,55

Пример B

Данные стабильности печени человека

[0998] Каждое тестируемое соединение инкубировали в суспензиях криоконсервированных гепатоцитов при конечной концентрации 1 мкМ. Флаконы, содержащие криоконсервированные гепатоциты, извлекали из жидкого азота и сразу погружали в водяную баню с температурой 37 °C. Флаконы осторожно перемешивали до тех пор, пока содержимое не оттаяло. Затем их немедленно опорожняли в 48 мл предварительно нагретой среды HT в конической пробирке объемом 50 мл. Клетки, оставшиеся во флаконе, ресуспендировали в 1,0 мл предварительно нагретой среды HT и добавляли в коническую пробирку. Пробирку закрывали крышкой, а затем несколько раз осторожно переворачивали для ресуспендирования гепатоцитов. Клеточную суспензию центрифугировали при 500 × g в течение 10 минут при комнатной температуре и супернатант отбрасывали. Клеточный осадок разрыхляли путем осторожного вращения центрифужной пробирки. Среду KHB без добавок добавляли для получения соответствующей плотности клеток-мишеней.

[0999] Для инкубации аликвоты суспензии гепатоцитов (250 мл при концентрации 2×10^6 клеток/мл) добавляли к 250 мл 2 мМ каждого тестируемого соединения в KHB в двух повторных лунках 24-луночного планшета. Конечная концентрация при инкубации составляла 1×10^6 клеток/мл и 1 мМ каждого тестируемого соединения. Пропранолол, соединение, которое, как известно, эффективно

метаболизируется гепатоцитами путем окисления и конъюгации, использовали в качестве положительного контроля в параллельных инкубациях (конечная концентрация 1 мМ). Бесклеточный контроль также тестировали параллельно с инкубациями. Инкубацию проводили при осторожном встряхивании в инкубаторе с температурой 37 °C во влажной атмосфере, состоящей из 95% воздуха / 5% CO_2 (об/об). Аликвоты (100 мл) удаляли через 0, 1, 3 и 6 часов и добавляли к 200 мл IS/Q. Затем образцы помещали на шейкер на 10 минут с последующим центрифугированием при 3000 × g в течение 20 мин. Супернатант перенесли на новый планшет и разбавили 100 мкл воды для уменьшения содержания органического растворителя, а затем поместили на шейкер на 10 минут. Образцы вводили и анализировали с помощью ЖХ-МС/МС. Результаты представлены в таблице 23 ниже.

Таблица 23

Пример	Прогнозируемый клиренс (л/час/кг)
A-1	0,27
B-1	0,26
56	0,25
67	0,14
79	0,26
84	0,53
91	0,24
97	0,81
98	0,11
175	0,26
183	0,64
221	0,16
229	0,22

Пример C

Кинетическая растворимость при pH 7,4

[1000] 100-кратные разведения 10 мМ маточного раствора в ДМСО каждого тестируемого соединения готовили по отдельности путем объединения 3 мкл исходного ДМСО с 297 мкл соответствующей среды (0,1 н. HCL (артикул Alfa Aesar 35644-K2) и 1X Буфер PBS (pH 7,4)) в планшете для растворимости Millipore с поликарбонатной фильтрующей мембраной 0,45 мкм с использованием системы обработки жидкостей Hamilton Starlet. Конечная концентрация ДМСО составила 1,0%, а максимальная теоретическая концентрация соединения составила 100 мкМ. Фильтрационный планшет

герметично запечатали. После 24-часовой инкубации при температуре окружающей среды (21,7–23,8 °C) образцы фильтровали под вакуумом и фильтраты собирали в 96-луночный полипропиленовый планшет для анализа. Планшет укупоривали для анализа.

[1001] Фильтраты вводили в детектор азота для количественного определения на автоматизированной рабочей станции Analiza. Результаты представлены в мкг/мл.

[1002] Эквимолярный азотный отклик детектора был откалиброван с использованием стандартов, охватывающих динамический диапазон прибора от 0,08 до 4500 мкг/мл азота. Фильтраты количественно определяли по этой калибровочной кривой. Рассчитанные значения растворимости были скорректированы с учетом фонового азота, присутствующего в ДМСО, и среды, использованной для приготовления образцов. Результаты растворимости, представленные в таблице 24 ниже, предполагают, что образцы не содержат азотсодержащих примесей и стабильны в условиях анализа.

[1003] Буфер 1X PBS (pH 7,4) готовили путем добавления 50 мл фосфатно-солевого буферного раствора 10X PBS (артикул Fisher Bioreagent BP399-500) примерно к 450 мл H_2O класса ВЭЖХ. Затем объем раствора доводили до 500 мл для общего коэффициента разбавления 1 : 10 и конечной концентрации PBS 1X. Измеряли pH готового раствора, который составил 7,4.

[1004] Каждое тестируемое соединение анализировали как трифторацетатную соль.

Таблица 24

Пример	Растворимость pH 7,4 (мкг/мл)
A-1	< 1
B-1	22
56	26,5
67	16,8
79	21,5
91	2,2
97	22,8
98	24,9
100	23,5
175	21,1
221	1
229	27,7

Пример D

Анализ MATE2-K IC_{50}

[1005] MATE2-K (белок 2, выделяющий множество лекарств и токсинов) экспрессируется в апикальной мембране почек и опосредует выведение соединений с мочой. Клетки MDCK-II поддерживали в DMEM с низким содержанием глюкозы и 10% FBS. Пассажи клеток до 40 высевали при плотности 60 ± 10 тыс. клеток/лунку на 96-луночные трансвелловые мембранные планшеты примерно за 24 часа до трансфекции. Транспортные анализы проводили примерно через 48 часов после трансфекции. В день анализа DMEM удаляли и клетки промывали HBSS. После промывки клетки в каждой лунке предварительно инкубировали с HBSS, содержащим 30 мМ NH_4Cl и любой носитель, причем соединение тестировали в 6 концентрациях в диапазоне от 0,127 мкМ до 40 мкМ или 100 мкМ циметидина в качестве эталонного ингибитора. Затем планшет для анализа помещали в инкубатор с температурой 37 °C с орбитальным встряхиванием со скоростью примерно 60 об/мин на время предварительной инкубации 15 минут. Затем растворы для предварительной инкубации удаляли и клетки один раз промывали HBSS. В каждую лунку, содержащую HBSS, добавляли 100 мкл инкубационного буфера с 10 мкМ 14[C]-метформина в качестве субстрата зонда и либо контролем носителя, либо тестируемым соединением (в 6 концентрациях в диапазоне от 0,127 мкМ до 40 мкМ), либо эталонными ингибиторами. Планшет для анализа инкубировали при 37 °C с орбитальным встряхиванием со скоростью примерно 60 об/мин в течение времени инкубации 5 минут. В конце 5-минутной инкубации 15 мкл дозировочного раствора удаляли из каждой лунки, содержащей тестируемое соединение, и измеряли с помощью ЖХ/МС/МС для оценки восстановления дозы. Затем лунки для анализа четыре раза промывали ледяным PBS. В каждую лунку добавляли 60 мкл раствора для экстракции клеток и планшет инкубировали при 37 °C с орбитальным встряхиванием со скоростью примерно 60 об/мин в течение 15 минут. После этой инкубации из каждой лунки удаляли по 30 мкл, добавляли к 200 мкл сцинтилляционной жидкости и подсчитывали на приборе Microbeta 1450 (Perkin-Elmer) для измерения поглощения субстрата зонда. Потенциал ингибирования тестируемого соединения рассчитывали путем деления скорости опосредованного транспортером поглощения в присутствии тестируемого соединения или эталонного ингибитора на скорость опосредованного транспортером поглощения в присутствии контрольного носителя и устанавливали сигмоидальную функцию для определения значений IC_{50}. Результаты представлены ниже в таблице 25.

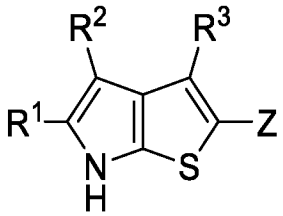
Таблица 25

Пример	MATE2-K IC_{50} (мкМ)
A-1	0,3
B-1	1,1
56	7,7
67	6,2
79	8,1
82	> 14,5
91	7,8
100	9,7

[1006] Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были включены путем ссылки по отдельности. В настоящем описании представлены ссылки на различные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что возможны разные варианты и модификации, остающиеся в пределах сущности и объема настоящего описания. Описание выполнено с пониманием того, что его следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси,

причем $C_{1–6}$ алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

R^3 представляет собой H, галоген, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил и 4–7-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила, $–C(O)N(R^4)_2$, 4–7-членного моноциклического гетероциклила, $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкокси и 4–7-членного моноциклического гетероциклокси,

причем C_{1-4} алкокси необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или обе R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический

циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил и 4–6-членный моноциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой галоген, $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^5$, $–C(O)OR^5$, $–C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)_2(R^5)^+$, $–N(R^5)C(O)R^5$, $–N(R^5)C(O)OR^5$, $–N(R^5)C(O)N(R^5)(R^5)$, $–N(R^5)S(O)_2(R^{5a})$, $–NR^5S(O)_2N(R^5)(R^5)$, $–NR^5S(O)_2O(R^{5a})$, $–OC(O)R^5$, $–OC(O)OR^5$, $–OC(O)N(R^5)(R^5)$, $–SR^5$, $–S(O)R^{5a}$, $–S(O)(NH)R^5$, $–S(O)_2R^{5a}$, $–S(O)_2N(R^5)(R^5)$ или $–N=S(R^{5a})(R^{5a})=O$,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–

10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^5 и R^{10} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{5a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный

моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^a независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил и $C_{2–6}$ алкинил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d,

каждая R^b независимо представляет собой оксо, имино, галоген, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, C_{3--7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический

циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}R^{11}$, $–N(R^{11})_2(R^{11})^+$, $–N(R^{11})C(O)R^{11}$, $–N(R^{11})C(O)OR^{11}$, $–N(R^{11})C(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–N(R^{11})S(O)_2(R^{11a})$, $–NR^{11}S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $–NR^{11}S(O)_2O(R^{11a})$, $–OC(O)R^{11}$, $–OC(O)OR^{11}$, $–OC(O)N(R^{11})(R^{11})$, $–SR^{11}$, $–S(O)R^{11a}$, $–S(O)(NH)R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$ или $–N=S(R^{11a})(R^{11a})=O$,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^d;

каждая R^c независимо представляет собой галоген, –CN, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^d независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, 7–10-членный спироциклический гетероциклил, $–OR^{12}$, $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}R^{12}$, $–N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $–N(R^{12})C(O)R^{12}$, $–N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $–N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–N(R^{12})S(O)_2(R^{12a})$, $–NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $–NR^{12}S(O)_2O(R^{12a})$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $–SR^{12}$, $–S(O)R^{12a}$, $–S(O)(NH)R^{12}$, $–S(O)_2R^{12a}$, $–S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $–N=S(R^{12a})(R^{12a})=O$;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{11a} независимо представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{2–6}$ алкенил, $C_{2–6}$ алкинил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{7–10}$ конденсированный бициклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^c;

каждая R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

каждая R^{12a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, фенил, нафталинил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a.

3. Соединение по любому из пп. 1–2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем C_{7-10} конденсированный бициклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, C_{3-7} моноциклический циклоалкил, C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a.

5. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или обе R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный

моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, $–S(O)_2R^{5a}$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^9 независимо представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

6. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4–5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или обе R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, $C_{5–10}$ мостиковый бициклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $–NR^{10}R^{10}$, $–S(O)_2R^{5a}$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, $C_{1–4}$ алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b};

каждая R^{8a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 5–6-членный моноциклический гетероарил;

каждая R^{8b} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^9 независимо представляет собой $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 7–10-членный спироциклический гетероциклил, каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{9a};

каждая R^{9a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{10} независимо представляет собой H или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{5a} независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{11a} независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

7. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4–6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{1-6} алкил и C_{3-7} моноциклический циклоалкил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкокси;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, C_{1-4} алкокси, $–C(O)C_{1-6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил или обе R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами R^a;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-6} алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, C_{1-6} алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–4 группами R^b,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами R^a;

R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами R^a;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

8. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4–7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–7}$ моноциклического циклоалкила,

причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил или $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем каждый из $C_{1–6}$ алкила и $C_{3–5}$ моноциклического циклоалкила каждый независимо необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из галогена и $C_{1–6}$ алкокси;

R^3 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, $C_{1–4}$ алкокси, $–C(O)C_{1–6}$ алкила и $–C(O)N(R^4)_2$;

каждая R^4 независимо представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил или обе R^4 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

Z представляет собой $–C(O)R^{13}$, $–C(O)NR^6R^7$, $–S(O)_2R^6$, 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$;

R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^7 представляет собой H или $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–4 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $C_{1–6}$ алкокси;

каждая R^8 независимо представляет собой $–C(O)R^9$, $C_{1–6}$ алкил, 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и R^{8a},

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо

выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

R^{8a} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

R^{9} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила;

каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил;

каждая R^{12} независимо представляет собой H или $C_{1–4}$ алкил;

причем каждый 4-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

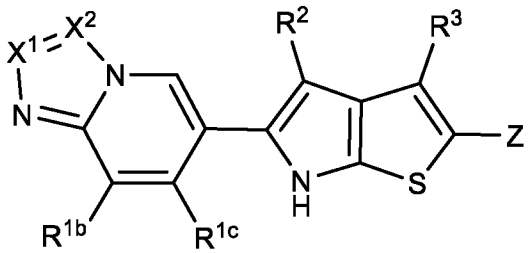
причем каждый 5–7-членный моноциклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

причем каждый 6-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо содержит 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

причем каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 8–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержат 1–4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

9. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором соединение представляет собой формулу II,



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

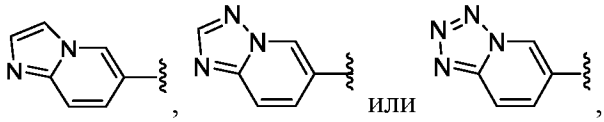
X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой CR^{1a} или N;

R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} каждый независимо представляет собой H, галоген, $C_{1–6}$ алкил, C_{1-4} алкокси, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или $–N(R^{14})(R^{14})$, причем $C_{1–6}$ алкил и $C_{1–4}$ алкокси каждый независимо необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами; и

каждая R^{14} независимо представляет собой H, $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ моноциклический циклоалкил или 4–7-членный моноциклический гетероциклил.

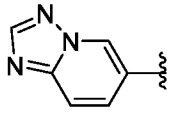
10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} каждая независимо представляет собой H, галоген, метил, метокси, $–CF_3$ или CHF_2.

11. Соединение по любому из пп. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой:



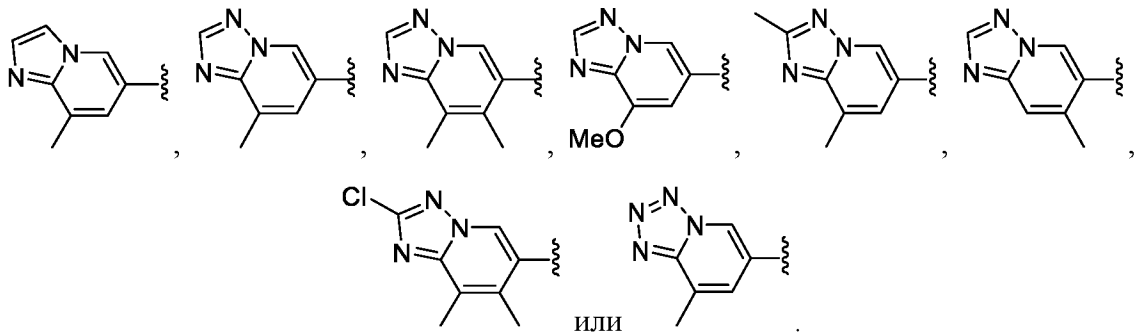
каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, $C_{1–3}$ алкила и $C_{1–3}$ алкокси, причем $C_{1–3}$ алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой:

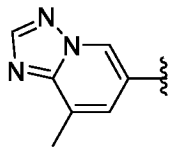


который необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, $C_{1–3}$ алкила и $C_{1–3}$ алкокси, причем $C_{1–3}$ алкил необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами.

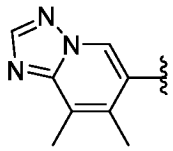
13. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой:



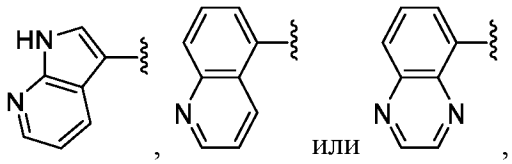
14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой:



15. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой:

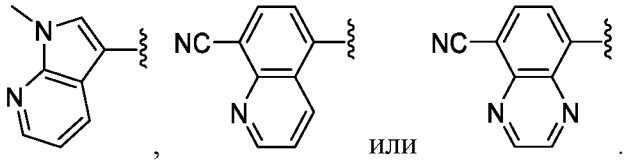


16. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена, –CN, C_{1-3}алкила и C_{1-3} алкокси.

17. Соединение по любому из пп. 1–8 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой



18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой изопропил или циклопропил.

20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой изопропил.

21. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

22. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-3} алкокси.

23. Соединение по любому из пп. 1–21 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой H или метил.

24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой метил.

25. Соединение по любому из пп. 1–20 и 22 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой метил, замещенный 1–3 галогеновыми группами.

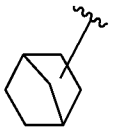
26. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой H, метил, $–CHF_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ или этил.

27. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, причем C_{3-7} моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

28. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6 и 9–27 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой циклобутанил, циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена,–CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

29. Соединение по любому из пп. 1–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил, причем C_{5-10} мостиковый бициклический циклоалкил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



,

который необязательно замещен одной группой R^8.

31. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 29–30 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой

,

который необязательно замещен одной группой R^8.

32. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

33. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26, и 32 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, фенил, нафталинил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами R^8 и каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил, 5–6-членный моноциклический гетероарил, 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил и 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил каждый независимо содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

34. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил,

причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

35. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–34 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

36. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–35 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой пиперидинил, причем пиперидинил необязательно замещен одной группой R^8.

37. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой азетидинил, причем азетидинил необязательно замещен одной группой R^8.

38. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой азепанил, причем азепанил необязательно замещен одной группой R^8.

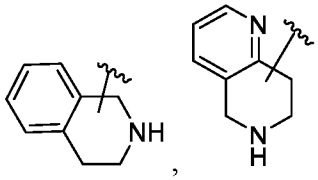
39. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой фенил, нафталинил или 6-членный моноциклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами

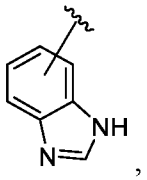
R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

40. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26, 32–33 и 39 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

41. Соединение по любому из пп. 1–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

42. Соединение по любому из пп. 1–26, 32–33 и 41 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



, или 

,

каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

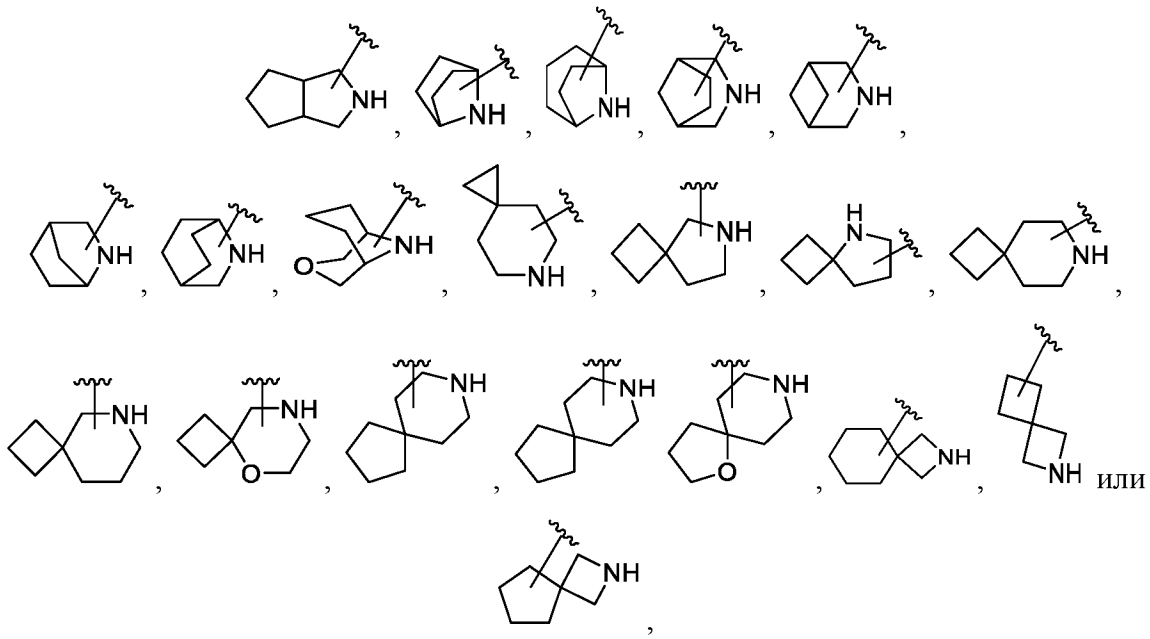
43. Соединение по любому из пп. 1–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

44. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 43 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 7–8 членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила, причем 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

45. Соединение по любому из пп. 1–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

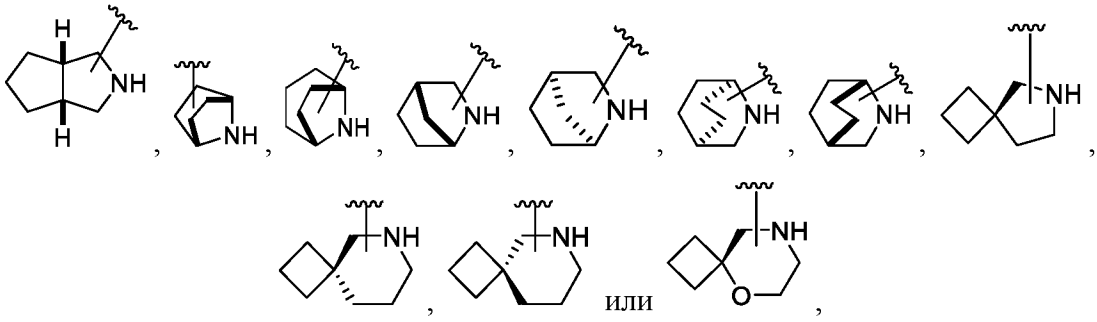
46. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой 7–10 членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами R^8 и необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые независимо выбраны из N и O.

47. Соединение по любому из пп. 1–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



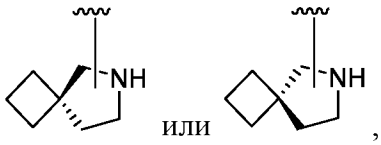
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

48. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 47 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



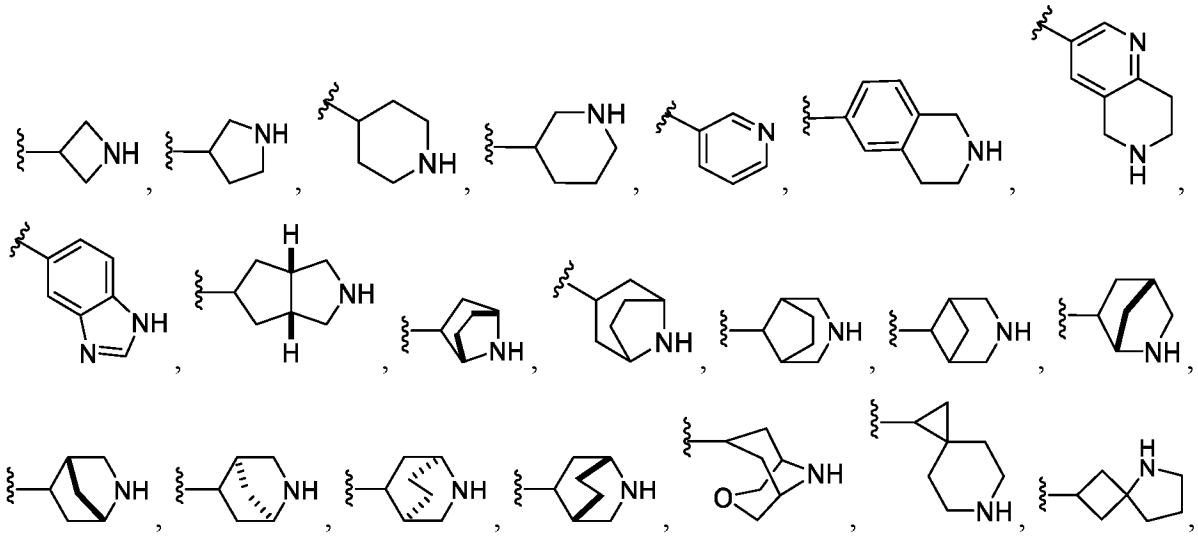
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

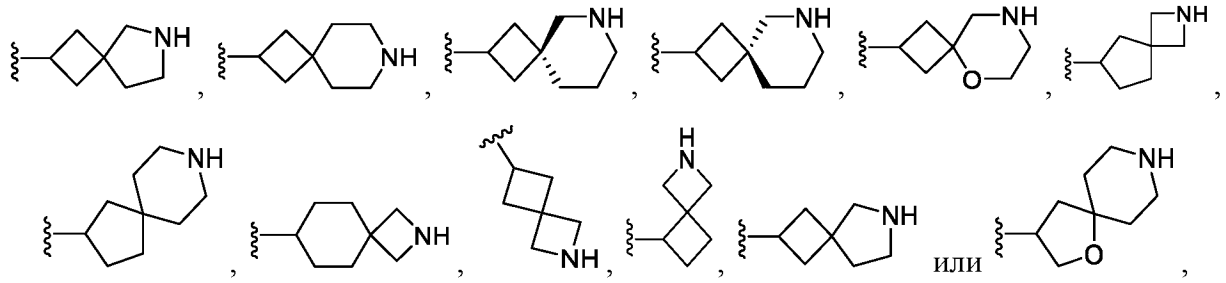
49. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26 и 47–48 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами R^8 и необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

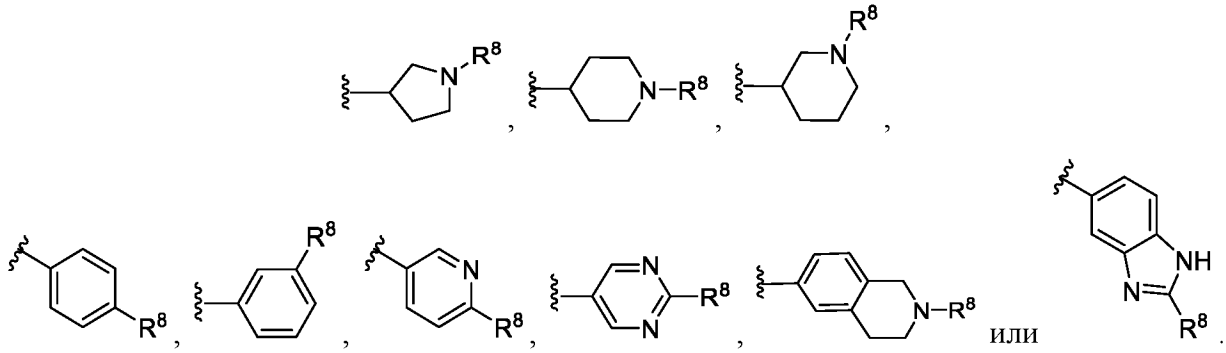
50. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой



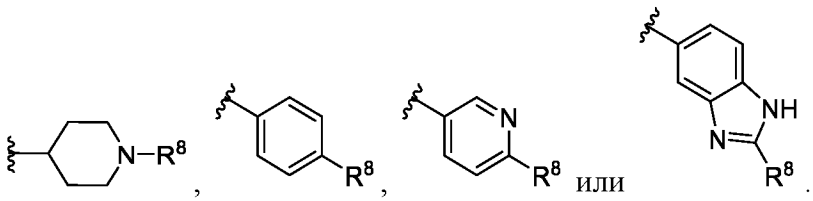


каждый из которых необязательно замещен одной группой R^8.

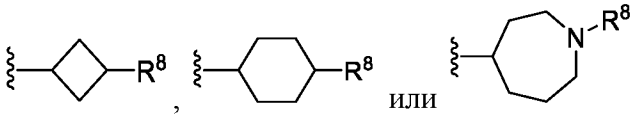
51. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26 и 32–33 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой



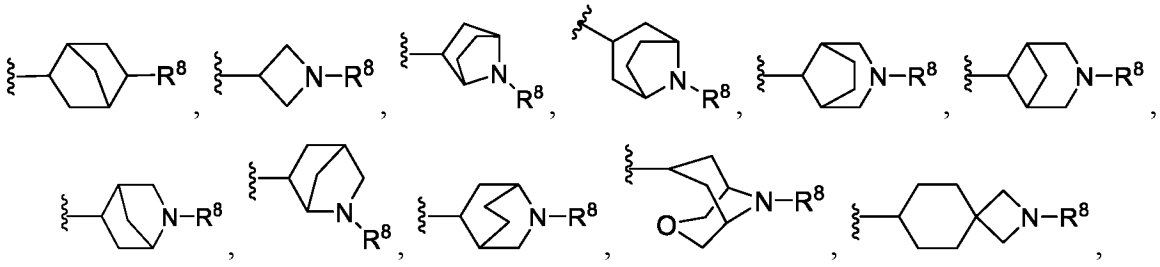
52. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–26, 32–33 и 50–51 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

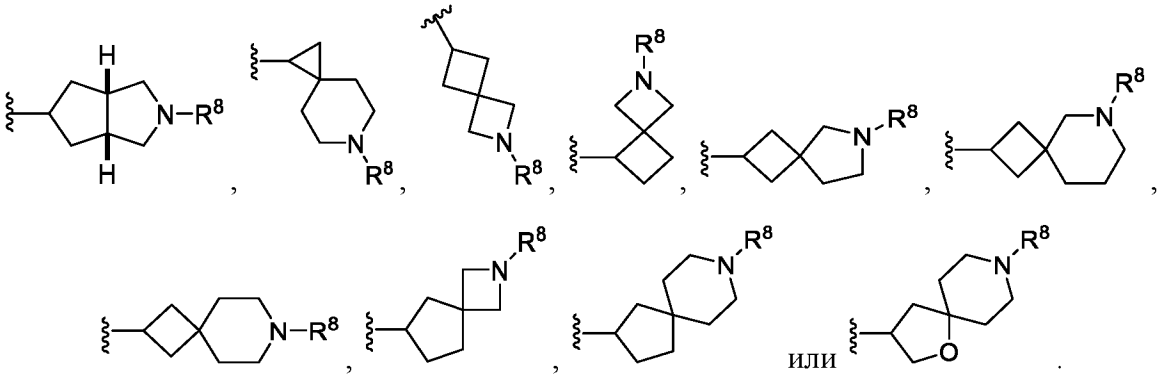


53. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

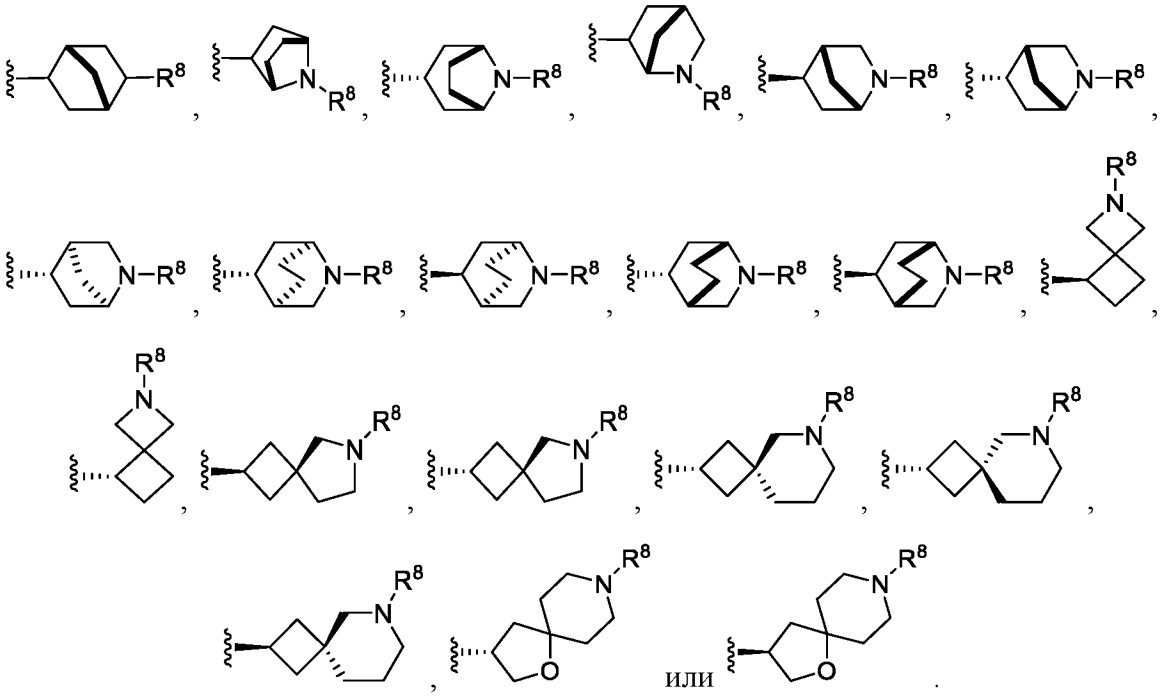


54. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6 и 9–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

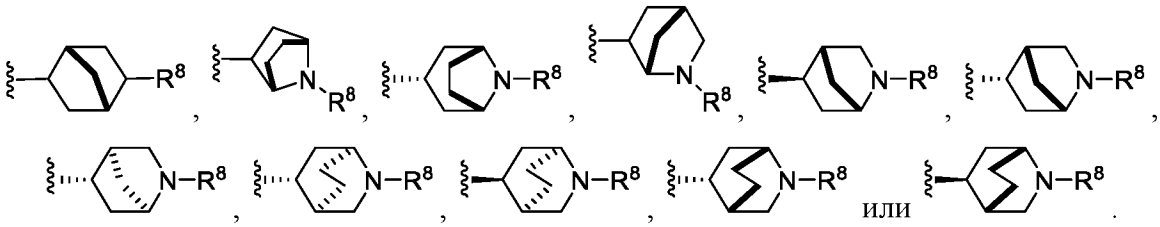




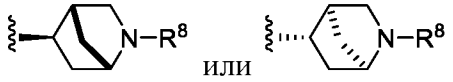
55. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6, 9–26 и 54 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой



56. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26, 43–44 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

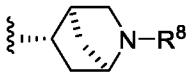


57. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26, 43–44, 47–48, 50 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

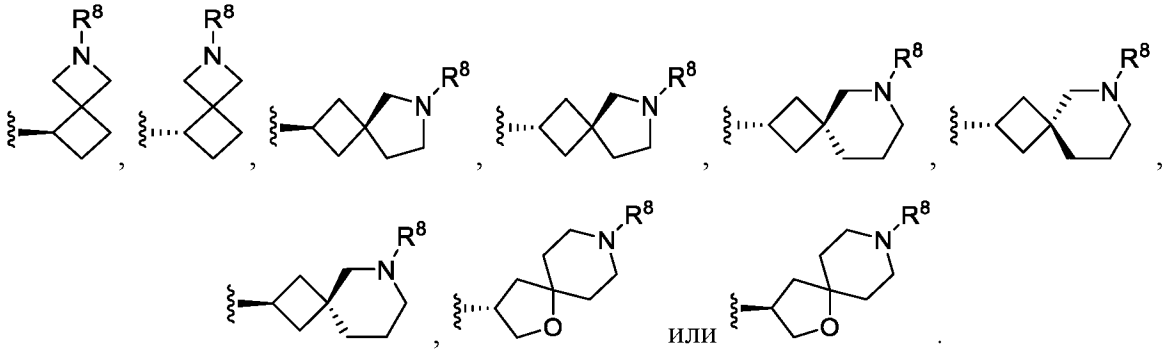


58. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26, 43–44, 47–48, 50 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой

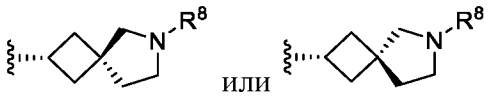
59. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–26, 43–44, 47–48, 50 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой



60. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6, 9–26, 46–47, 50 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой



61. Соединение по любому из пп. 1–2, 4–6, 9–26, 46–47, 49–50 и 54–55 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z, замещенный одной группой R^8, представляет собой



62. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

причем каждый 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

63. Соединение по любому из пп. 1–62 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил или 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

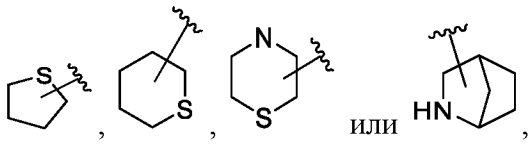
причем каждый 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил и 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил независимо имеют один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и S.

64. Соединение по любому из пп. 1–63 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил или 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил,

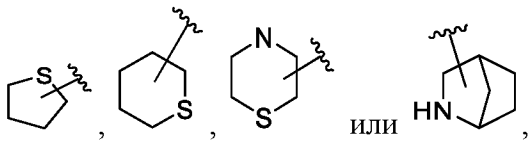
причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил и 7–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил каждый независимо необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

65. Соединение по любому из пп. 1–64 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,



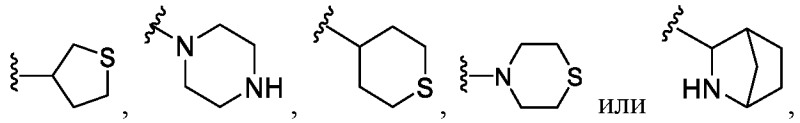
каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

66. Соединение по любому из пп. 1–65 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,



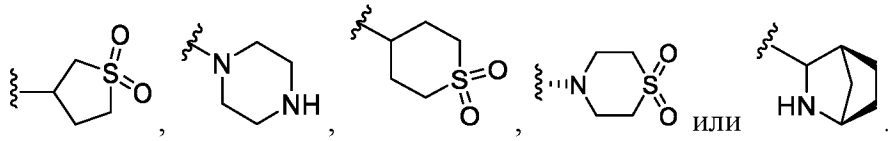
каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из галогена и оксо.

67. Соединение по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой



каждый из которых замещен 1–2 оксогруппами.

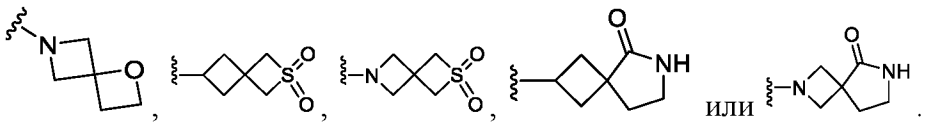
68. Соединение по любому из пп. 1–67 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой



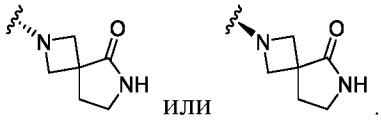
69. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

70. Соединение по любому из пп. 1–61 и 69 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, причем 7–10-членный спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 оксогруппами.

71. Соединение по любому из пп. 1–61 и 69–70 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой



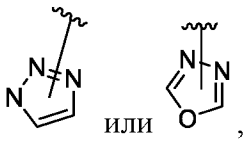
72. Соединение по любому из пп. 1–61 и 67–71 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой



73. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, $C_{1–5}$ алкила и R^{8b}.

74. Соединение по любому из пп. 1–61 и 73 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем 5–6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одной R^{8b}.

75. Соединение по любому из пп. 1–61 и 73–74 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой



,

каждый из которых необязательно замещен одной R^{8b}.

76. Соединение по любому из пп. 1–61 и 73–75 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^{8b} независимо представляет собой 6–7-членный моноциклический гетероциклил.

77. Соединение по любому из пп. 1–61 и 73–76 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{8b} представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклил.

78. Соединение по любому из пп. 1–61 и 73–77 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{8b} представляет собой морфолинил.

79. Соединение по любому из пп. 1–7 и 9–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–7-членного моноциклического гетероциклила и 5–6-членного моноциклического гетероарила.

80. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, –

$C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, C_{1-4} алкокси, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила.

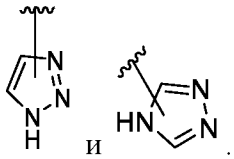
81. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79–80 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $–C(O)R^{11}$, $–C(O)OR^{11}$, $–C(O)NR^{11}R^{11}$, $–S(O)_2R^{11a}$, $–S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила.

82. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79–81 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{11a} представляет собой $C_{1–3}$ алкил.

83. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79–81 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^{11} независимо представляет собой H, $C_{1–4}$ алкил, $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

84. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79–81 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, $–NH_2$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)$(азетидинил), $–C(O)OH$, $–C(O)OCH(CH_3)_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)NH(CH_2CH_3)$, $–C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, $–C(O)NH$(циклопропил), $–C(O)NH$(оксетанил), $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2NH(CH_3)$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, 4–5-членного моноциклического гетероциклила и 5-членного моноциклического гетероарила.

85. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61, 79–81 и 84 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, –CN, оксо, пирролидинила,


и

.

86. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–61 и 79–84 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–S(O)_2CH_3$ и оксетанила.

87. Соединение по любому из пп. 1–7, 9–64 и 79–84 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, причем $C_{1–6}$ алкил замещен

1–3 группами, независимо выбранными из –OH, оксо, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–S(O)_2CH_3$ оксетанила и пирролидинила.

88. Соединение по любому из пп. 1–61, 79–84 и 86–87 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $C_{1–3}$ алкил, причем $C_{1–3}$ алкил замещен одной группой, независимо выбранной из $–C(O)NH_2$ и $–C(O)NHCH_3$.

89. Соединение по любому из пп. 1–61, 79–84 и 86–88 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой метил, замещенный одной группой $–C(O)NH_2$.

90. Соединение по любому из пп. 1–6 и 9–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^8 независимо представляет собой $–NR^{10}R^{10}$ или $–S(O)_2R^{5a}$.

91. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 90 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{10} независимо представляет собой H или 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

92. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 90–91 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^{10} независимо представляет собой оксетанил.

93. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 90 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{5a} представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

94. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 90 и 93 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{5a} представляет собой пиперазинил.

95. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой $–C(O)R^9$.

96. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил, причем $C_{3–5}$ моноциклический циклоалкил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, $C_{1–5}$ алкила и 4–7-членного моноциклического гетероциклила.

97. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95–96 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой циклопропил, причем циклопропил

необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $C_{1–3}$ алкокси, $C_{1–3}$ алкила и 5–6-членного моноциклического гетероциклила.

98. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95–97 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой циклопропил, причем циклопропил замещен морфолинилом.

99. Соединение по любому из пп. 1–61 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^9 независимо представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и $C_{1–5}$ алкила.

100. Соединение по любому из пп. 1–61, 95 и 99 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

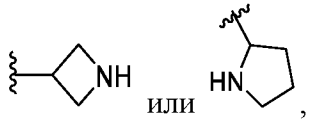
причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

101. Соединение по любому из пп. 1–61, 95 и 99–100 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой 4–6-членный моноциклический гетероциклил, причем 4–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $–NH_2$, $C_{1–3}$ алкокси и $C_{1–3}$ алкила, и при этом 4–6-членный моноциклический гетероциклил содержит один кольцевой гетероатом, который представляет собой N.

102. Соединение по любому из пп. 1–61, 95 и 99–101 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^9 независимо представляет собой азетидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, $C_{1–3}$алкокси и $C_{1–3}$ алкила.

103. Соединение по любому из пп. 1–61, 95 и 99–101 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^9 независимо представляет собой



,

каждый из которых необязательно замещен одной метильной группой.

104. Соединение по любому из пп. 1–61, 95 и 99–101 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^9 независимо представляет собой оксетанил, пирролидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, C_{1-3}алкокси и C_{1-3} алкила.

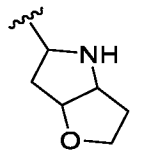
105. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждая R^9 независимо представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила.

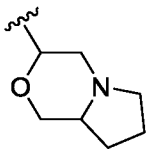
106. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61, 95 и 105 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 независимо представляет собой 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил,

причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила, и

причем 8–10-членный конденсированный бициклический гетероциклил содержит 1–3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O.

107. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61, 95 и 105–106 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой

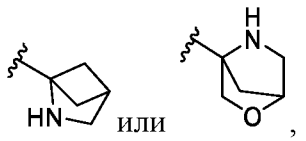


или


.

108. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, и причем 6–10-членный мостиковый бициклический гетероциклил содержит один кольцевой гетероатом, который представляет собой N.

109. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61, 95 и 108 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой

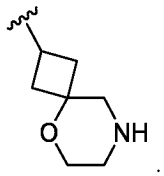


каждый из которых необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из фтора, метокси и метила.

110. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой 7–10-членный спироциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила.

111. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61, 95 и 110 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой 9-членный спироциклический гетероциклил, содержавший 1–2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O.

112. Соединение по любому из пп. 1–6, 9–61, 95 и 110–111 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^9 представляет собой



113. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой $–C(O)NR^6R^7$ или $–S(O)_2R^6$.

114. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкила, причем C_{1-4} алкокси и C_{1-5} алкил каждый независимо необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и $–NR^{12}R^{12}$, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

115. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113–114 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил,

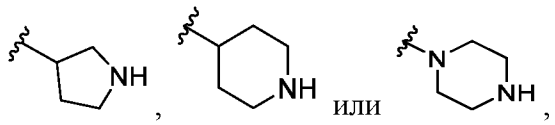
причем 5–6-членный гетероциклил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-5} алкила, и

причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

116. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113–115 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN и C_{1-5} алкила, причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

117. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113–116 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одной C_{1-3} алкильной группой, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1–2 группами, независимо выбранными из –OH и галогена.

118. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113–117 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой



каждый из которых необязательно замещен C_{1-3} алкилом, причем C_{1-3} алкил замещен одной группой –OH.

119. Соединение по любому из пп. 1–26 и 113–118 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой H или метил.

120. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z представляет собой $–C(O)R^{13}$.

121. Соединение по любому из пп. 1–26 и 120 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероциклил,

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, $C_{1–4}$ алкокси, $C_{1–5}$ алкила, и

причем 4–7-членный моноциклический гетероциклил содержит один или два кольцевых гетероатома, которые представляют собой N.

122. Соединение по любому из пп. 1–26 и 120–121 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил,

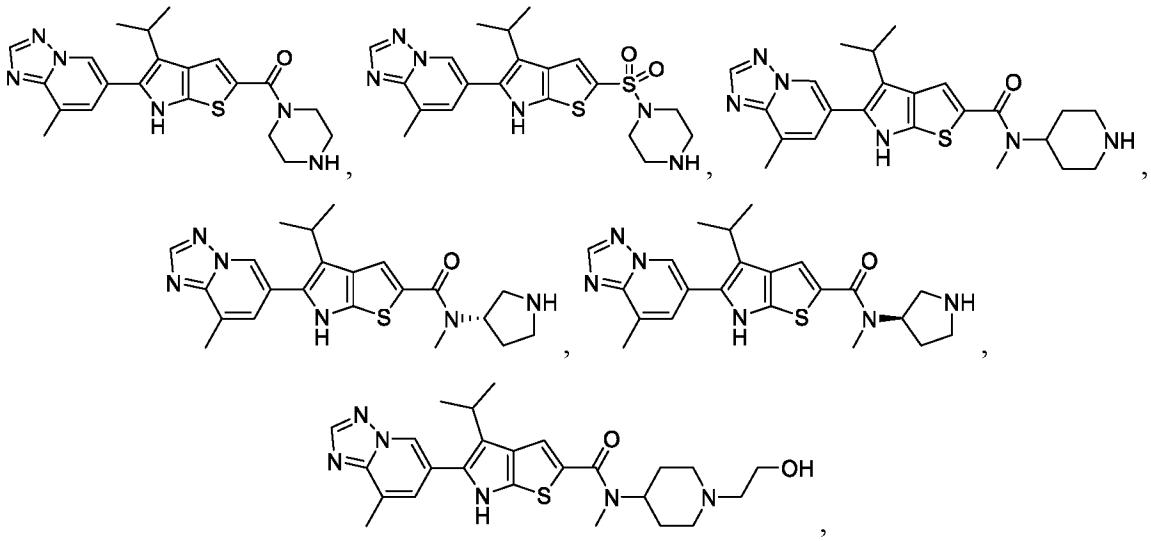
причем 5–6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1–3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена, –CN, оксо, $–NR^{11}R^{11}$, C_{1-4} алкокси, $C_{1–5}$ алкила.

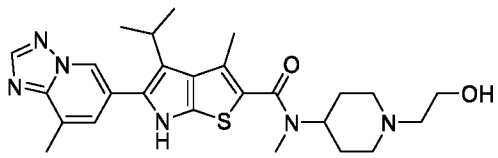
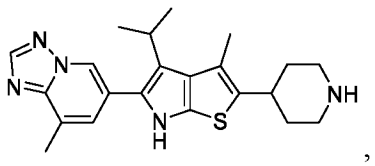
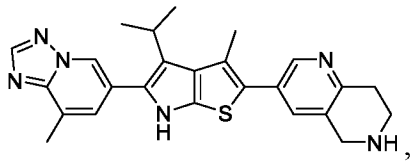
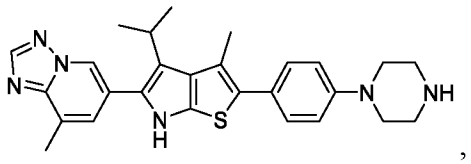
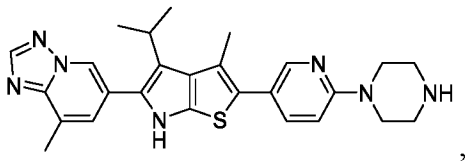
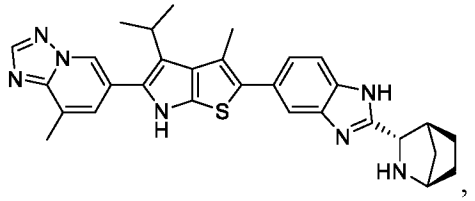
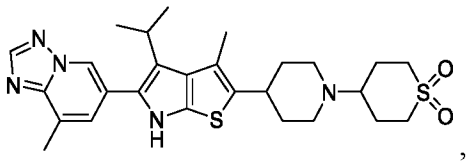
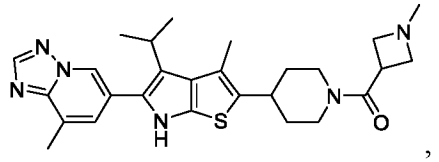
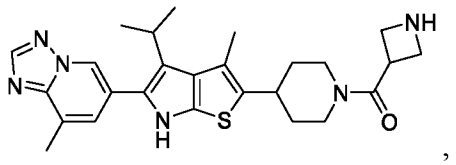
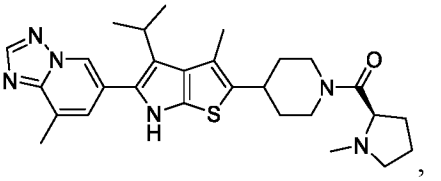
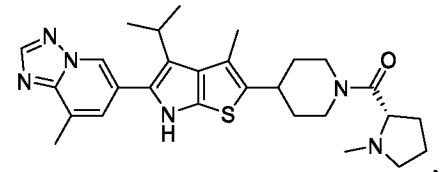
123. Соединение по любому из пп. 1–26 и 120–122 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероциклил.

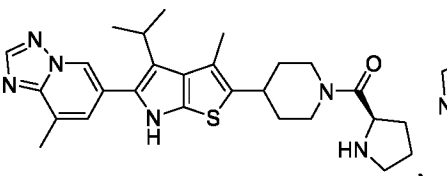
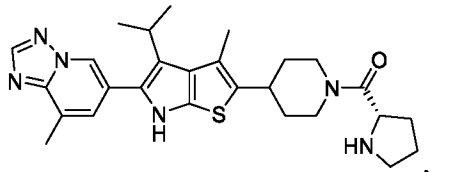
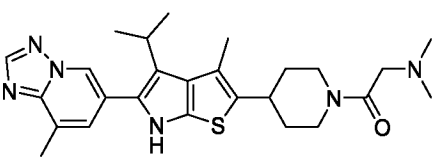
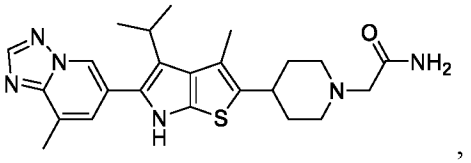
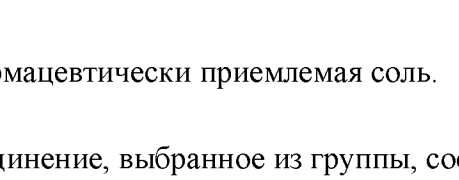
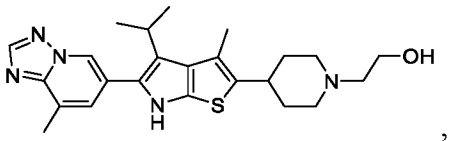
124. Соединение по любому из пп. 1–26 и 120–123 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{13} представляет собой пиперазинил.

125. Соединение по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{11} представляет собой H или $C_{1–3}$ алкил.

126. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

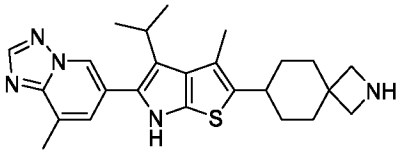
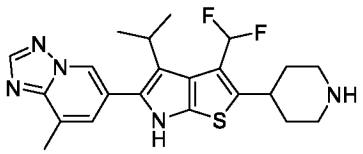
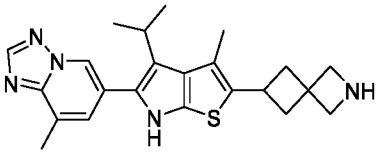
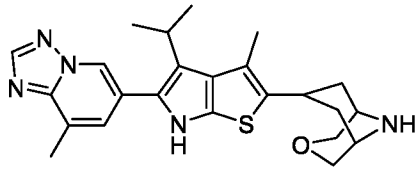
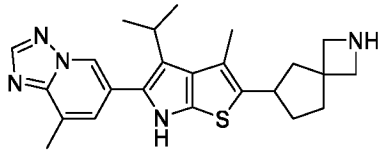
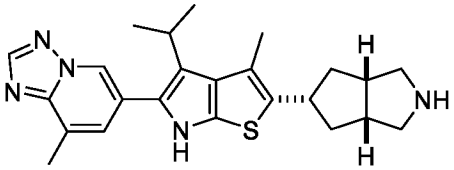
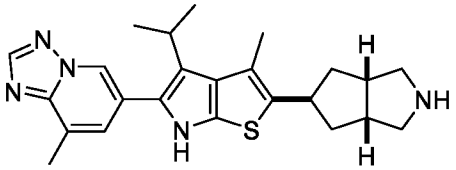
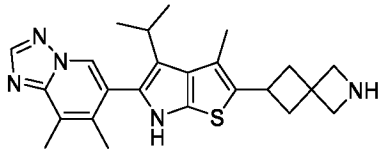
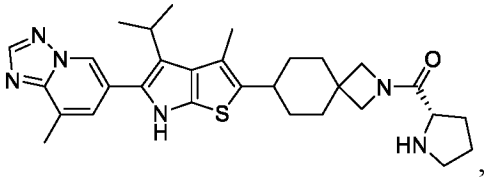
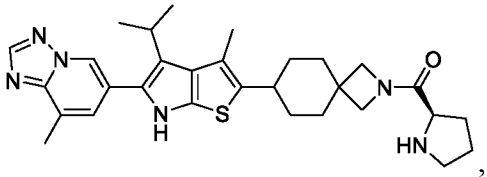
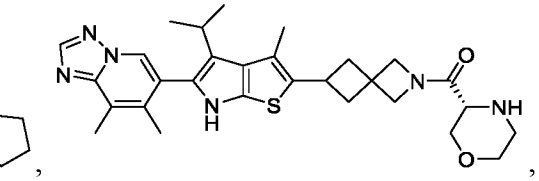
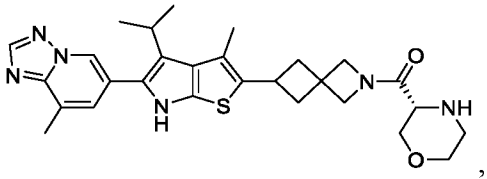
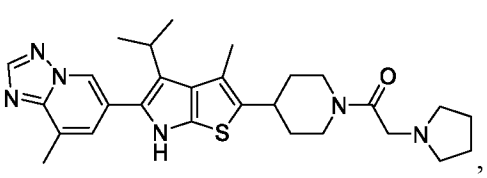
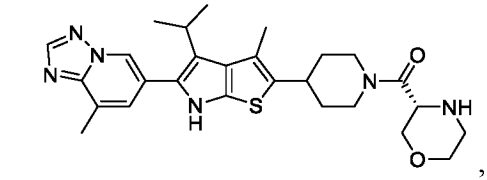
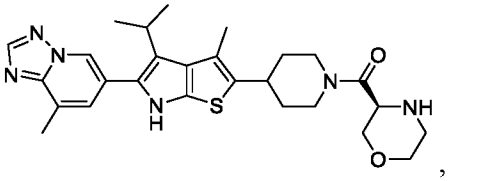
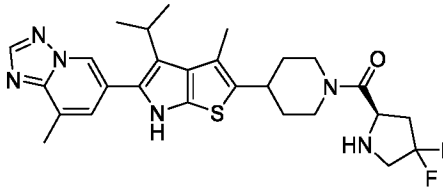
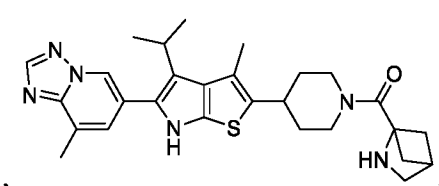
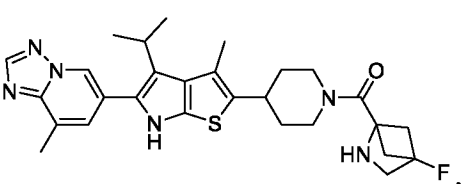
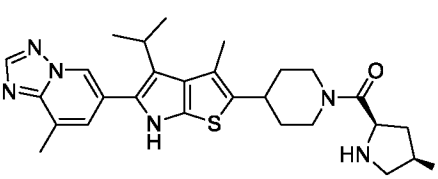



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

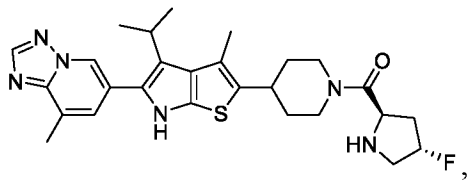
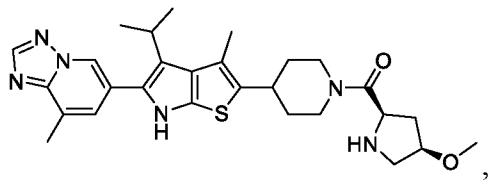
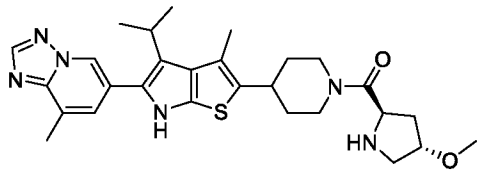
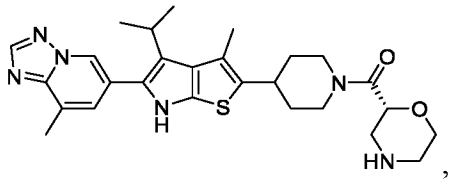
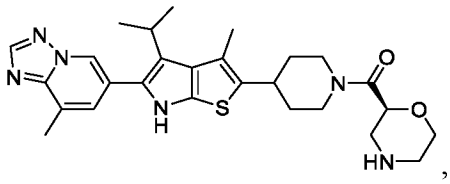
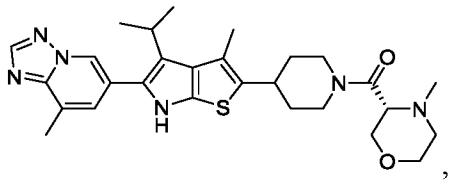
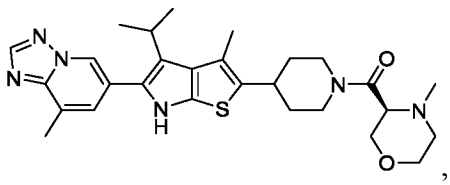
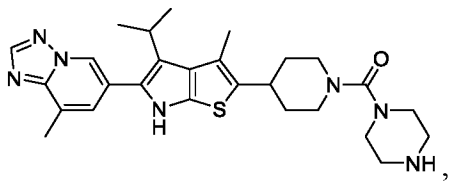
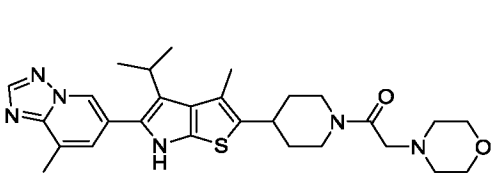
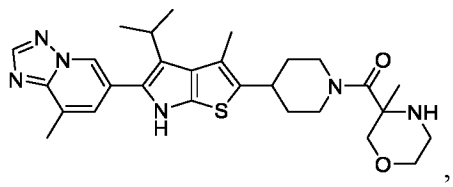
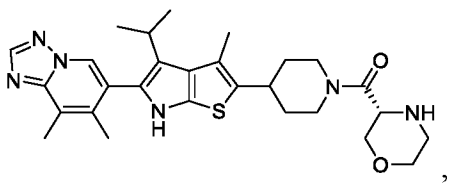
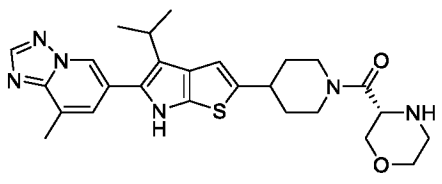
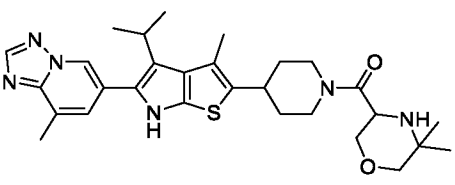
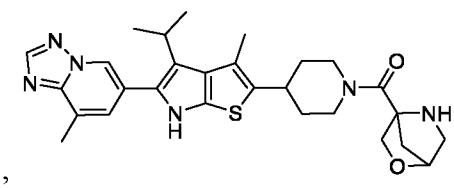
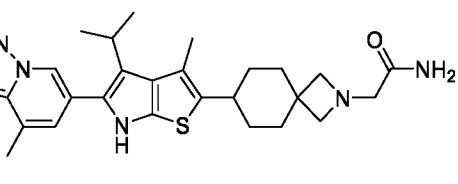
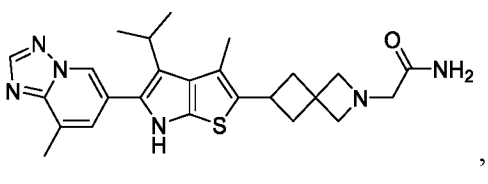
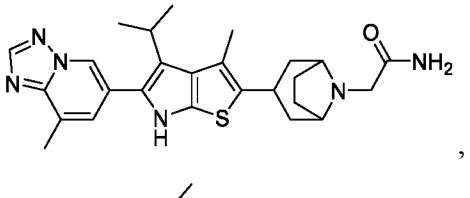
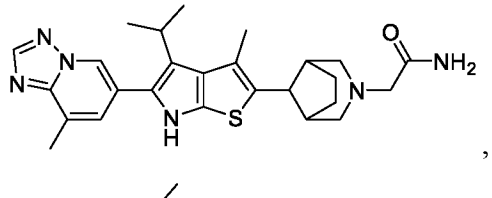
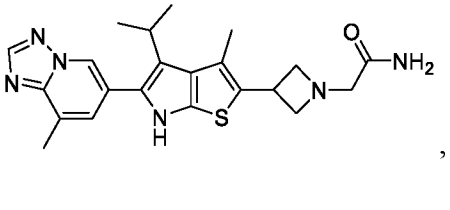
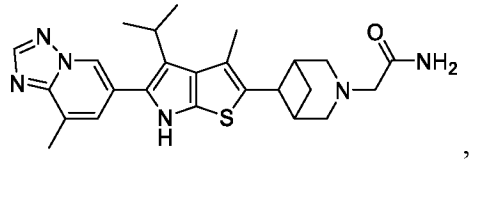
или его фармацевтически приемлемая соль.

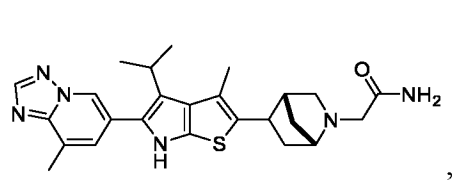
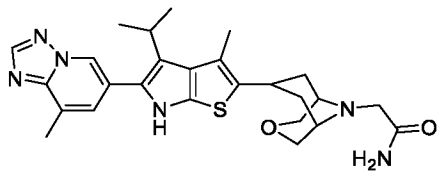
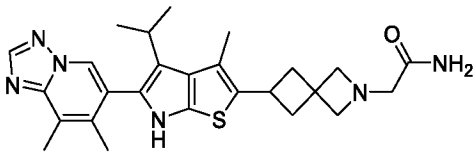
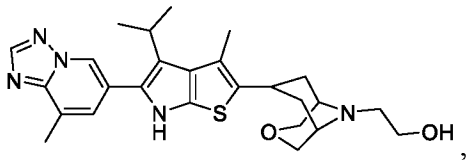
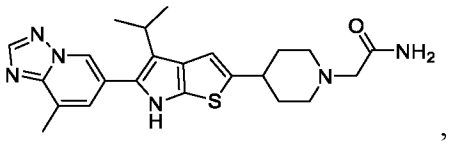
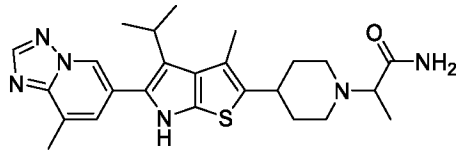
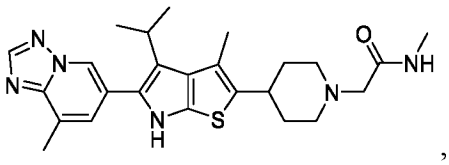
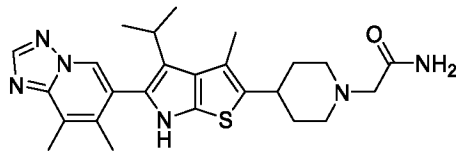
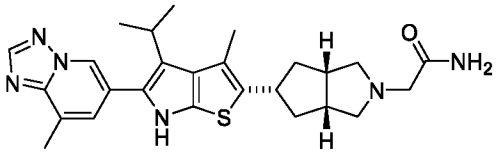
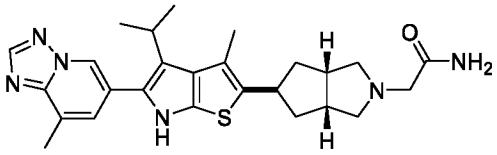
127. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

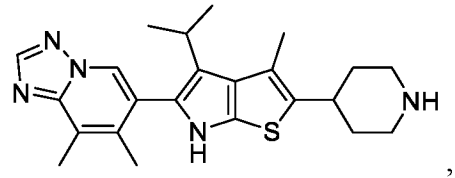
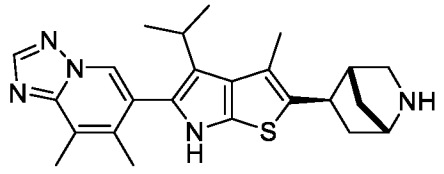
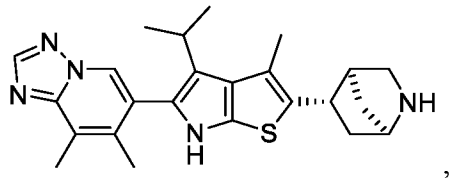
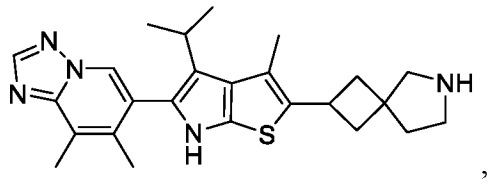
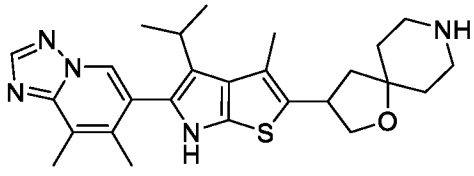
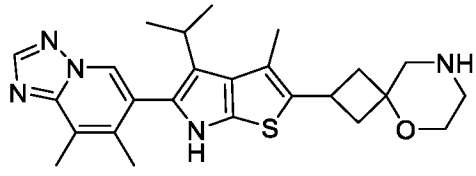
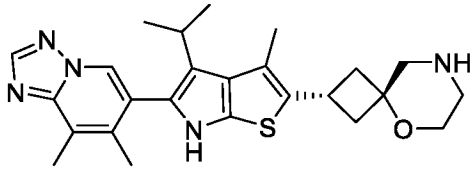
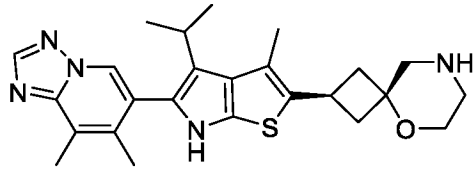
,

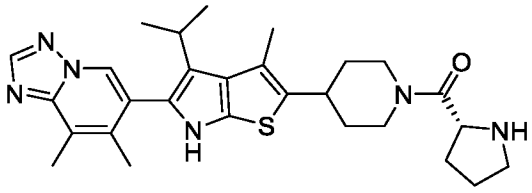
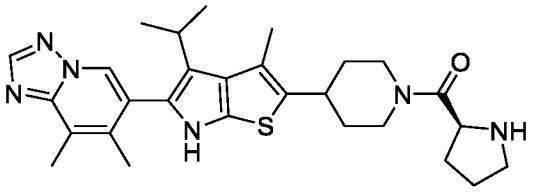
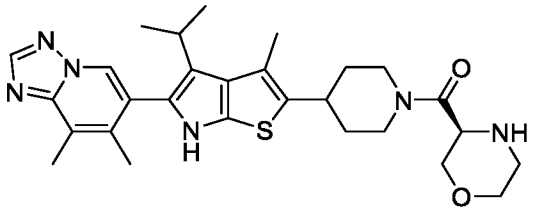
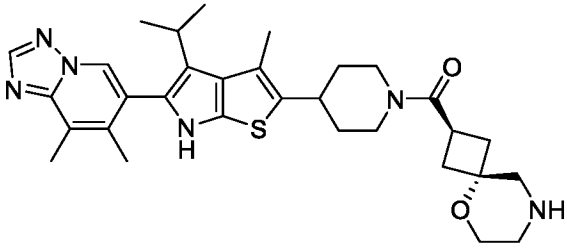
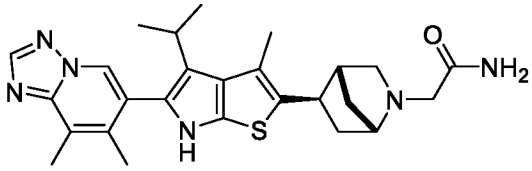
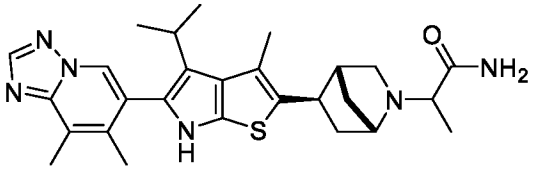
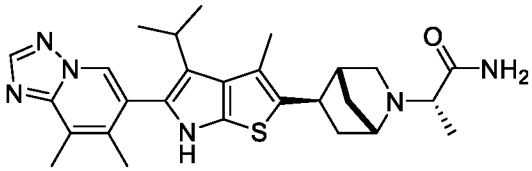
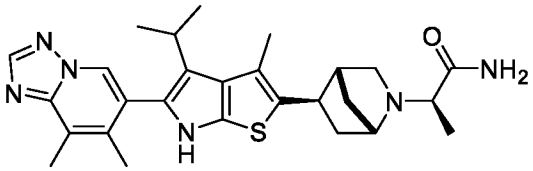
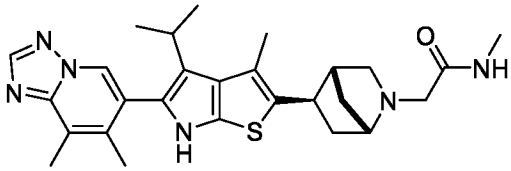
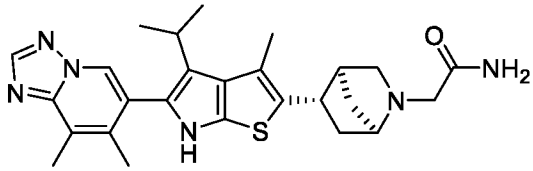
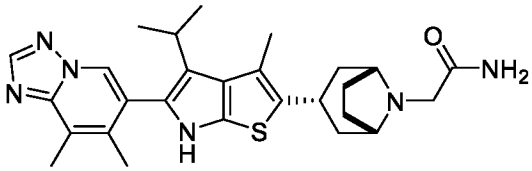
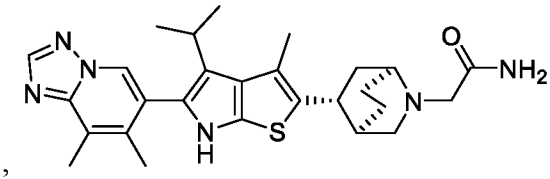
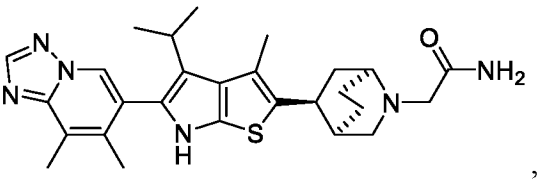
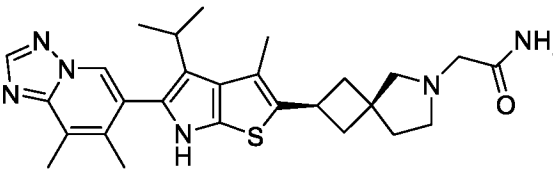
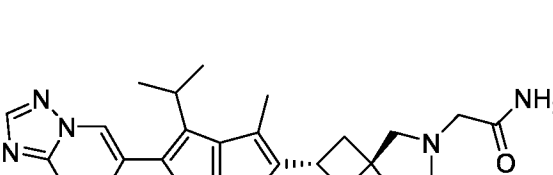
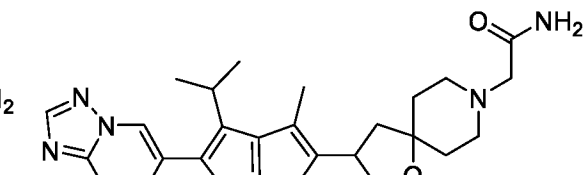
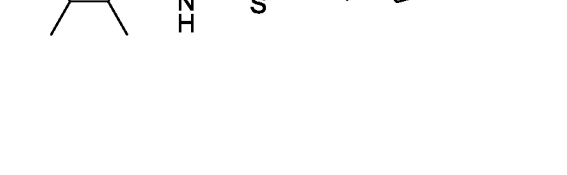

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

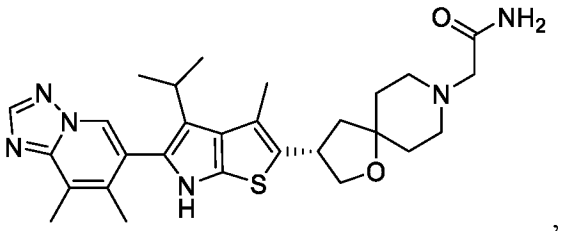
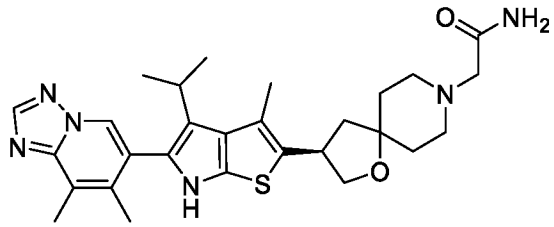
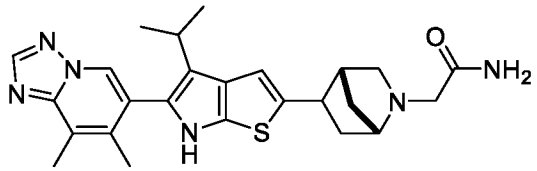
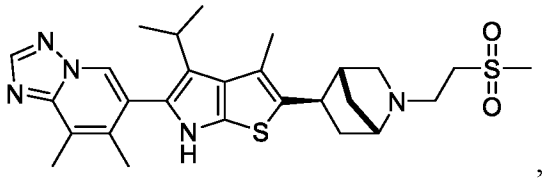
или его фармацевтически приемлемая соль.

128. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

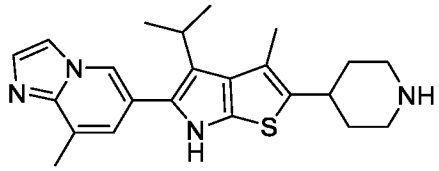
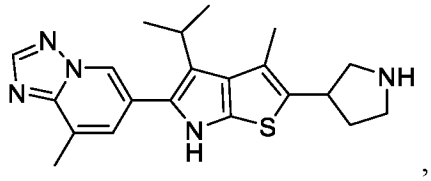
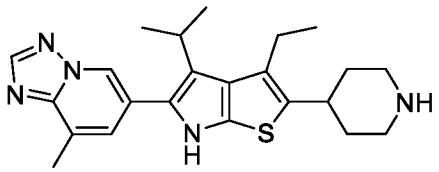
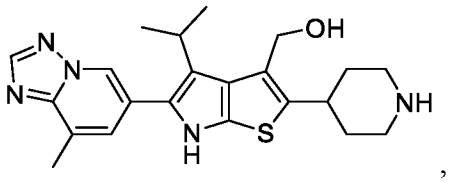
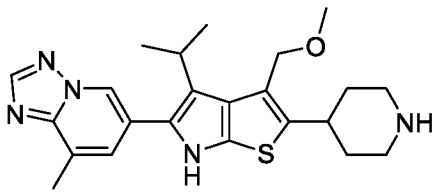
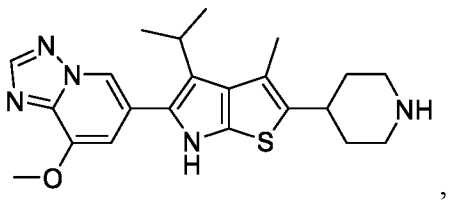
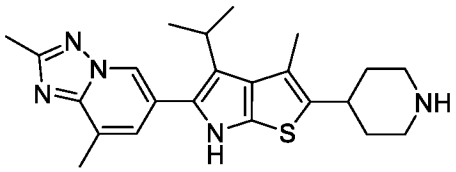
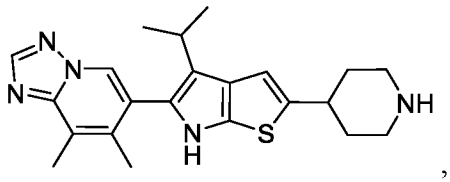
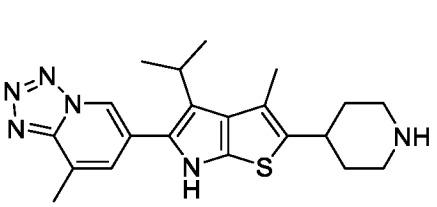
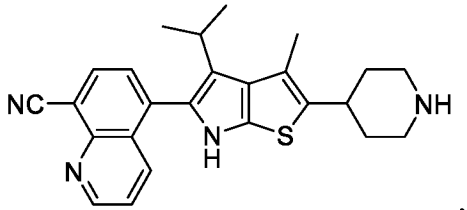
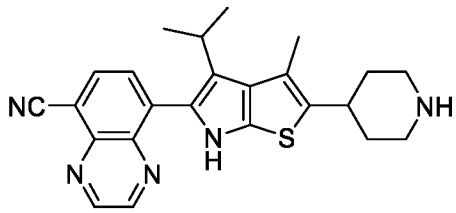
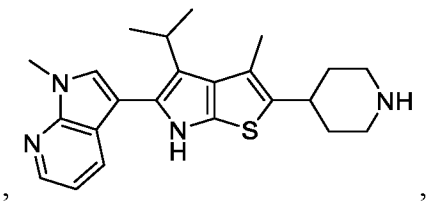

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

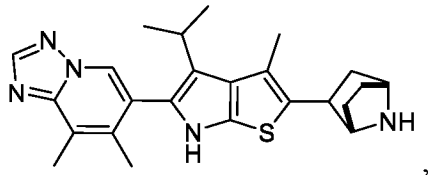
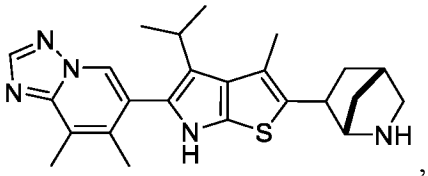
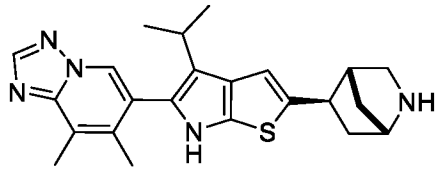
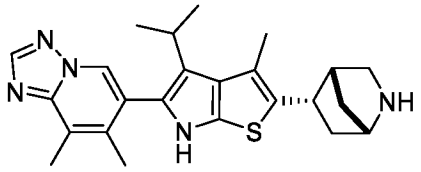
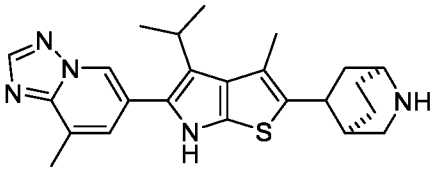
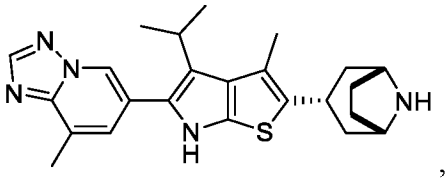
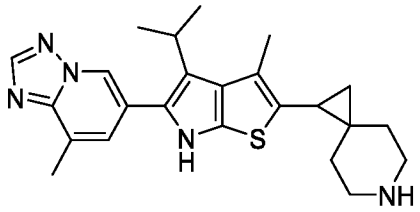
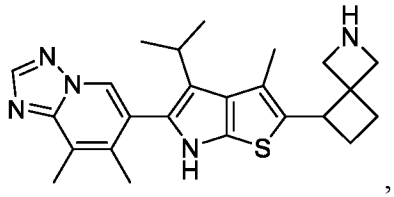
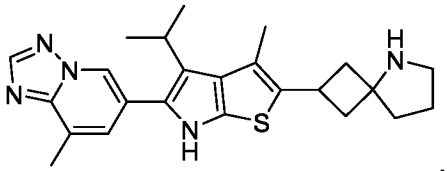
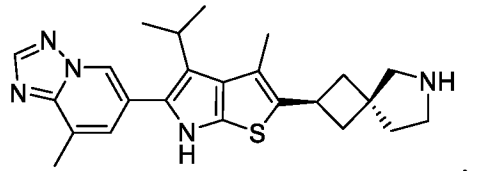
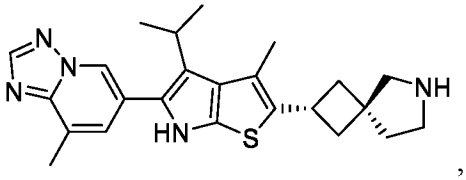
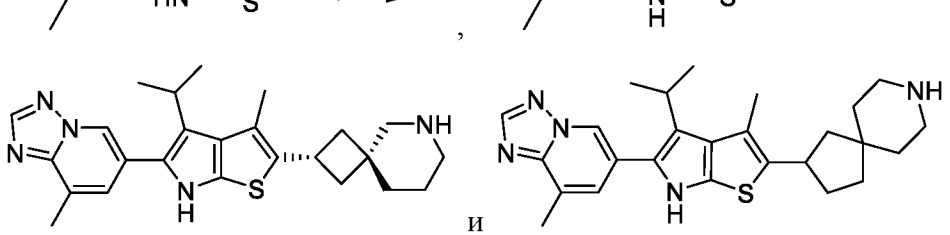
,


,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

129. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

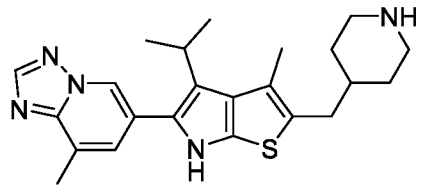
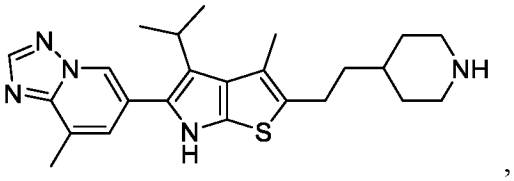
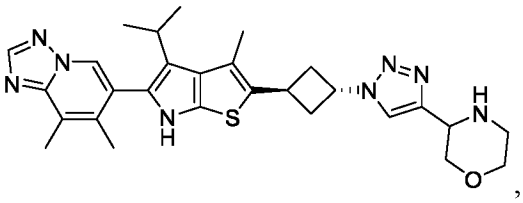
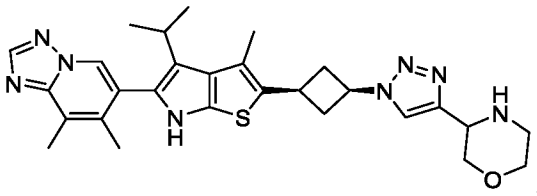
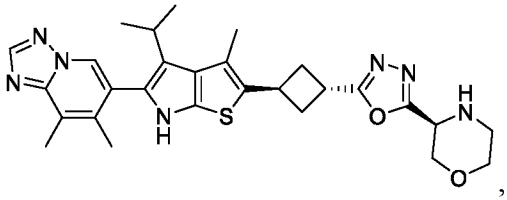
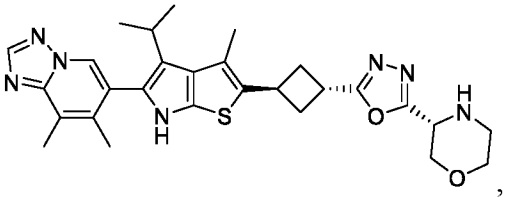
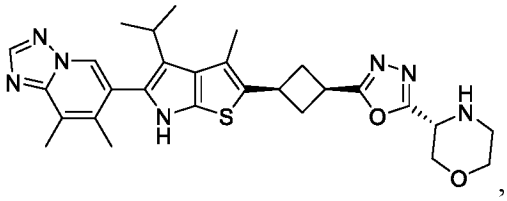
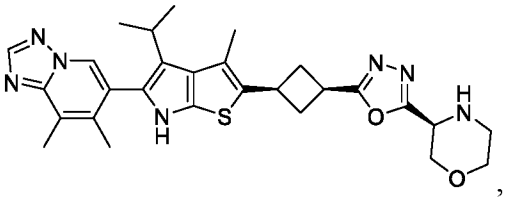
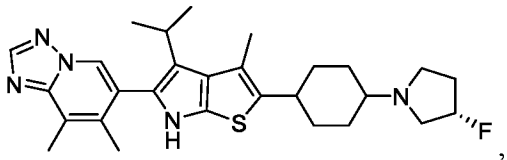
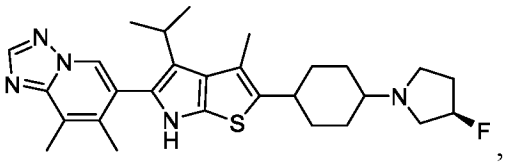
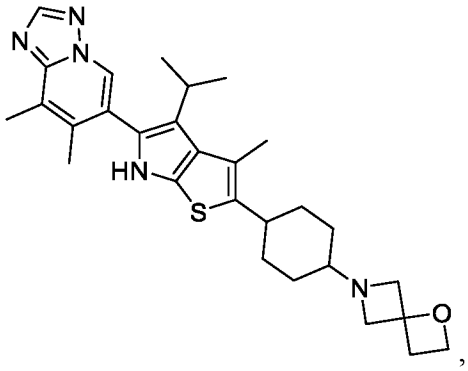
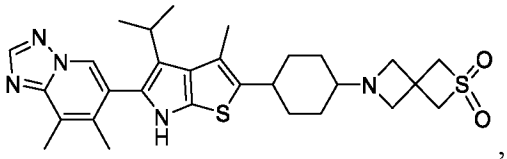
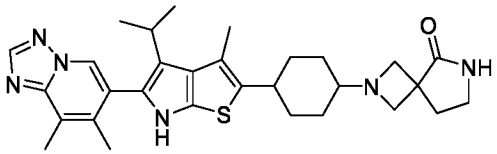
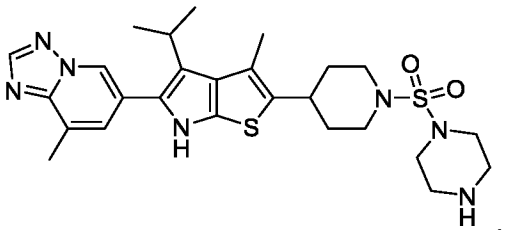
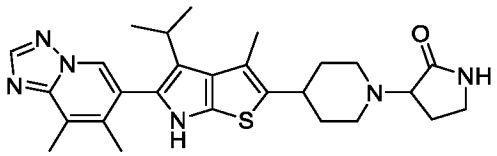
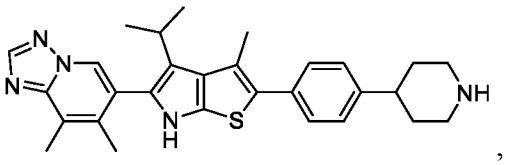

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

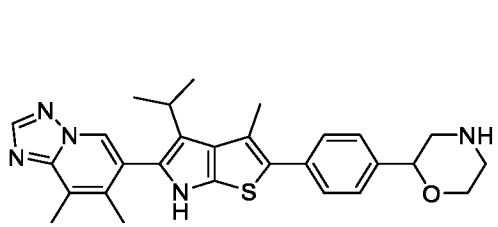
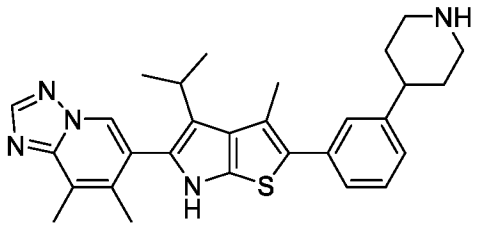
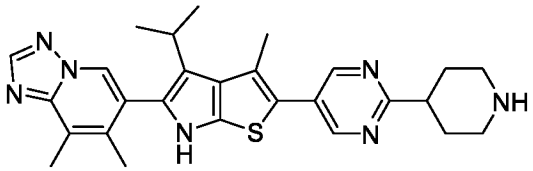
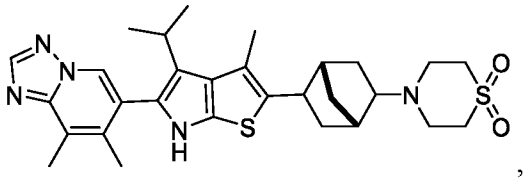
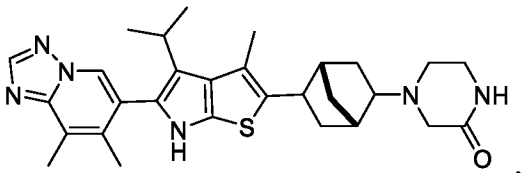
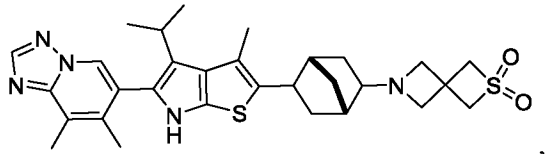
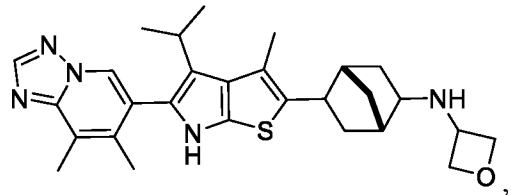
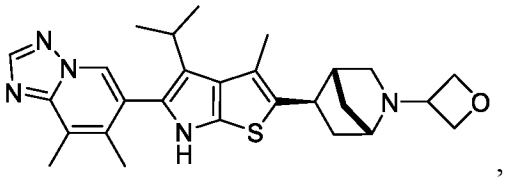
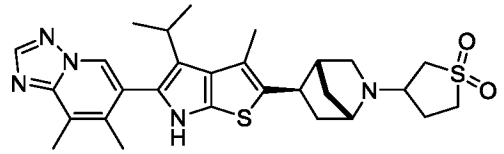
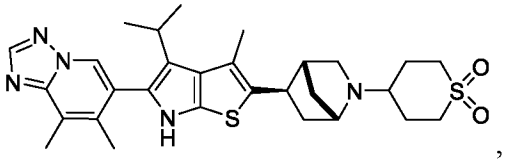
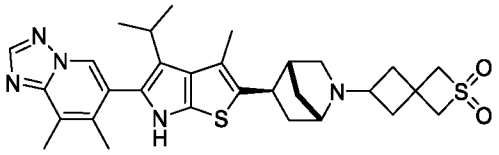
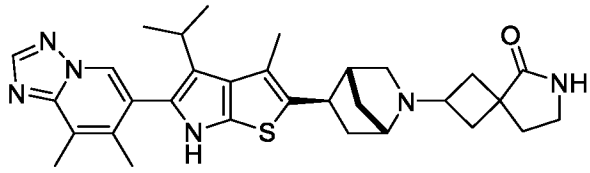
и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

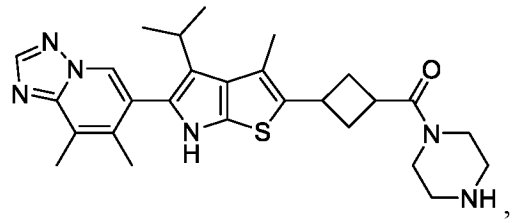
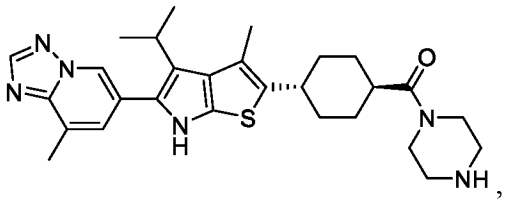
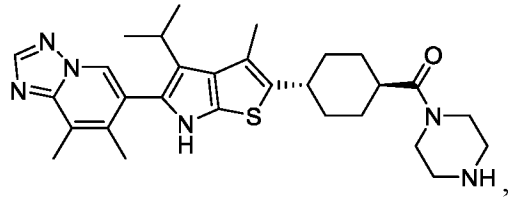
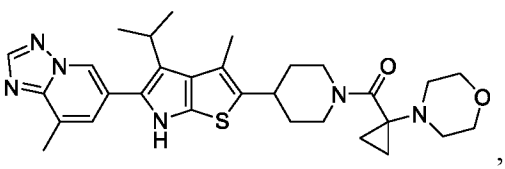
130. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

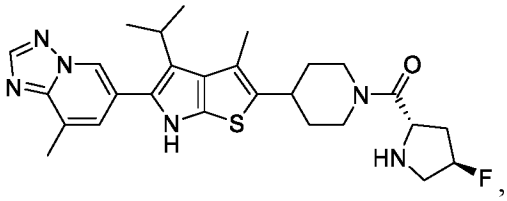
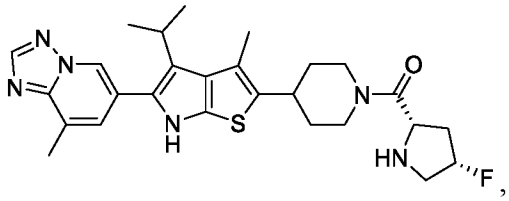
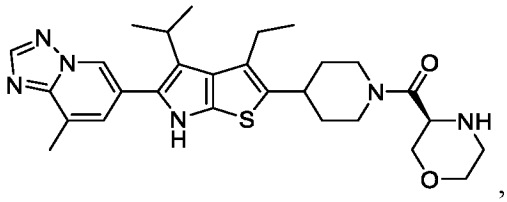
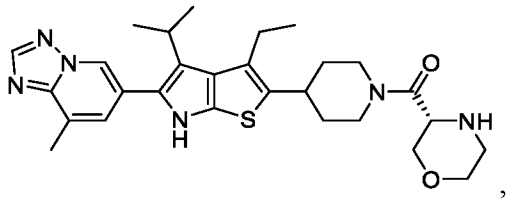
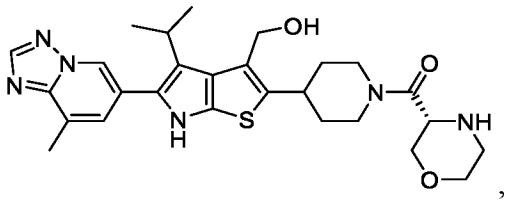
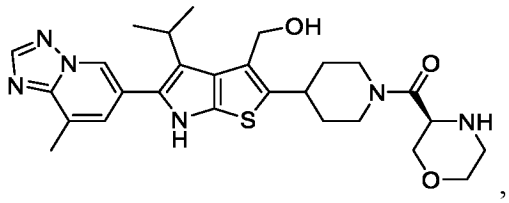
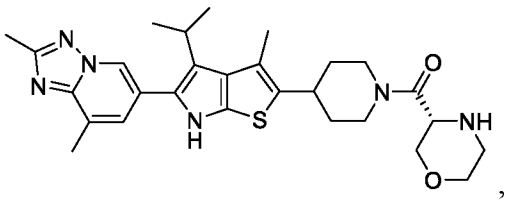
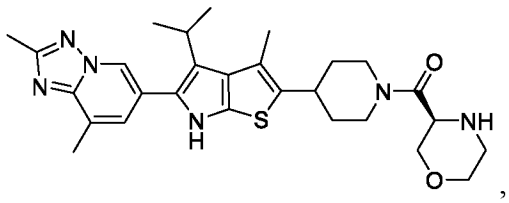
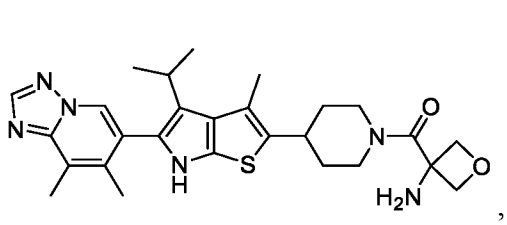
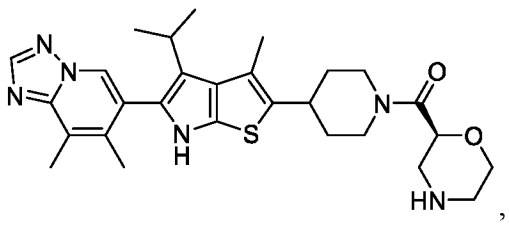
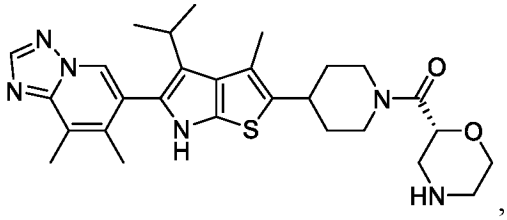
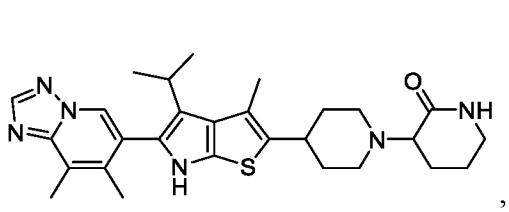
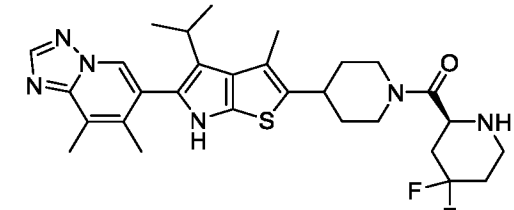
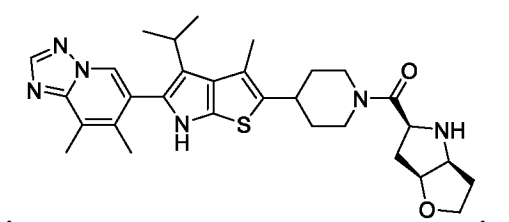
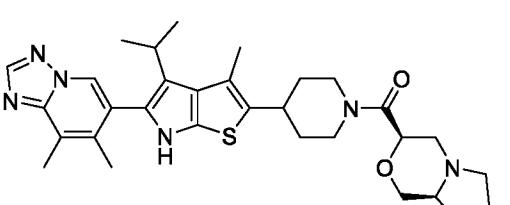
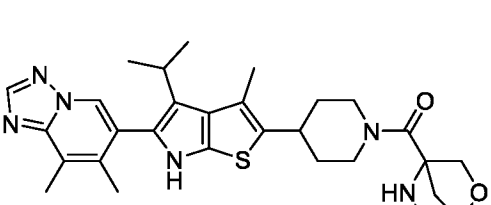

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

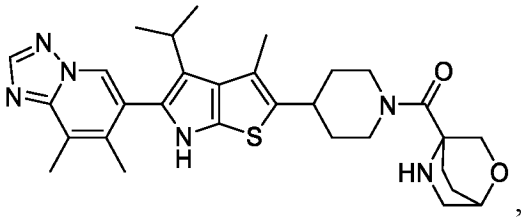
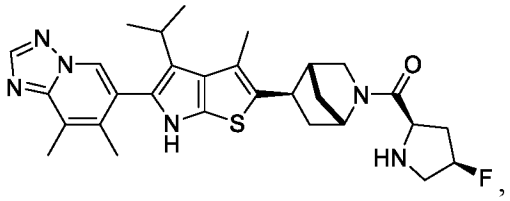
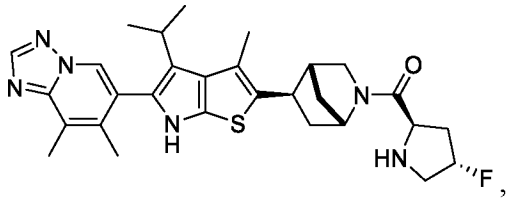
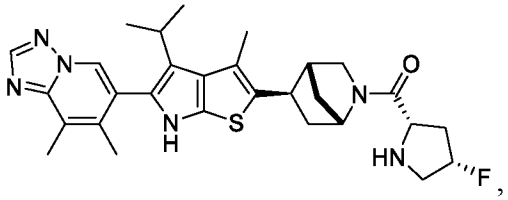
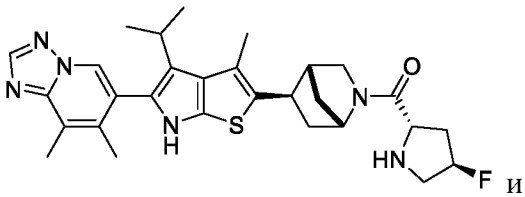
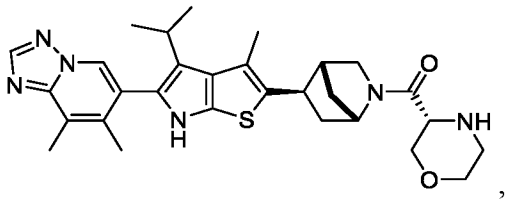
131. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

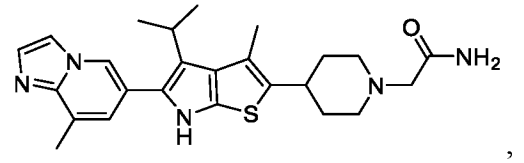
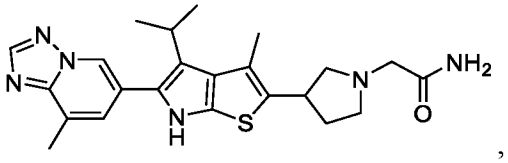
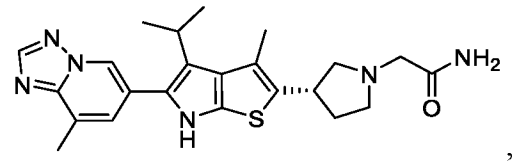
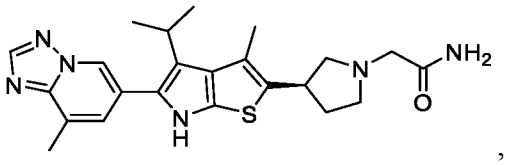
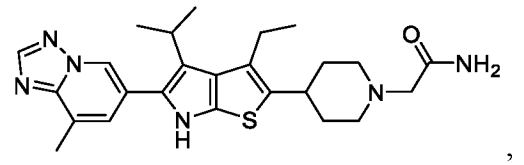
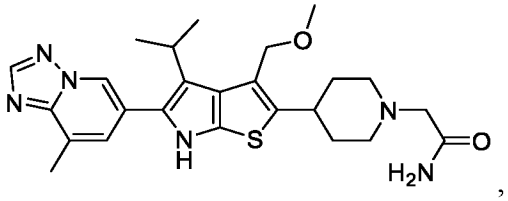
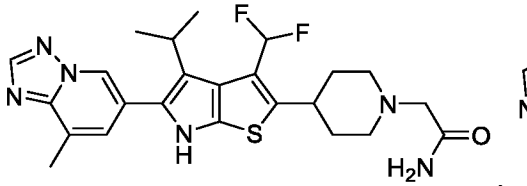
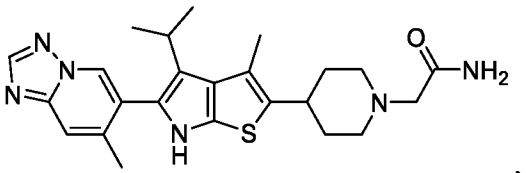
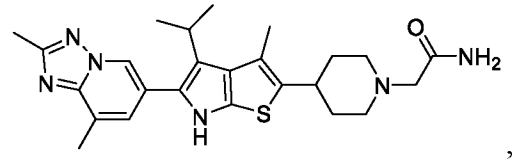
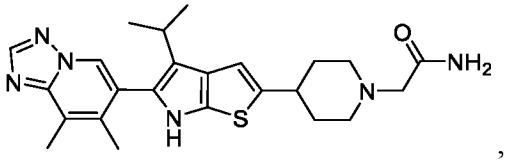
,

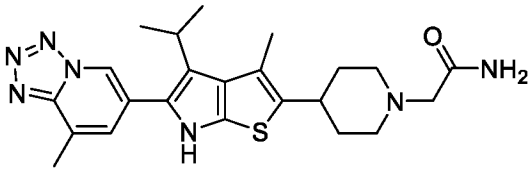
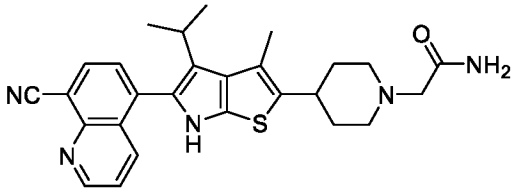
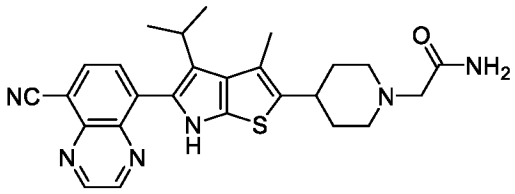
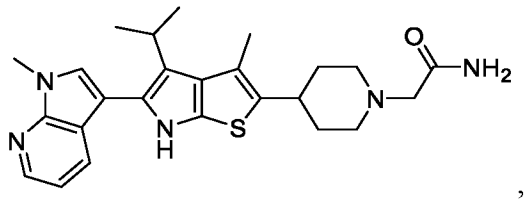
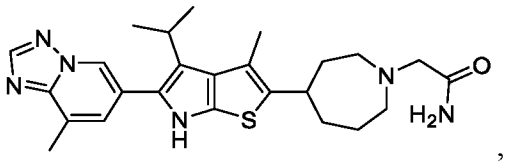
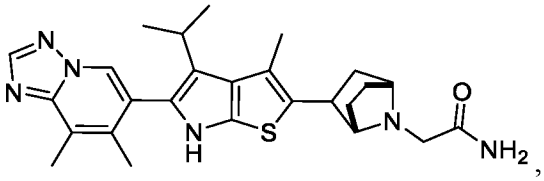
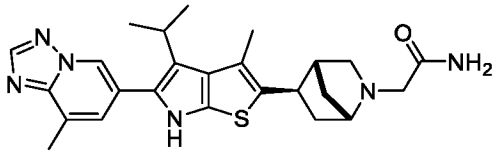
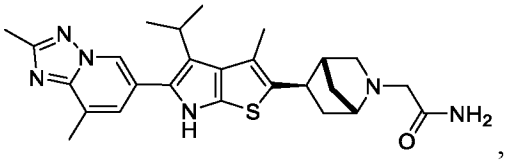
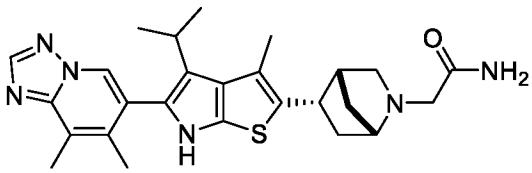
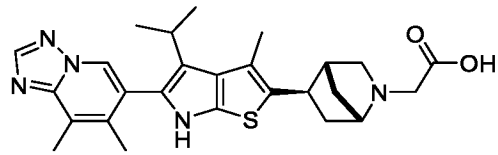
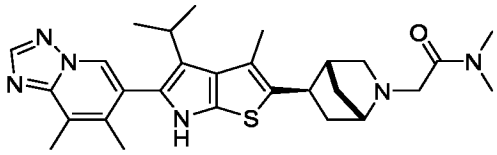
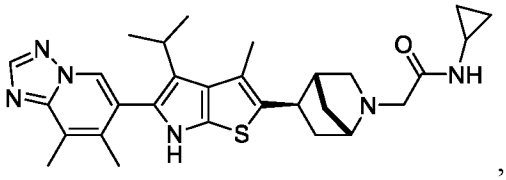
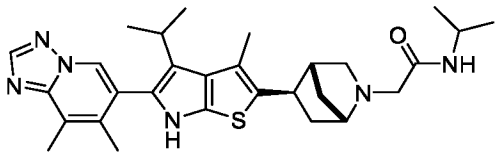
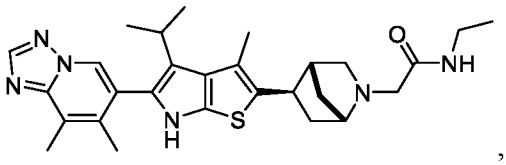
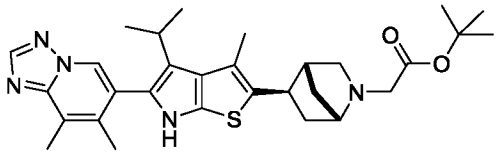
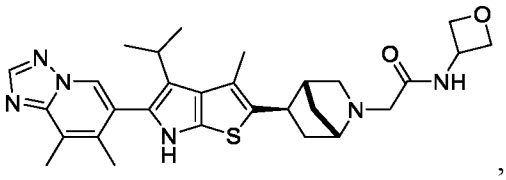
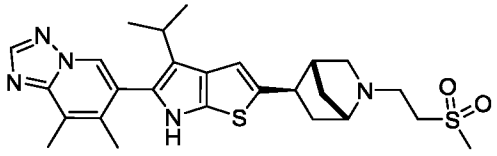
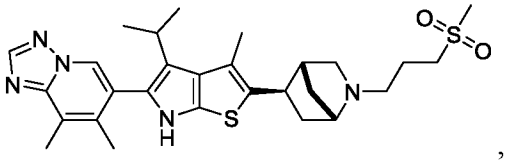
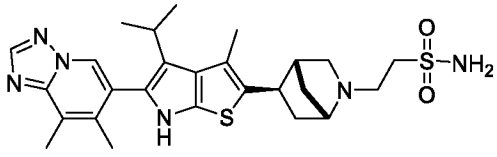
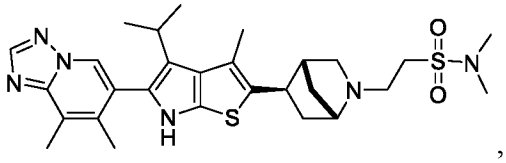
,

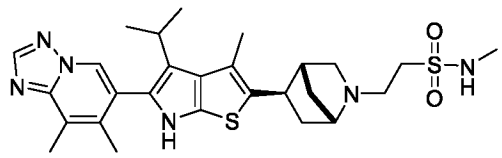
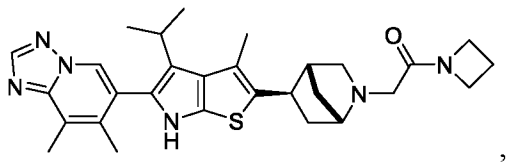
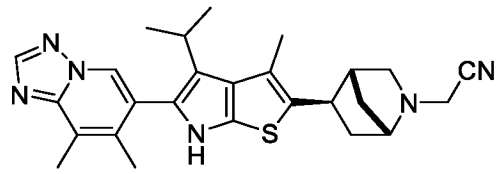
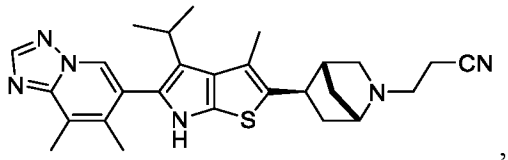
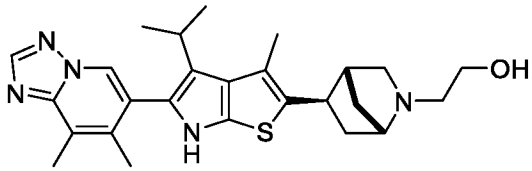
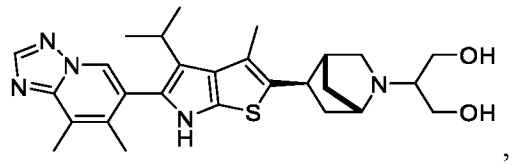
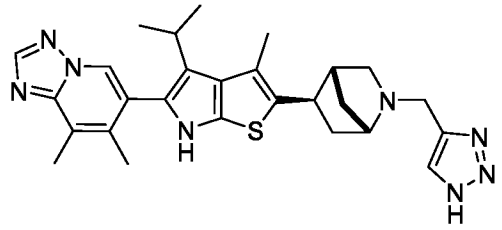
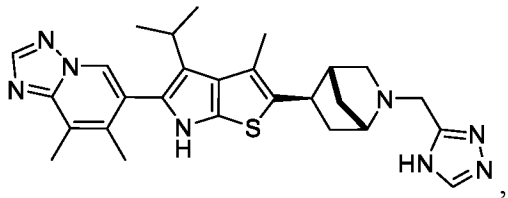
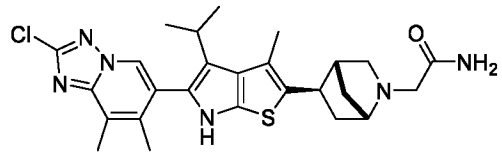
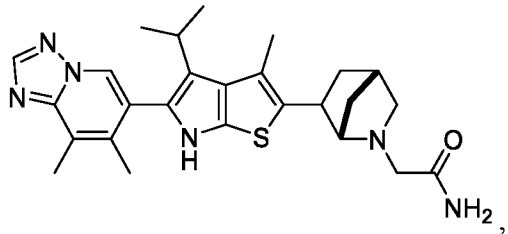
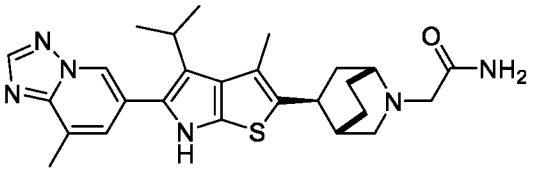
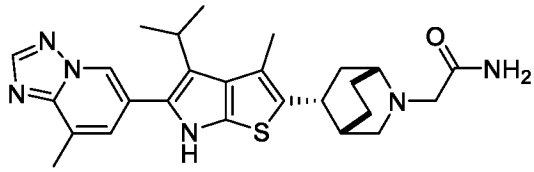
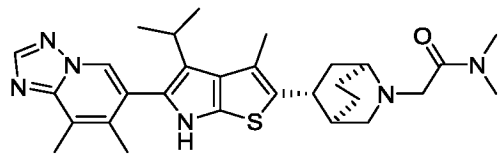
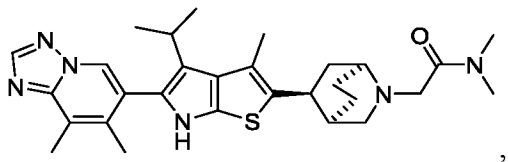
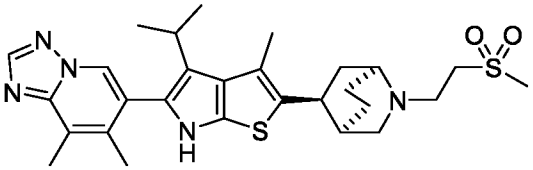
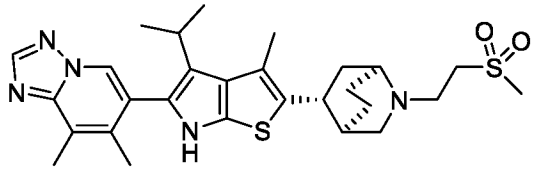
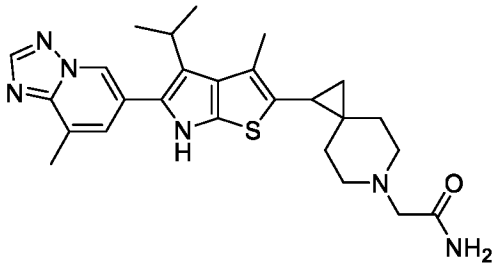
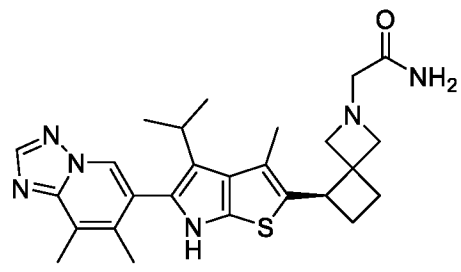

,

,

,

,

и

,

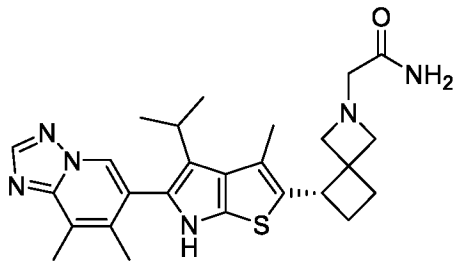
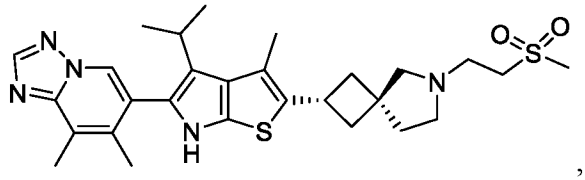
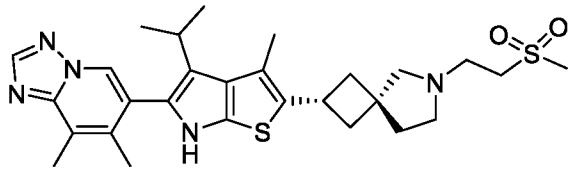
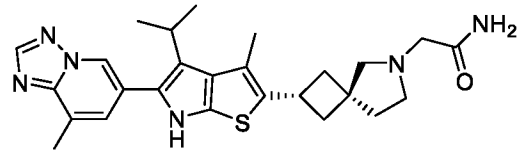
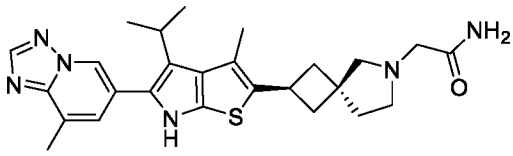
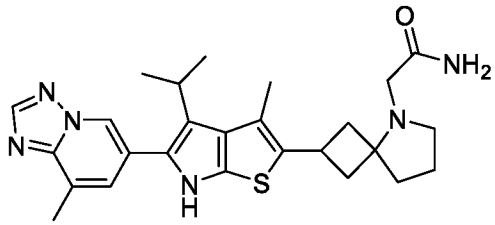
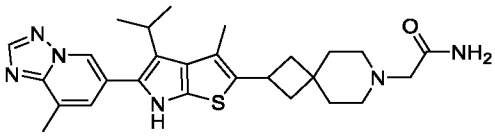
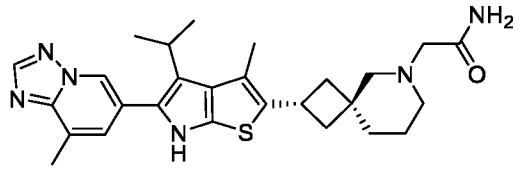
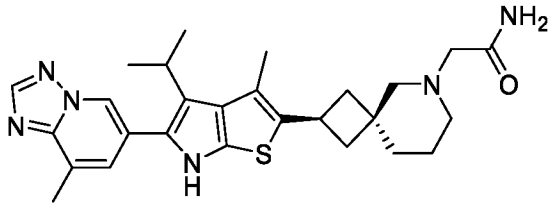
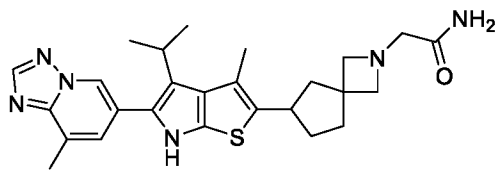
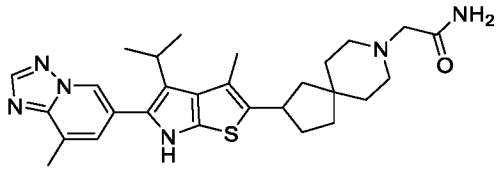
или его фармацевтически приемлемая соль.

132. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

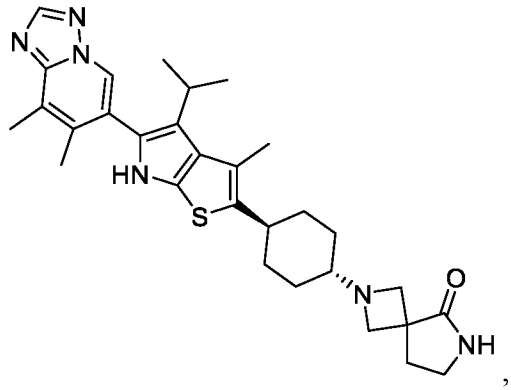
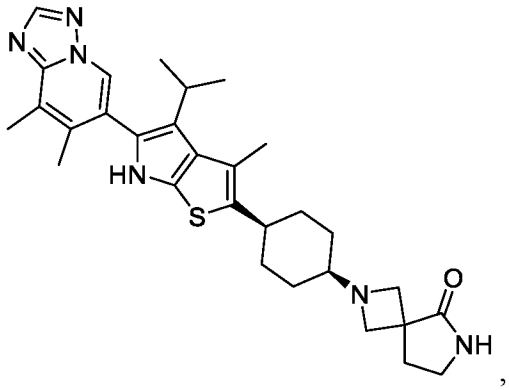
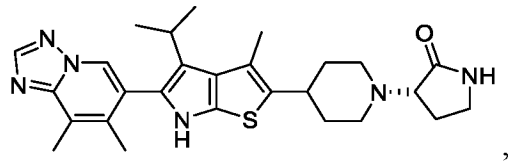
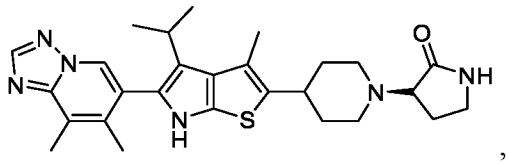
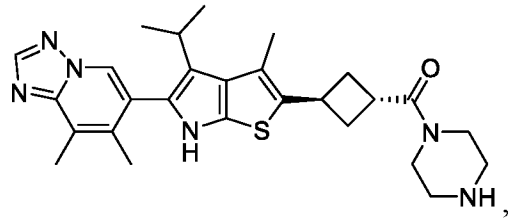
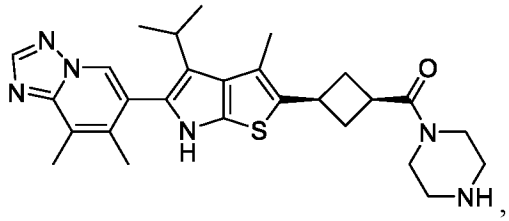
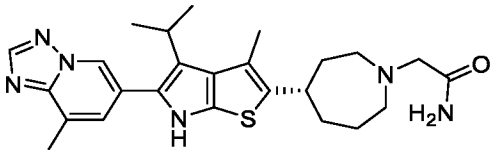
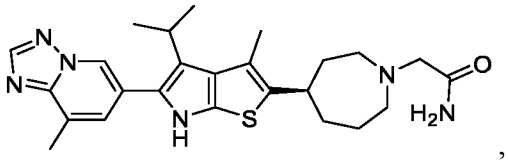

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

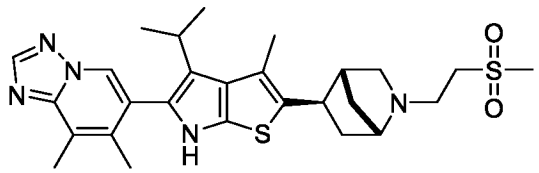
или его фармацевтически приемлемая соль.

133. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

и

,

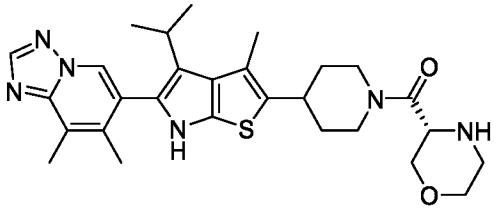
или его фармацевтически приемлемая соль.

134. Соединение, которое представляет собой


,

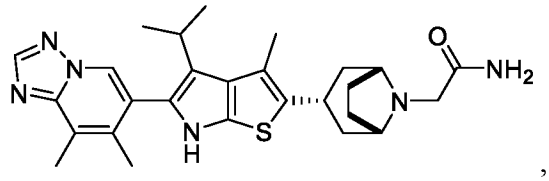
или его фармацевтически приемлемая соль.

135. Соединение, которое представляет собой


,

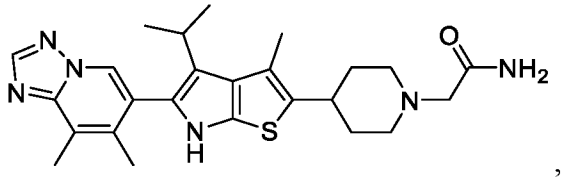
или его фармацевтически приемлемая соль.

136. Соединение, которое представляет собой


,

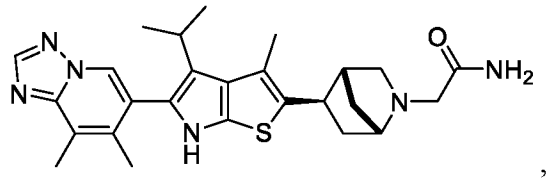
или его фармацевтически приемлемая соль.

137. Соединение, которое представляет собой


,

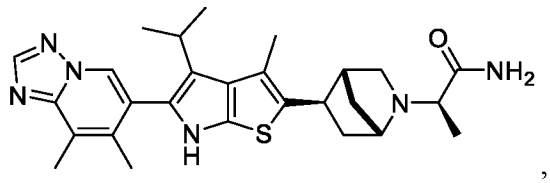
или его фармацевтически приемлемая соль.

138. Соединение, которое представляет собой


,

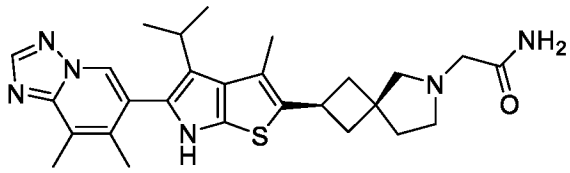
или его фармацевтически приемлемая соль.

139. Соединение, которое представляет собой


,

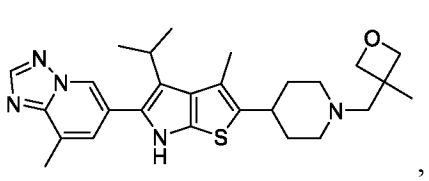
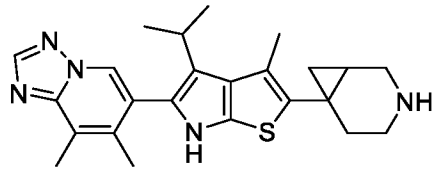
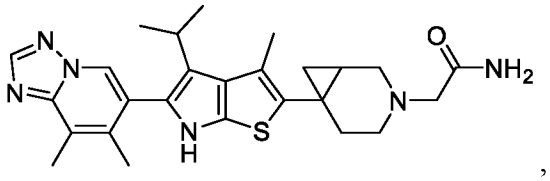
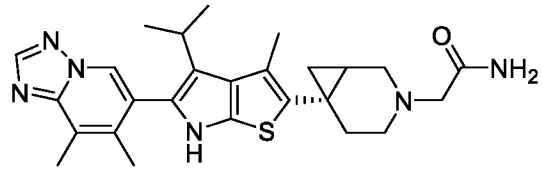
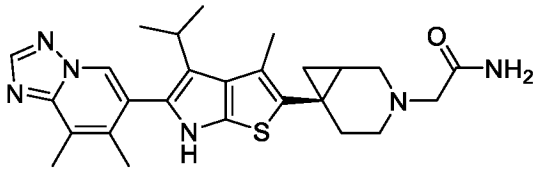
или его фармацевтически приемлемая соль.

140. Соединение, которое представляет собой


,

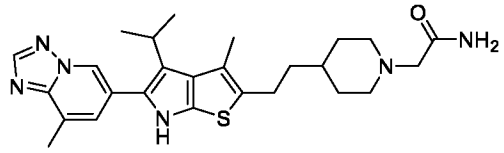
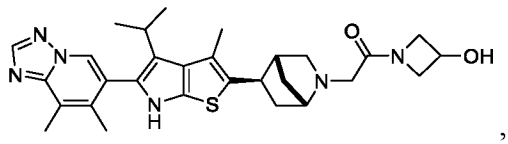
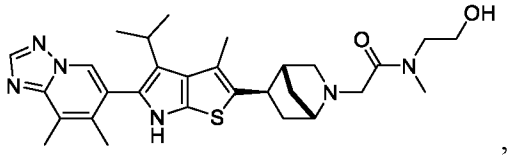
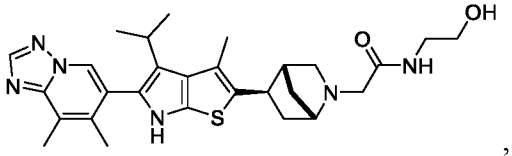
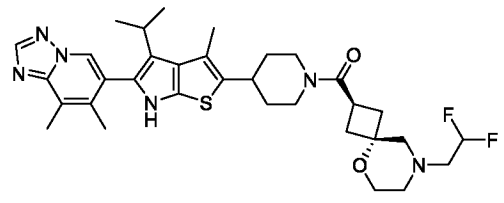
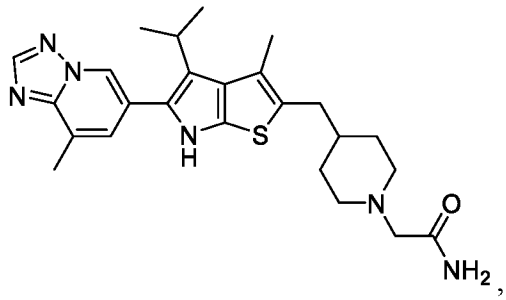
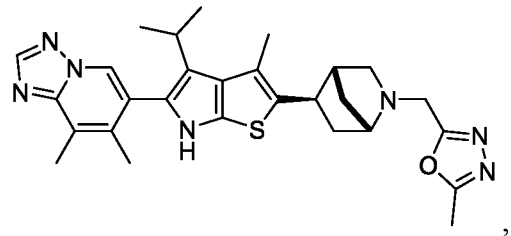
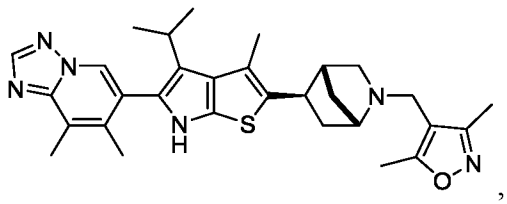
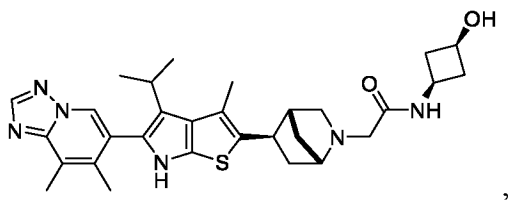
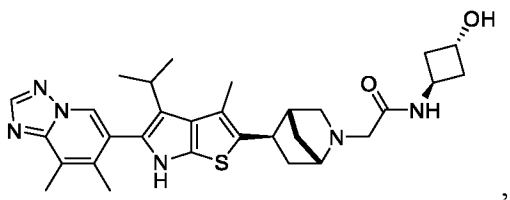
или его фармацевтически приемлемая соль.

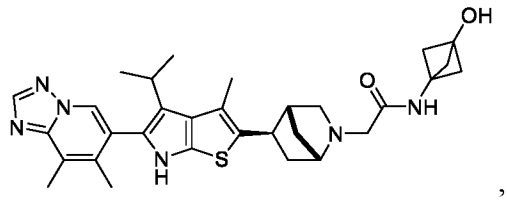
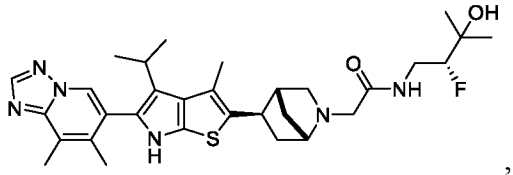
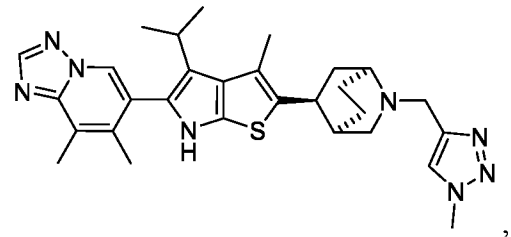
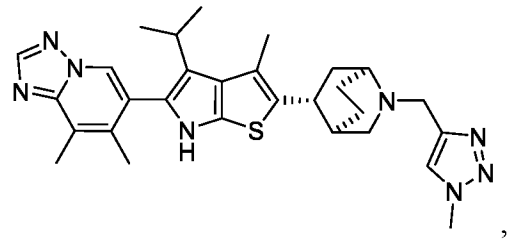
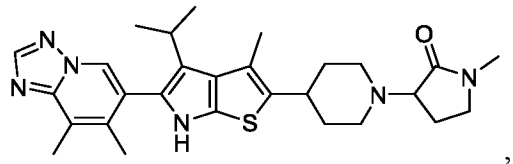
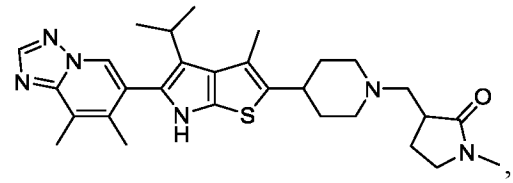
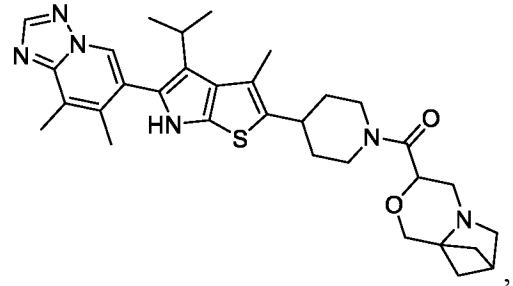
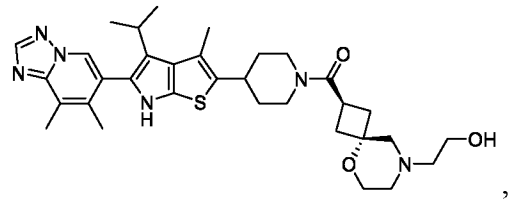
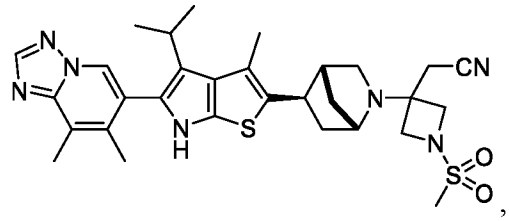
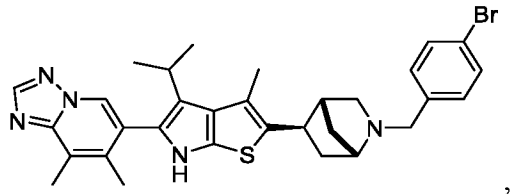
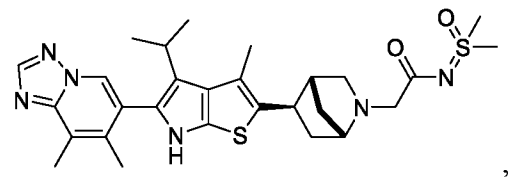
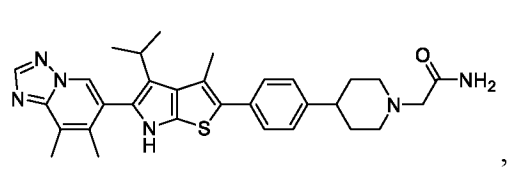
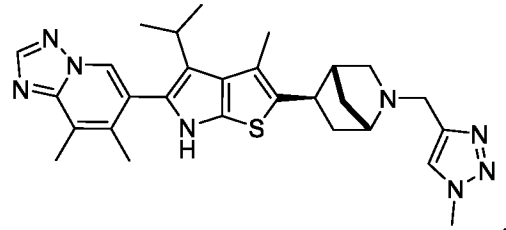
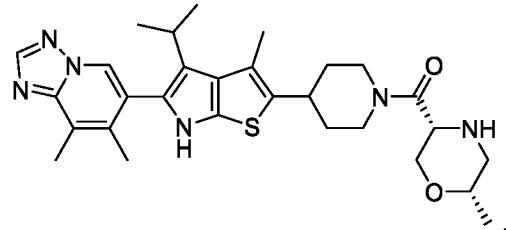
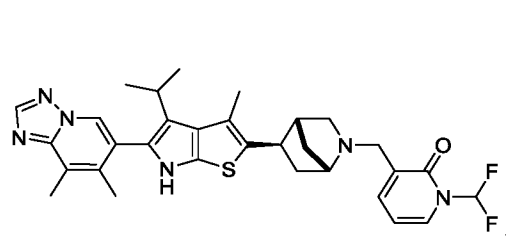
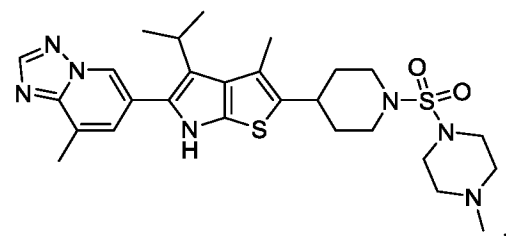
141. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

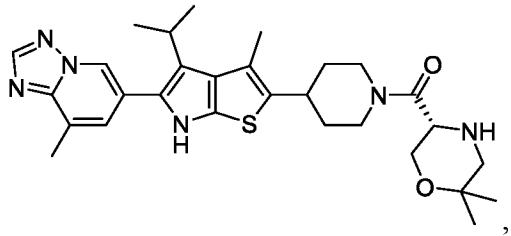
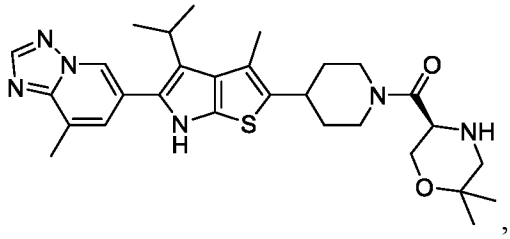
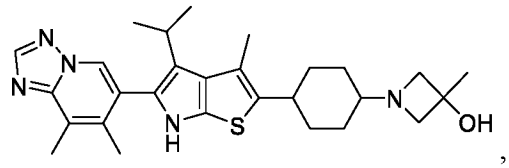
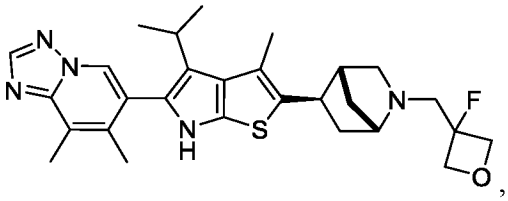
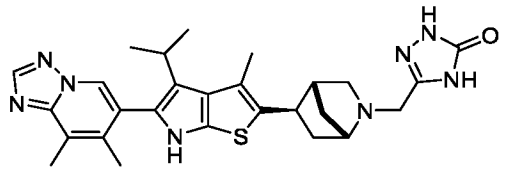
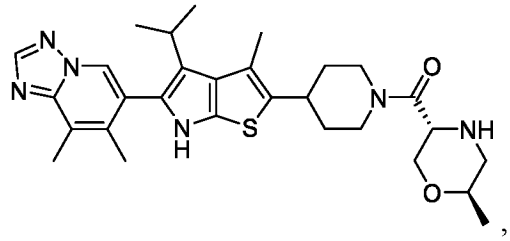
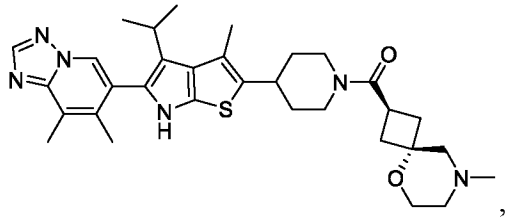
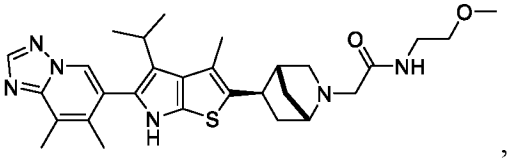
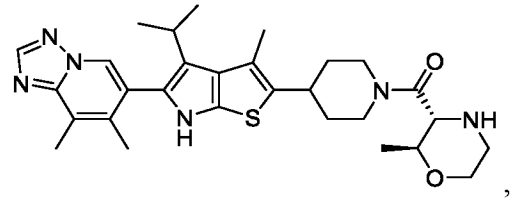
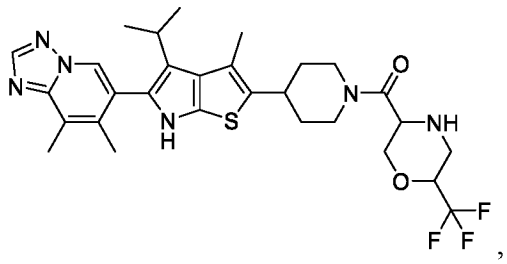
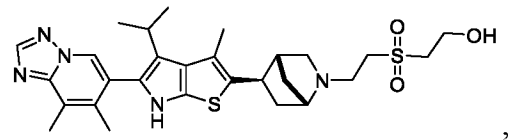
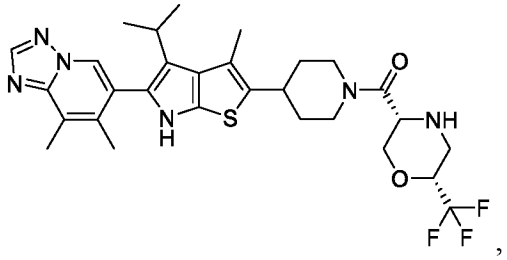
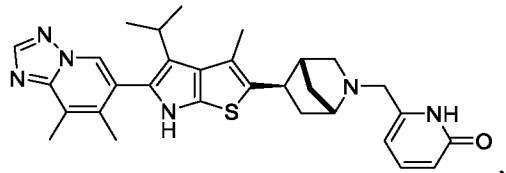
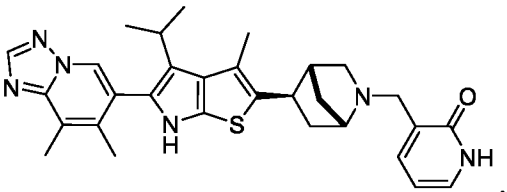
142. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

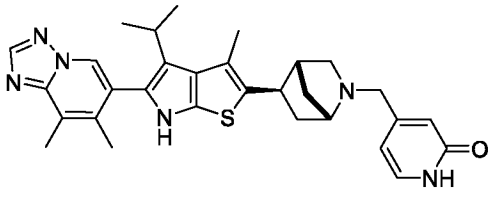
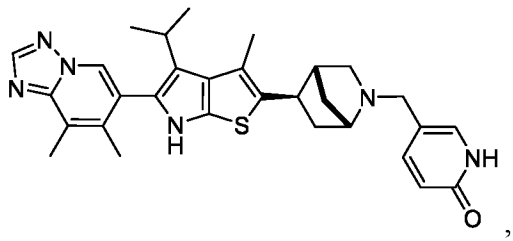
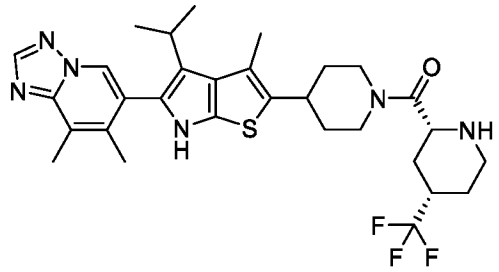
,

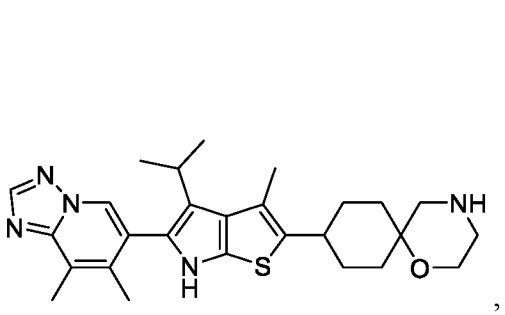
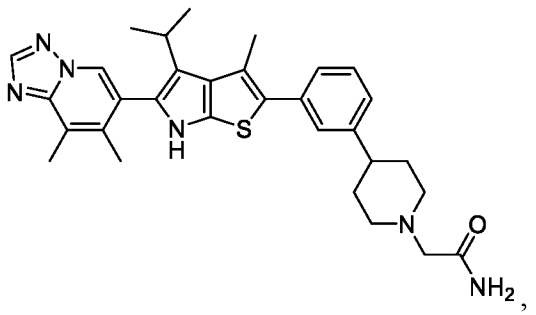
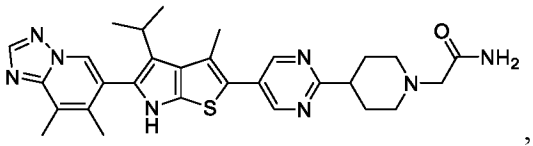
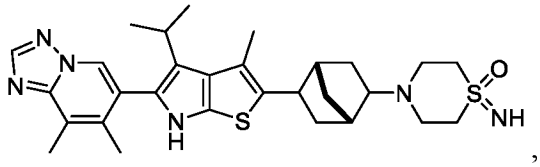
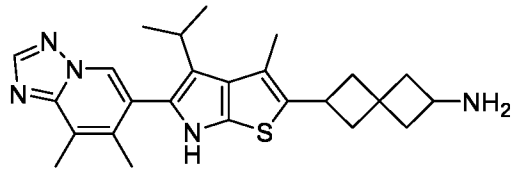
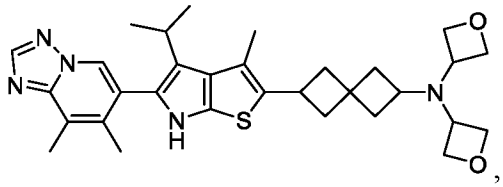
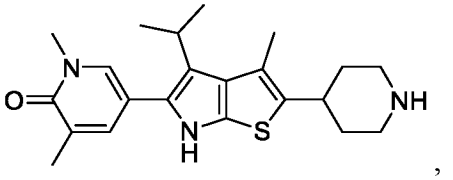
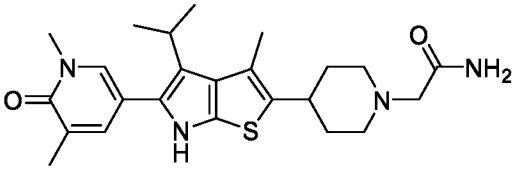
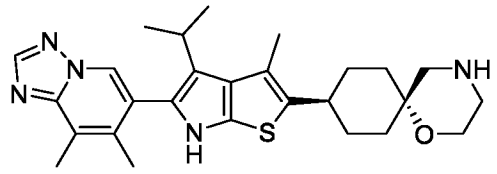
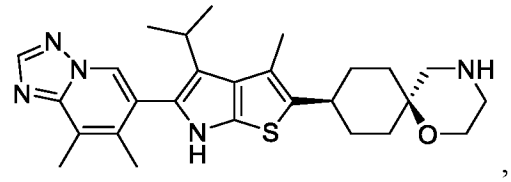
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

143. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

144. Фармацевтическая композиция по п. 143, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

145. Фармацевтическая композиция по п. 144, в которой один или более дополнительных терапевтических агентов содержат противомалярийное средство.

146. Фармацевтическая композиция по п. 145, в которой противомалярийное средство выбрано из хлорохина и гидроксихлорохина или его фармацевтически приемлемой соли.

147. Способ ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

148. Способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

149. Способ ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

150. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и/или 8, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142, или его фармацевтически приемлемой соли или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

151. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

152. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

153. Способ лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

154. Способ по п. 153, в котором воспалительное заболевание выбирают из воспалительного заболевания кишечника, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, гломерулонефрита, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), дерматомиозита, полимиозита, системного склероза, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительной анемии, обусловленной синдромом активации макрофагов, IgA-нефропатии, сахарного диабета I типа, неалкогольного стеатогепатита и синдрома Шегрена.

155. Способ лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

156. Способ лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 143–146.

157. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции. по любому из пп. 143–146.

158. Способ по любому из пп. 147–157, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или его фармацевтически приемлемой соли.

159. Способ по п. 158, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из велтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006-N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба,

искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекселимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 (афиметорана), NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI–O-703, ланраплениба (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK–SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB–SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратида), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола, кортикостероидов, азатиоприна, микофенолата мофетила, метотрексата, циклофосамида, ритуксимаба, нестероидных противовоспалительных препаратов, белимумаба, воклоспорина и AMG-592 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ, или любой их комбинации.

160. Способ по любому из пп. 147–159, в котором субъект представляет собой человека.

161. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в терапии.

162. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе ингибирования активности толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного

количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

163. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

164. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе ингибирования активности толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

165. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью толл-подобных рецепторов 7 и/или 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

166. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения заболевания или состояния, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 7 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

167. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью толл-подобного рецептора 8 у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение

субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

168. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

169. Применение по п. 168, в котором воспалительное состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, гломерулонефрита, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), дерматомиозита, полимиозита, системного склероза, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительной анемии, обусловленной синдромом активации макрофагов, IgA-нефропатии, сахарного диабета I типа, неалкогольного стеатогепатита и синдрома Шегрена.

170. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения системной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

171. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения кожной красной волчанки у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

172. Соединение по любому из пп. 1–142 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 143–146 для применения в способе лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение

субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

173. Применение по любому из пп. 161–172, дополнительно включающее введение одного или более дополнительных терапевтических агентов.

174. Применение по п. 173, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из велтузумаба, PF-06835375, экулизумаба, милатузумаба, SM-06, SM-03, BT-063, QX-006-N, BOS-161721, AK-101, TNX-1500, терализумаба, даксдилимаба, TAK-079, фельзартамаба, итолизумаба, анифролумаба, искалимаба, дапиролизумаба пегола, ланалумаба, LY-3361237, JNJ-55920839, UBP-1213, DS-7011, PFI-102, BIIB-059, обекселимаба, талакотузумаба, вобарилизумаба, TE-2324, PRV-3279, хлорохина, гидроксихлорохина, гидроксихлорохина сульфата, COV-08-0064; GNKS-356, AVO-101, розибафуспа альфа, VRN-02, аннексузлимаба, ALPN-101, бендамустина гидрохлорида, BMS-986256 (афиметорана), NKTR-35, атакицепта, телитацицепта, M-5049, KZR-616, KPG-818, вердинексора, ALPN-303, вальзифлоцепта, LA-1, ценеримода, преднизолона, кортикотропина, деукравацитиниба, CPL-409116, CS-12192, тофацитиниба цитрата, ISB-830, DV-1079, аджулемовой кислоты, ибердомида, TAM-01, BML-258, брепоцитиниба, SDC-1801, SDC-1802, ICP-330, NTR-441, далазатида, GSK-2646264, SKI–O-703, ланрапленибa (GS-9876), GNS-1653, HMPL-523, RSLV-132, биоподобного интерлейкину-2 лекарственного препарата, биоподобного интерлейкину-2 Anteluke лекарственного препарата, рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, ILT-101, CUG-252, DZ-2002, ПЭГилированного HLA-x (SLE), AC-0058, фенебрутиниба, XNW-1011, тирабрутиниба гидрохлорида, бранебрутиниба, элсубрутиниба, орелабрутиниба, DWP-213388, INV-103, R-сальбутамола сульфата, анторинов, NIK–SMI1, X-6, INV-17, Oshadi D, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба, итацитиниба, INCB-54707, делгоцитиниба, DWP-212525, CKD-971, как мометазон, бетаметазона, форигеримода, анандамида, DCB–SLE1, триоксида мышьяка, таируимида, TV-4710 (эдратида), аллогенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины человека (hUC-MSC), LC-200, BI-705564, SM-934, GX-101, TXR-712, TXR-711, CIT-013, MHV-370, Panzyga®, TPX-6001, TPX-7001, артенимола, кортикостероидов, азатиоприна, микофенолата мофетила, метотрексата, циклофосамида, ритуксимаба, нестероидных противовоспалительных препаратов, белимумаба, воклоспорина и AMG-592 или их фармацевтически приемлемой соли.

175. Применение по любому из пп. 161–174, в котором субъект представляет собой человека.