

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492119 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.16

(22) Дата подачи заявки
2023.02.17

(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

(31) 63/311,612; 63/379,340

(32) 2022.02.18; 2022.10.13

(33) US

(86) PCT/US2023/062780

(87) WO 2023/159154 2023.08.24

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

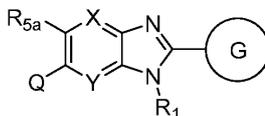
(72) Изобретатель:

Йун Дэвид С., Лю Чуньцзянь,
Регуэйро-Рен Алисия (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Гизатуллина Е.М., Угрюмов
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или его соль, где X, Y, Q, G, R₁ и R_{5a} определены в настоящем документе. Кроме того, раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов TLR9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения можно применять для лечения, предупреждения или замедления фиброзных заболеваний.

A1

202492119

202492119

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США с серийным номером 63/311612, поданной 18 февраля 2022 года, и предварительной заявки на патент США с серийным номером 63/379340, поданной 13 октября 2022 года, каждая из которых полностью включена в настоящий документ.

Описание

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным имидазопиридицильным соединениям, пригодным для применения в качестве ингибиторов передачи сигнала через толл-подобный рецептор 9 (TLR9). В настоящем документе представлены замещенные имидазопиридицильные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, которые можно применять для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR9, таких как фиброзные заболевания, и к способам ингибирования активности TLR9 у млекопитающих.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, обладающие способностью инициировать воспалительную реакцию при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или ассоциированных с микроорганизмами молекулярных паттернов (MAMP). Всего было идентифицировано 10 человеческих TLR, которые могут быть расположены на клеточной поверхности или, как в случае TLR7, 8 и 9, в эндолизосомах. TLR9 распознает неметилованную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы, которые обычно обнаруживаются в бактериальной и митохондриальной ДНК (мтДНК). TLR9 может способствовать фиброгенезу, способствуя воспалению через MyD88-зависимый сигнальный путь, который в конечном итоге опосредует активацию IL-6, IFN- α , IL-1 β и TNF- α среди других цитокинов. (Barton GM, Kagan JC (2009) *Nat. Rev. Immunol.* 9(8), 535–42; Li X, Jiang S, Tapping RI (2010) *Cytokine* 49(1), 1–9).

Уровни TLR9 выше в биоптатах легкого пациентов с быстрым прогрессированием идиопатического легочного фиброза (IPF), чем у здоровых или стабильных пациентов с прогрессирующим IPF (Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82). Циркулирующая мтДНК, представляющая собой лиганд TLR9, недавно была

идентифицирована как основанный на механизме прогностический биомаркер IPF (Am J. Resp. and Crit. Care Med. 2017, 196(12), 1502). Кроме того, было обнаружено, что TLR9 активируется при неалкогольном стеатогепатите (NASH) у человека и мыши (Clin. Sci. 2017, 131(16), 2145), в то время как митохондриальная ДНК гепатоцитов управляет NASH посредством активации TLR9 TLR9 (J. Clin. Inv. 2016, 126(3), 859. Соответственно, предполагается, что ингибиторы/антагонисты TLR9 будут эффективны в качестве новых терапевтических средств для лечения фиброзных заболеваний.

Ингибирование TLR9 было признано потенциальным путем лечения фиброзных заболеваний, включая идиопатический легочный фиброз (Trujillo et al. *Sci. Transl. Med.* 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75(10):1858-65), неалкогольный стеатогепатит (Garcia-Martinez et al. *J Clin Invest* 2016, 126: 859–864; Gabele et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;376:271–276), поражение печени (Shaker et al. *Biochem Pharmacol.* 2016. 112:90-101; Hoesque et al. *J. Immun.* 2013, 190:4297-304) и склеродермию (системный склероз или SSc) (Yoshizaki et al. *Ann Rheum Dis* . 2016 Oct;75(10):1858-65); а также сердечной недостаточности (Oka et al. *Nature* 485, pages251–255(2012)) и гипертензии (McCarthy et al. *Cardiovascular Research*, 2015, Pages 119–130).

Сохраняется потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, сохраняется потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9 и обладающих селективностью по отношению к TLR7 или TLR8.

Принимая во внимание состояния, при которых может оказаться полезным лечение, включающее модуляцию толл-подобных рецепторов, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Заявители обнаружили сильнодействующие соединения, которые обладают активностью в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, заявители обнаружили соединения, которые обладают активностью в качестве ингибиторов TLR9 и являются селективными по отношению к TLR7 или TLR8. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применения в качестве лекарственных средств.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных имидазопиридиновых соединений, которые, как было установлено, представляют собой эффективные ингибиторы передачи сигналов через TLR9. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применения в качестве лекарственных средств.

В настоящем изобретении предлагаются соединения формулы (I), которые можно применять в качестве ингибиторов передачи сигналов через толл-подобный рецептор 9, и которые можно применять для лечения фиброзных заболеваний, или их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ ингибирования толл-подобного рецептора 9, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ лечения фиброзных заболеваний, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью толл-подобного рецептора 9, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для применения в терапии.

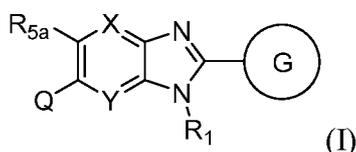
Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9, таких как фиброзные заболевания, аутоиммунные заболевания или воспалительные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно применять для лечения, предупреждения или излечения различных состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно применять для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как фиброзные заболевания, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), идиопатический легочный фиброз, первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный цирроз печени (PBC).

Эти и другие признаки изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается по меньшей мере одно соединение формулы (I):

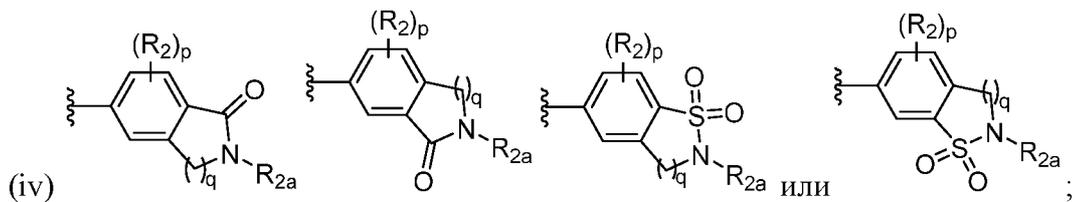
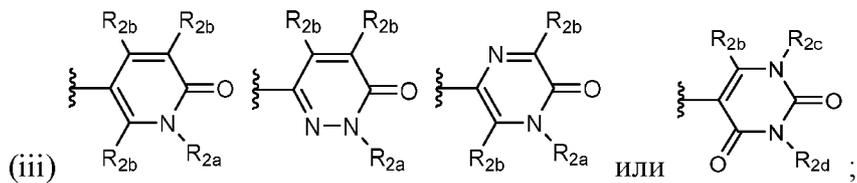
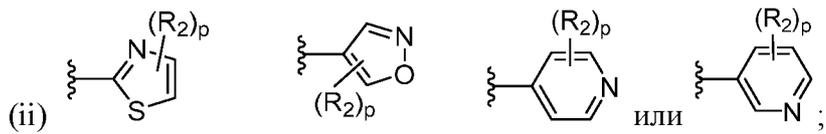


или его соль, где:

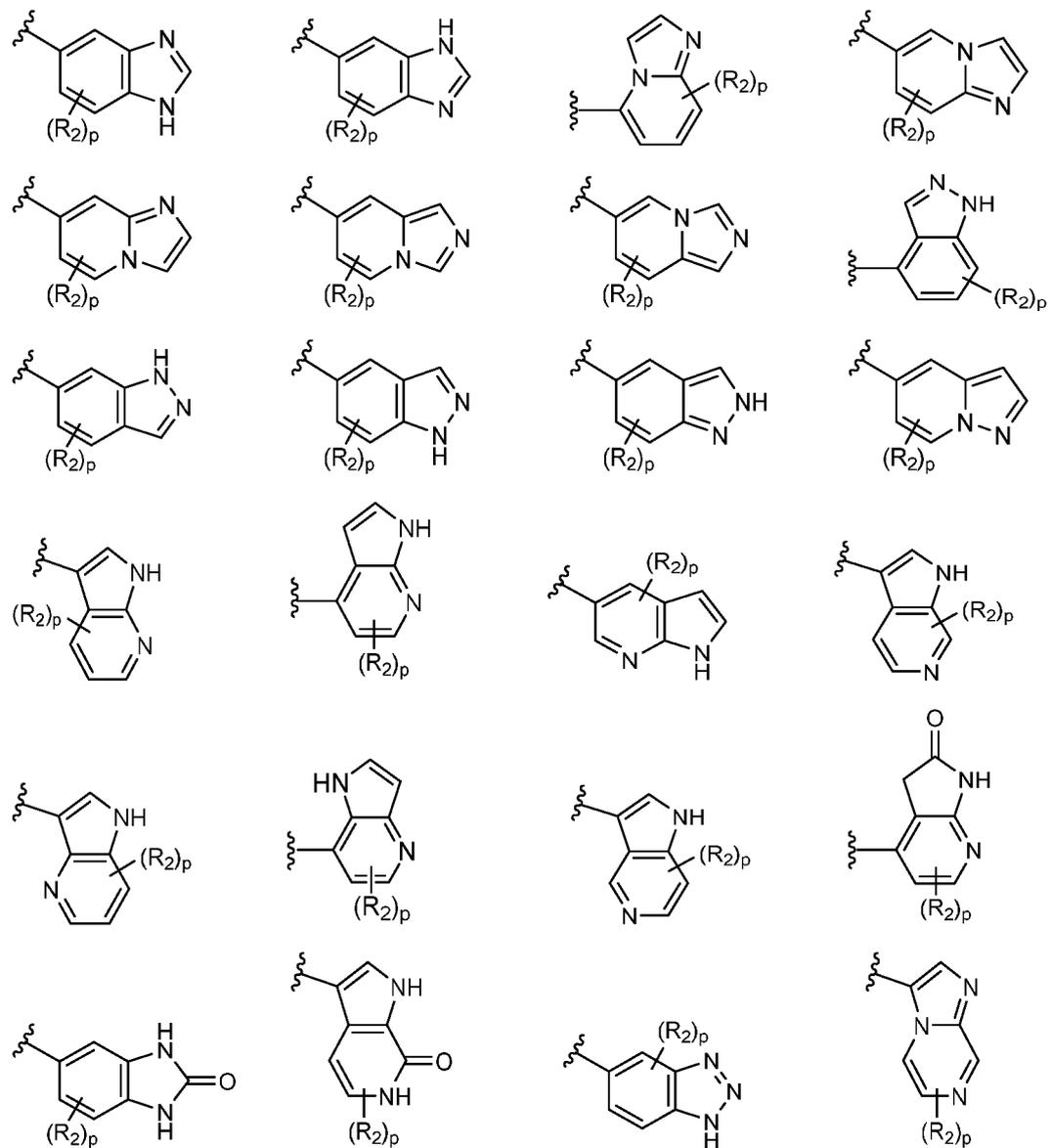
один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой CR_{5b};

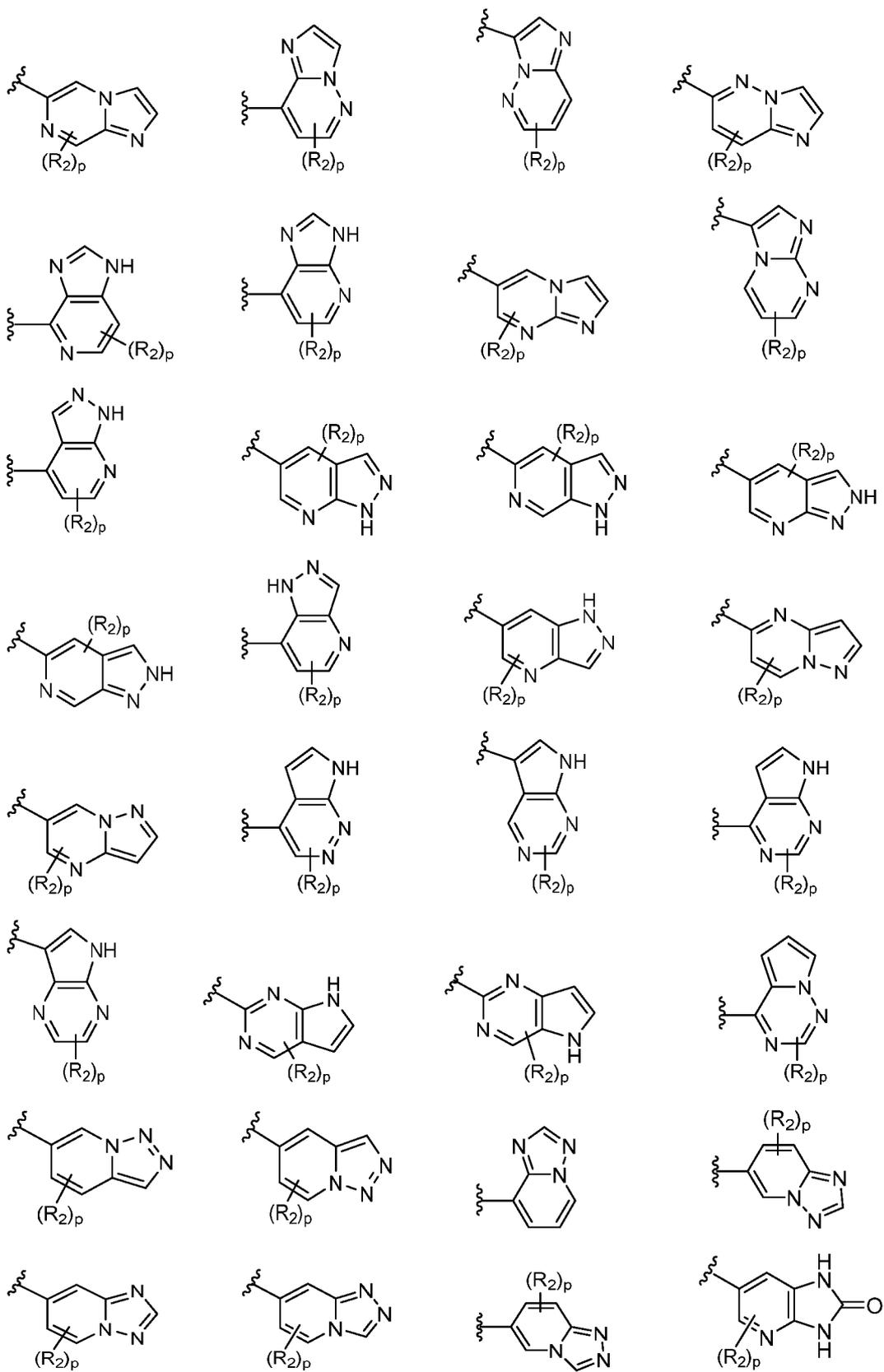
G представляет собой:

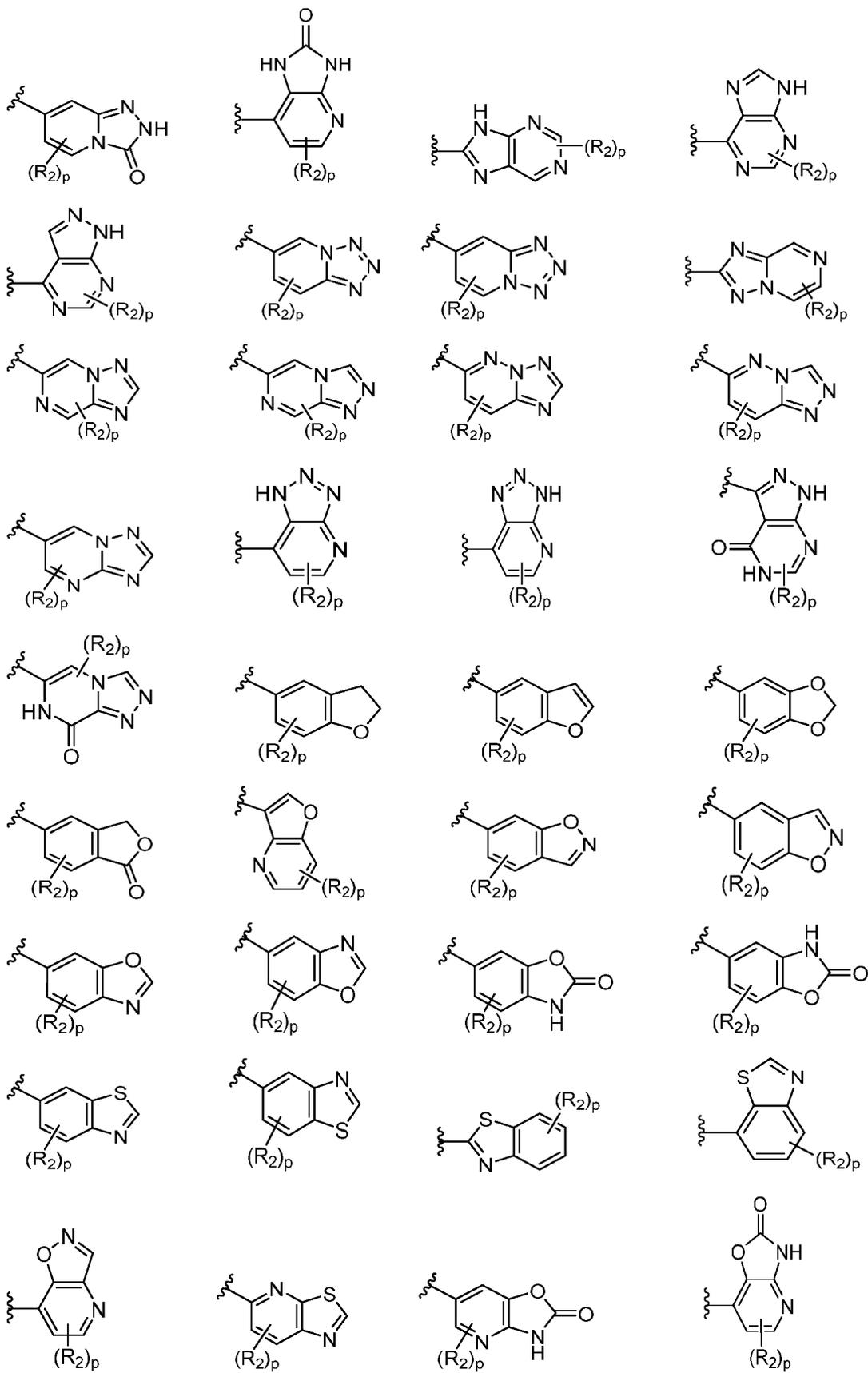
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, C₃₋₄ циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;

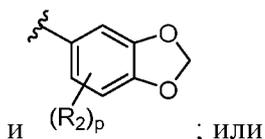


(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

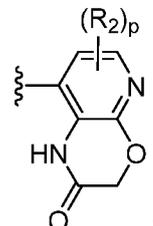
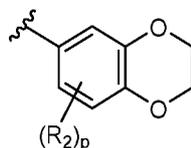
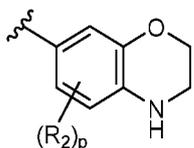
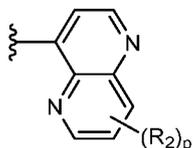
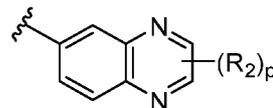
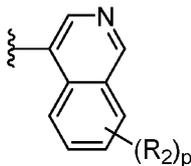
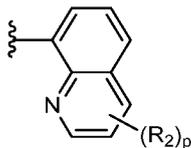
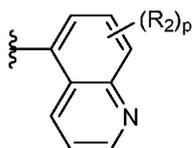
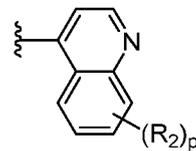
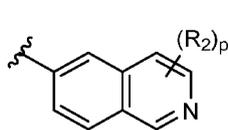
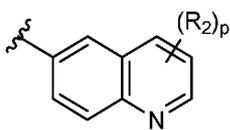
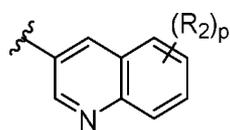








(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил, пиридинил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и 0-2 R_{4b} ;

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой галогено, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-NR_xCH_2$ (фенил), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, амино-оксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)$ (тиазолил);

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

циклоалкил), $-\text{CH}_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

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

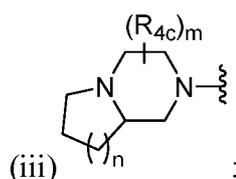
R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

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

R_4 представляет собой:

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{оксетанил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{морфолинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил, морфолинил или пиперидинил, замещенный 0-2 заместителями, выбранными из $-\text{OH}$ или $-\text{CH}_3$;

R_{4b} представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или C_{3-6} циклоалкил;

R_{5a} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5b} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или $-CH_3$;

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

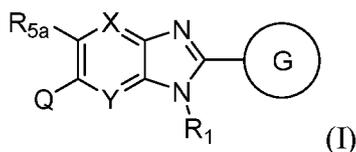
m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1 или 2.

Во втором аспекте настоящего изобретения предлагается по меньшей мере одно соединение формулы (I):

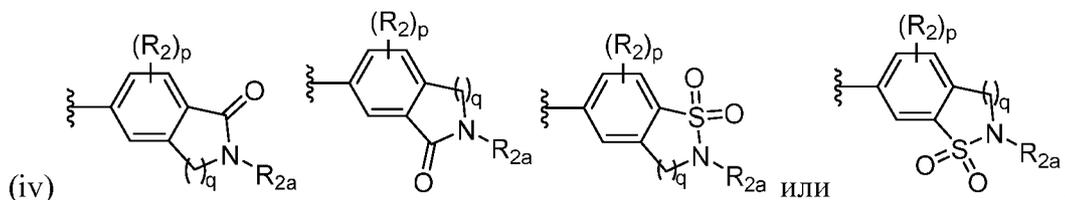
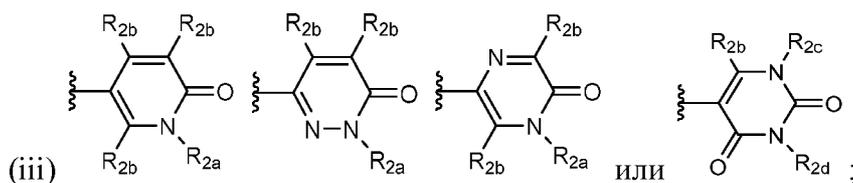
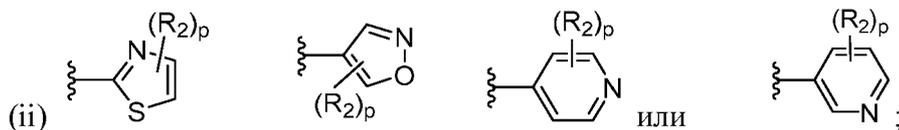


или его соль, где:

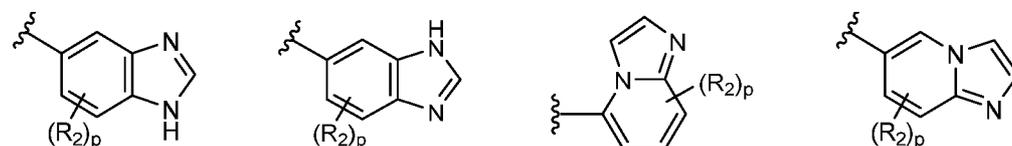
один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой CR_{5b} ;

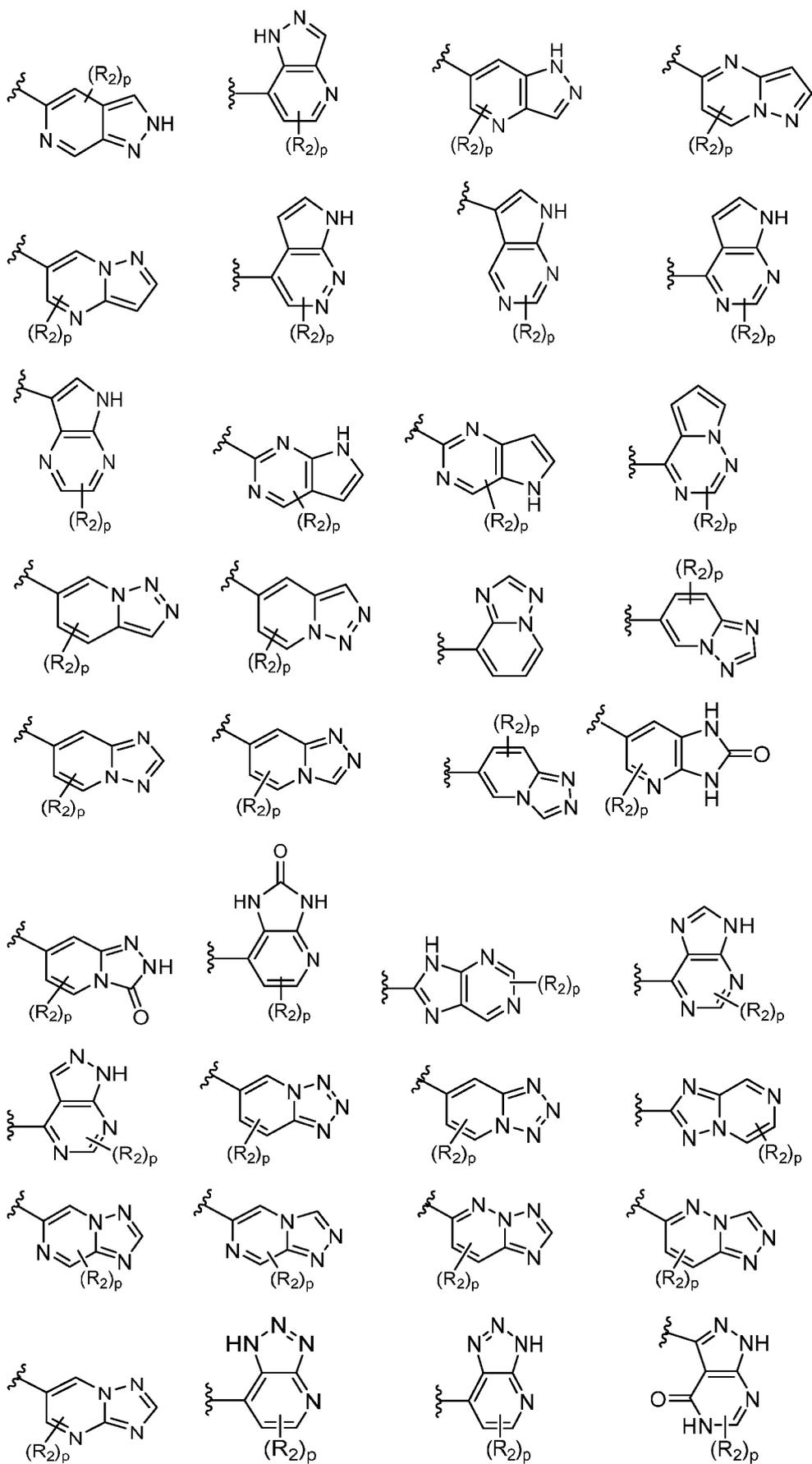
G представляет собой:

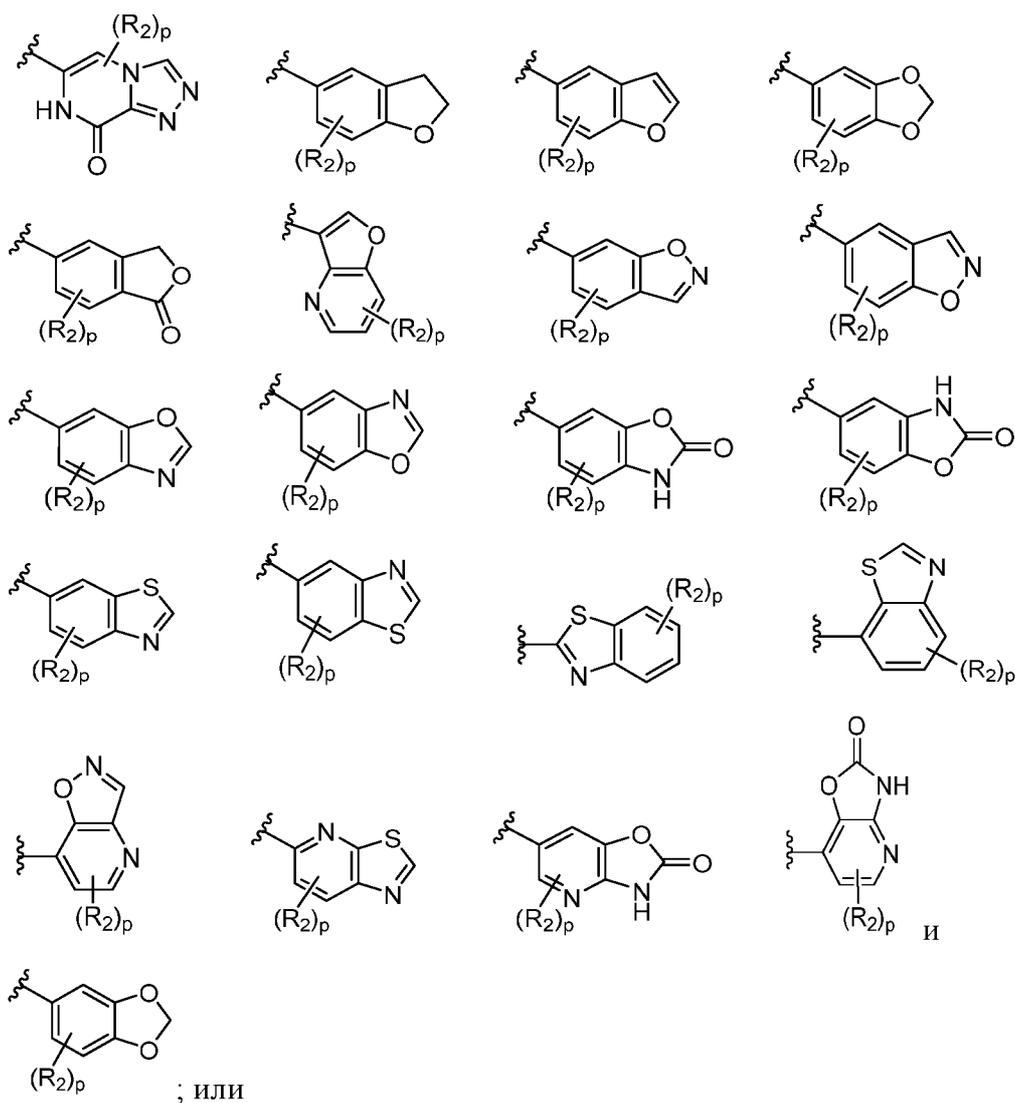
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2NR_xR_x$ и $-S(O)(NH)NR_xR_x$;



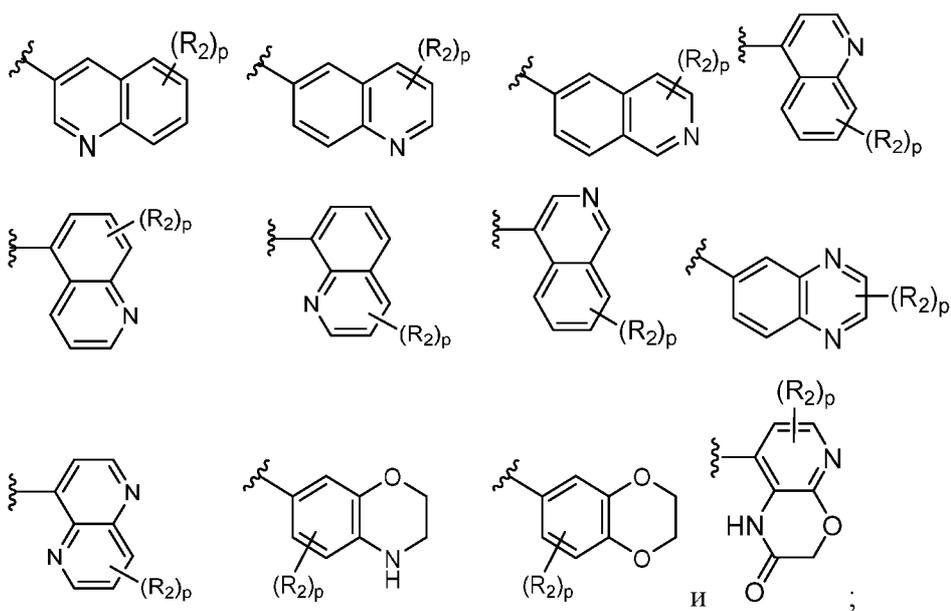
(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







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



Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил, пиридинил

или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и 0-2 R_{4b} ;

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой галогено, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-NR_xCH_2$ (фенил), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, амино-оксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)$ (тиазолил);

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

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

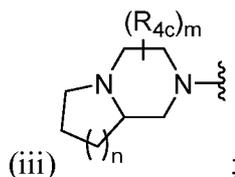
R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

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

R_4 представляет собой:

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ или $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R_{4b} представляет собой F, Cl, $-CN$ или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-6} циклоалкил;

R_{5a} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5b} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или $-CH_3$;

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

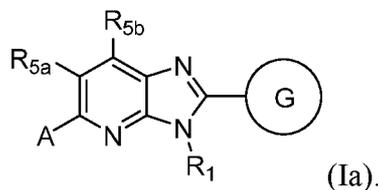
m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2;

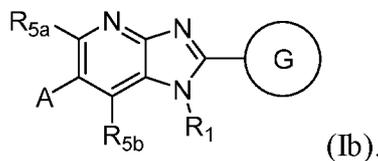
r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1 или 2.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где X представляет собой CR_{5b} , а Y представляет собой N. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ia):



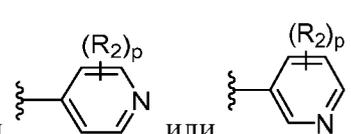
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где X представляет собой N, а Y представляет собой CR_{5b} . Соединения по этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ib):



В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, C₃₋₄ циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G представляют собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ и -S(O)(NH)N(CH₃)₂. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, -OCH₃ и -S(O)₂CH₃. Кроме того, включенными в этот вариант осуществления являются



В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой

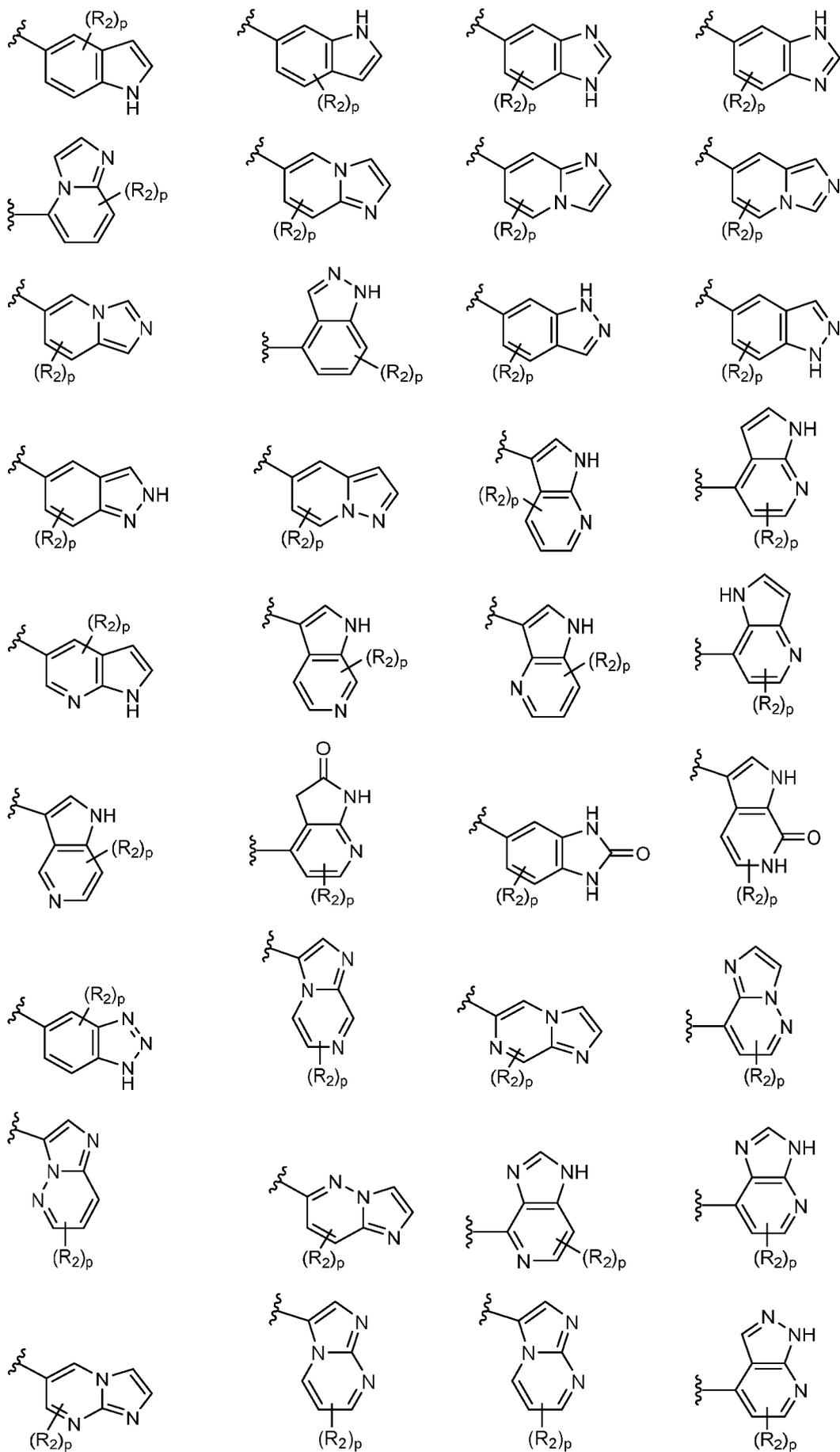


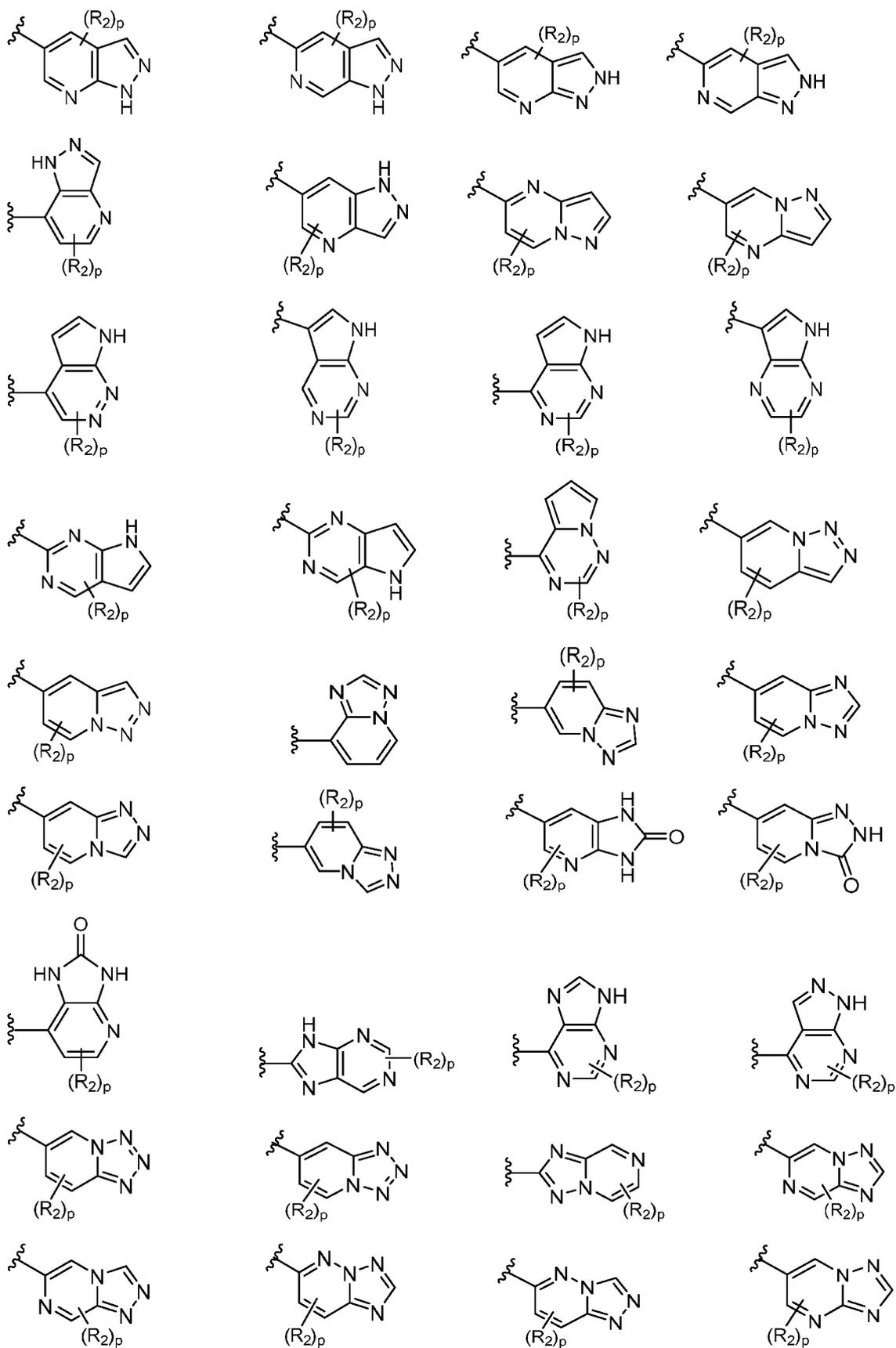
The image shows two chemical structures of pyridine rings. The first is a pyridine ring with a substituent (R₂)_p at the 2-position and a wavy line at the 4-position. The second is a pyridine ring with a substituent (R₂)_p at the 4-position and a wavy line at the 2-position.

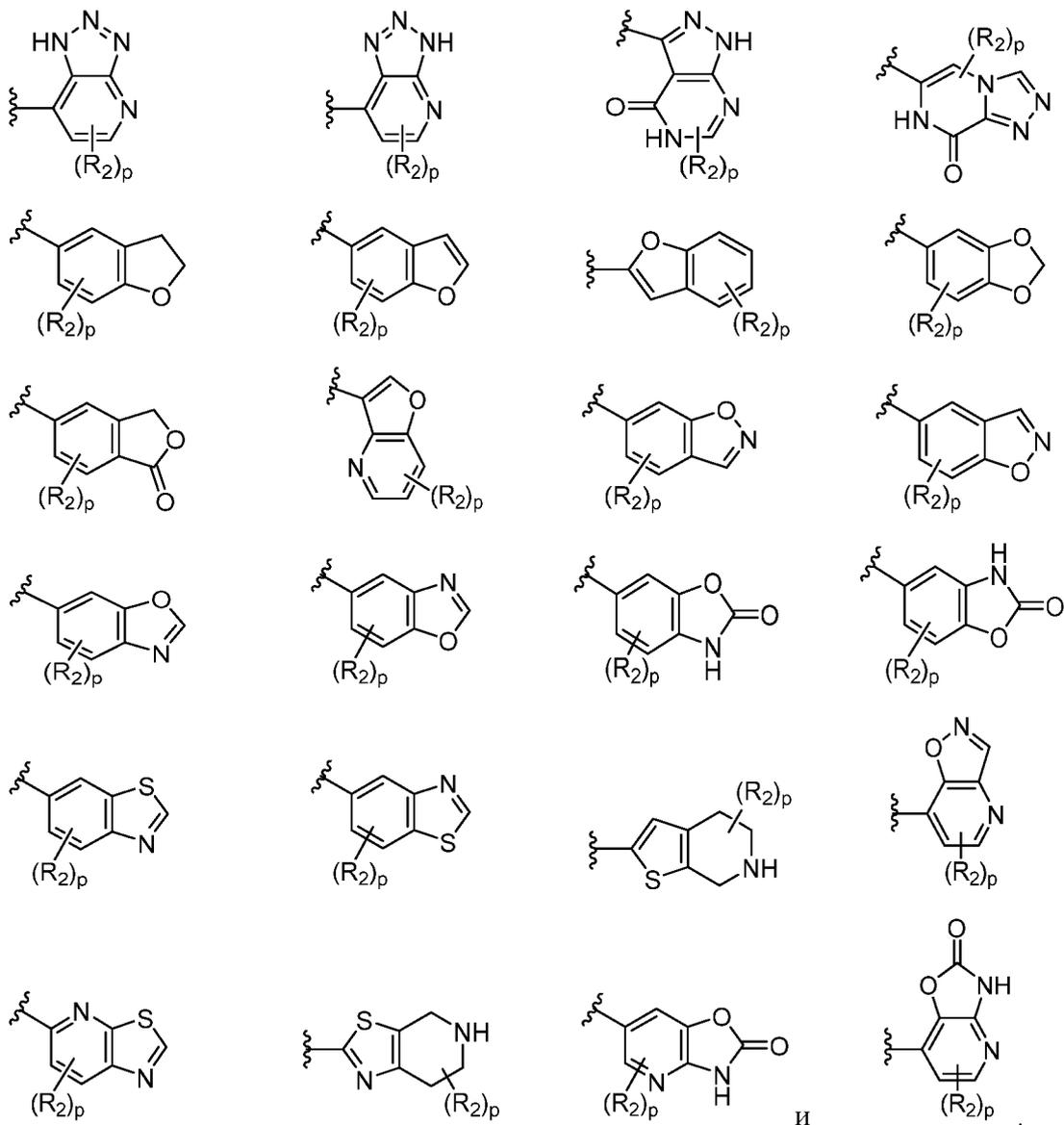
или

Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)(тиазолил), -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, -NH(CH₂-циклопропил), циклопропил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил или триазолил. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых p равен 2; один R₂ представляет собой -CH₃; а другой R₂ представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил.

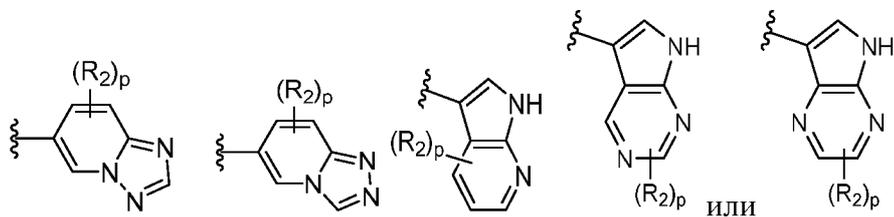
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



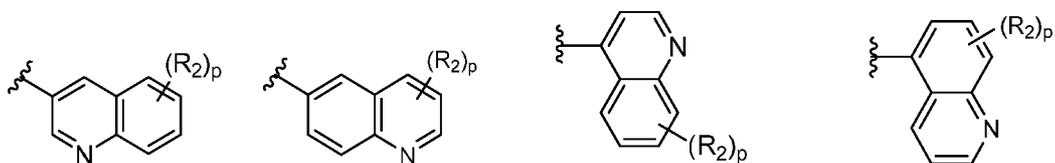


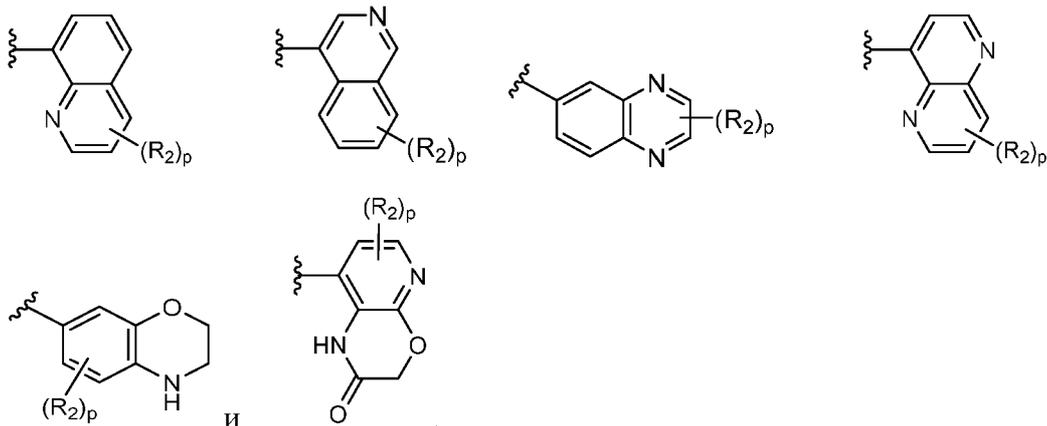


Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G представляет собой:

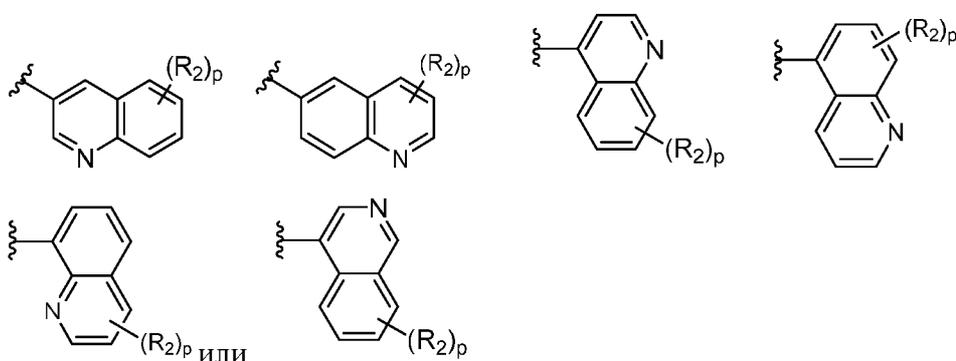


В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



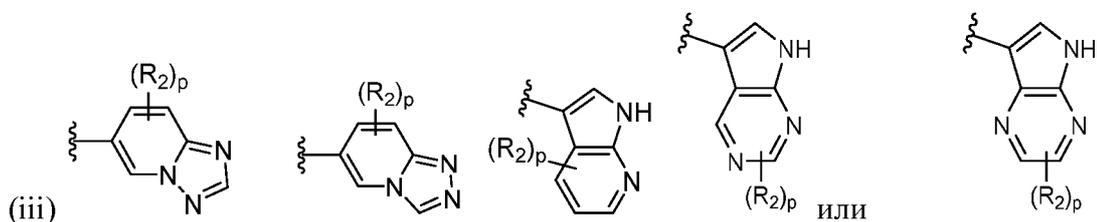
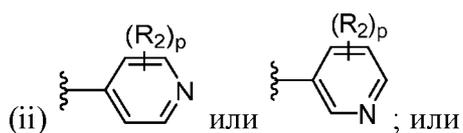


Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G представляет собой:



В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой:

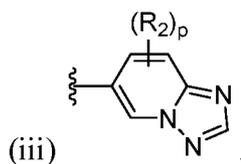
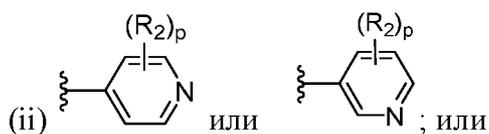
(i) фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;



Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой:

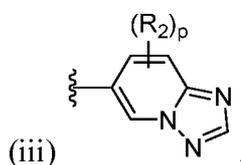
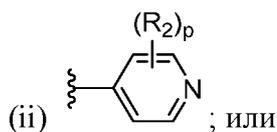
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{циклопропил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$;



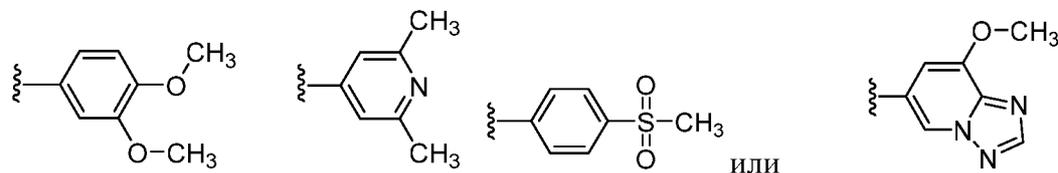
Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой:

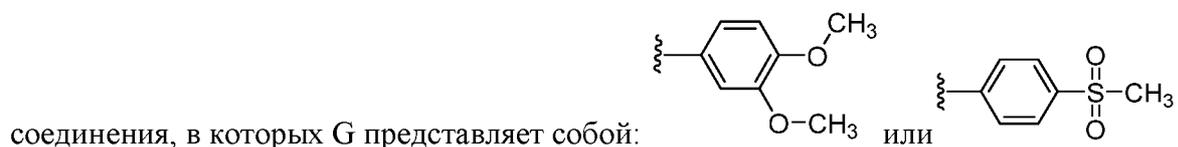
(i) фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, или фенил, замещенный двумя $-\text{OCH}_3$;



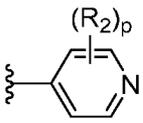
Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G представляет собой:

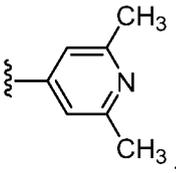


В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, или фенил, замещенный двумя $-\text{OCH}_3$. Включенными в этот вариант осуществления являются

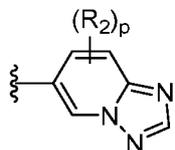


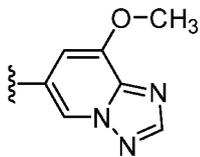
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль, где G представляет собой . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R₂ представляет собой –CH₃. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых G

представляет собой .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль, где G представляет собой . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой –CH₃ или –OCH₃. Также включенными в этот вариант осуществления являются

соединения, в которых G представляет собой .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и 0-1 R_{4b}. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и 0-1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и 0-1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых замещен –L–R₄ и 0-1 R_{4b}. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых замещен –L–R₄.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, замещенный $-L-R_4$ и 0-1 R_{4b} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой пиперидинил, замещенный $-L-R_4$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой фенил, замещенный $-L-R_4$ и 0-1 R_{4b} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой фенил, замещенный $-L-R_4$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиридинил, замещенный $-L-R_4$ и 0-1 R_{4b} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой пиридинил, замещенный $-L-R_4$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где Q представляет собой тетрагидропиридинил, замещенный $-L-R_4$ и 0-1 R_{4b} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых Q представляет собой тетрагидропиридинил, замещенный $-L-R_4$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_1 представляет собой водород, C_{1-2} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_1 представляет собой водород, $-CH_3$ или циклопропил.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_1 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_1 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_1 представляет собой C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH_3$ или циклопропил. Кроме того, включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где r равен 0, 1, 2 или 3. Включенными в этот вариант осуществления являются

соединения, в которых p равен 1 или 2.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$. Кроме того, включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-C(O)CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь или $-(CR_xR_x)_{1-2}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой связь или $-CR_xR_x-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь или $-(CH_2)_{1-2}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой связь или $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. Также, включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-C(O)(CH_2)_{1-2}-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-(CR_xR_x)_{1-2}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-CR_xR_x-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-(CH_2)_{1-2}-$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых L представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-C(O)-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-C(O)CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-C(O)CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-N(CH_3)_2$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-2 R_{4a} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0-1 R_{4a} . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_4 представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых замещен 0-1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой пиперидинил, замещенный 0 или 1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой пиперазинил, замещенный 0 или 1 R_{4a} .

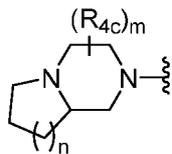
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой октагидроциклопента[с]пирролил, замещенный 0 или 1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой диазаспиро[3.3]гептанил, замещенный 0 или 1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль, где R₄ представляет собой азабицикло[3.2.1]октанил, замещенный 0 или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его



соль, где R₄ представляет собой . Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых n равен 1 или 2. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых n равен 1. Кроме того, включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых n равен 2.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –C(O)CH(CH₃)₂, циклопропил, циклобутил, –CH₂(циклопропил), –CH₂(циклобутил), –CH₂(оксетанил), –CH₂CH₂(морфолинил), –CH₂CH₂CH₂(морфолинил), –N(CH₃)₂, –N(CH₃)(CH₂CH₃), –N(CH₃)(циклопропил), азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил, морфолинил, или пиперидинил, замещенный 0-2 заместителями, выбранными из –OH или –CH₃. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_{4a} представляет собой –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(циклопропил), –CH₂CH₂(морфолинил), –CH₂CH₂CH₂(морфолинил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил, тетрагидропиранил или морфолинил.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –C(O)CH(CH₃)₂, циклопропил, циклобутил, –CH₂(циклопропил), –CH₂(циклобутил), –CH₂(оксетанил), –N(CH₃)₂, –N(CH₃)(CH₂CH₃), –N(CH₃)(циклопропил), азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил или пиперидинил, замещенный 0-2 заместителями, выбранными из –OH или –CH₃. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_{4a} независимо представляет собой –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(циклопропил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил или тетрагидропиранил.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль, где R_{4b} представляет собой F, $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_3$. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{4b} представляет собой F. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или C_{3-6} циклоалкил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-4}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или C_{3-4} циклоалкил.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или фенил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Также, включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{2a} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$, или $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил). Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5a} представляет собой водород, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или

циклопропил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{5a} представляет собой водород, F, $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{5a} представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CF_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5a} представляет собой $-CH_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5a} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5b} представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{5b} представляет собой водород, F, $-CH_3$ или $-CF_3$. Также включенными в этот вариант осуществления являются соединения, в которых R_{5b} представляет собой водород или $-CH_3$.

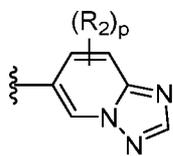
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5b} представляет собой $-CH_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5a} представляет собой водород; и R_{5b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где R_{5a} представляет собой водород; и R_{5b} представляет собой водород или $-CH_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой: (i) фенил, замещенный $-S(O)_2CH_3$; (ii) фенил,



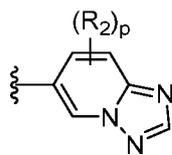
замещенный двумя $-OCH_3$; или (iii) замещенный двумя $-OCH_3$; или (iii) пиперидинил, каждый из которых замещен $-L-R_4$; L представляет собой связь или $-CH_2-$; R_1 представляет собой водород, $-CH_3$ или циклопропил; R_4 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0 или 1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил,
 тетрагидропиранил или морфолинил; R_{5a} представляет собой водород; и R_{5b}
 представляет собой водород или $-\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его
 соль, где G представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо
 выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2$ (фенил), $-\text{S}(\text{O})_2$ (циклопропил), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$,
 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$; L представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 Q независимо представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил или
 пиридинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$ и 0-1 R_{4b} ;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или C_{3-4} циклоалкил;
 каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил,
 пиперазинил, пиридинил, октагидроциклопента[с]пирролил, азаспиро[3.3]гептанил,
 диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-
 с]пирролил, каждый из которых замещен 0-1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, циклобутил, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2$ (циклобутил),
 $-\text{CH}_2$ (оксетанил), $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил), азетидинил,
 оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил или пиперидинил, замещенный
 0-2, заместителями, выбранными из $-\text{OH}$ или $-\text{CH}_3$; R_{4b} представляет собой F, $-\text{CN}$ или
 $-\text{CH}_3$; R_{5a} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или циклопропил; и R_{5b}
 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его
 соль, где: G представляет собой: (i) фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; (ii) фенил,



замещенный двумя $-\text{OCH}_3$; или (iii) ; Q представляет собой фенил или
 пиперидинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$; L представляет собой связь или
 $-\text{CH}_2-$; R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или циклопропил; R_4 представляет собой
 пиперидинил, пиперазинил, октагидроциклопента[с]пирролил,

дiazаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0 или 1 R_{4a}; R_{4a} представляет собой –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(циклопропил), –CH₂CH₂(морфолинил), –CH₂CH₂CH₂(морфолинил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил, тетрагидропиранил или морфолинил; R_{5a} представляет собой водород; и R_{5b} представляет собой водород или –CH₃.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой: (i) фенил, замещенный –S(O)₂CH₃; или (ii) фенил, замещенный двумя –OCH₃; Q представляет собой фенил или пиперидинил, каждый из которых замещен –L–R₄; L представляет собой связь или –CH₂–; R₁ представляет собой водород, –CH₃ или циклопропил; R₄ представляет собой пиперидинил, пиперазинил, октагидроциклопента[с]пирролил, diaзаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0 или 1 R_{4a}; R_{4a} представляет собой –CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂(циклопропил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил или тетрагидропиранил; R_{5a} представляет собой водород; и R_{5b} представляет собой водород или –CH₃.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение представляет собой: 5-(4-((6-циклобутил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (1); 3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (2); 3-циклопропил-5-(4-((6-изопропил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (3); 3-циклопропил-5-(4-((6-изобутил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (4); 3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (5); 3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((6-(оксетан-3-ил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (6); 5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (7); 5-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (8); 3-

циклопропил-7-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (9); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (10); 5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (17); 5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (18); 5-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (19); 5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (20); 5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (21); 1-(4-(3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-2-ол (22); 5-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]-пиридин (23); 5-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (24); 3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (25); 5-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]-пиридин (26-27); 5-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (28-29); 5-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (30-31); 5-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (32-33); 3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(1-(8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (34-35); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-изопропиллоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (36); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-изобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (37); 5-(1-(2-(циклопропилметил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (38); 5-(1-(2-циклобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (39); 2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-5-(1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-

октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (40); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-(2-метоксиэтил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (41); 5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-циклобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (42); 5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-(циклопропилметил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (43); 2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)октагидроциклопента[с]-пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (44); 5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (45); 2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-(2-метоксиэтил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (46); 4-(1-(4-(3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-бензил)пиперидин-4-ил)морфолин (47); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (52); 5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (53); 3-циклопропил-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (54); 3-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (55); 4-(3-(4-(4-(3-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропил)морфолин (56); 4-(2-(4-(4-(3-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)фенил)-пиперазин-1-ил)этил)морфолин (57); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b] пиридин (58); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (59); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (60); 5-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (61); 5-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (62); 2-метил-1-(7-(4-(3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропан-2-ол (63); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-

(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]-пиридин (64); 5-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (65); или 5-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (66).

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение представляет собой 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (11); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (12); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (13); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (14); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (15); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (16); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (48); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (49); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (50); или 1-циклопропил-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (51).

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,6 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,1 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,05 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,025 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,015 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IC_{50} TLR9 не более чем 0,01 мкМ.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается способ получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается промежуточное соединение для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, как определено выше, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных терапевтических агентов.

Определения

Признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после ознакомления со следующим подробным описанием. Следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для формирования одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены так, чтобы сформировать их подкомбинации. Варианты осуществления, определенные в настоящем документе как иллюстративные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

Если в настоящем документе специально не указано иное, слова в единственном числе могут также означать множественное число. Например, грамматические формы единственного числа могут относиться либо к одному, либо к одному или нескольким.

Используемый в настоящем документе термин «соединения» относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

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

Определения, которые представлены в настоящем документе, имеют преобладающую силу по отношению к определениям, которые представлены в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже представлены определения различных терминов, которые использованы для описания настоящего изобретения. Эти определения распространяются на термины, которые используются в описании (если они не ограничены иными условиями в конкретных случаях) либо индивидуально, либо в составе более крупной группы.

Во всем тексте описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с соглашением, принятым в данной области техники, изображение  используется в структурных формулах для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Термины «галогено» и «галоген», используемые в настоящем документе, относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «оксо» относится к группе =O.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*например*, n-пропил и изопропил), бутил

(например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа «С», этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, «С₁₋₆ алкил» обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от одного до шести атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «фторалкил» включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, предполагается, что «С₁₋₄ фторалкил» включает С₁, С₂, С₃ и С₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Репрезентативные примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа «С», нижний индекс более точно определяет количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, «С₃₋₆ циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы с тремя-шестью атомами углерода.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» обозначает кислотные и/или основные соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать цвиттер-ионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I)

содержит как основной фрагмент, такой как аминное или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (*m.e.* нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит существенного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако могут быть полезны и другие соли, *например*, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения и, таким образом, рассматриваются в объеме изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соли выпадают в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (такие как те, которые образуются с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромистым водородом), гидройодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т.п.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-

дибензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (*например*, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (*например*, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (*например*, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (*например*, бензил и фенетилбромиды) и другие.

Соединения формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват будет выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» включает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны в данной области.

Разнообразные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей соединения формулы (I), соответственно, в массовом количестве, составляющем или превышающем 99% («по существу чистая композиция»), которую затем используют или составляют, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Термины «стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и

составление в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено для получения стабильных соединений.

«Терапевтически эффективное количество» предназначено для включения некоторого количества взятого в отдельности соединения по настоящему изобретению или некоторого количества комбинации заявленных соединений, или некоторого количества соединения по настоящему изобретению в сочетании с другими активными ингредиентами, эффективными для действия в качестве ингибитора TLR9, или эффективными для лечения или предупреждения нарушений, связанных с фиброзным заболеванием или нарушением, в том числе нарушением регуляции желчных кислот, таким как патологический фиброз.

В настоящем документе термины «лечение» или «излечение» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и означают: (a) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. замедление его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния.

Предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, встречающиеся в рассматриваемых соединениях. К изотопам относятся атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает дейтерированные метильные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

Применение

Соединения по изобретению являются пригодными для применения в целях ингибирования рецептора TLR9.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот у пациента, нуждающегося в таком лечении, и этот способ включает введение пациенту

терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью рецептора TLR9, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим агентом другого типа.

В одном варианте осуществления предлагается способ создания агонизирующего действия на рецептор TLR9 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанное с дисфункцией TLR9, включает патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчевыводящих путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рост солидной опухоли или неоплазию. В других вариантах осуществления рак представляет собой метастазы опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак поражает печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстый кишечник, почки, предстательную железу, мочевой пузырь, кровь, кости, головной мозг, молочные железы, центральную нервную систему, шейку матки, ободочную кишку, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовой тракт, голову, гортань, легкие, мышечную ткань, шею, слизистую

оболочку рта или носа, яичник, поджелудочную железу, кожу, селезенку, желудок, яички или щитовидную железу. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкемию, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примеры заболеваний, нарушений или состояний, связанных с активностью TLR9, которые можно предупредить, модулировать или лечить согласно настоящему изобретению, включают, но без ограничения, инъекцию трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек), воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительные заболевания кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные заболевания (например, рак, миелома, фиброма), гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемию, саркому Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые можно предупредить или лечить соединениями по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарственными препаратами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусно-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную

недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, эпизоотический стоматит, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемию, хронический лимфоцитарный лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, невропатическую боль, периферическую невропатию, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцовую пемфигоидную глаукому, рубцевание после хирургических операций, болезнь Крона или системную красную волчанку; келоидное образование в результате аномального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим агентом другого типа.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается соединение по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается соединение по настоящему изобретению для применения в терапии в целях лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении также предлагается применение соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства в целях лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического агента, где первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается комбинированный препарат соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предлагается комбинированный препарат соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), таким как один или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических агентов.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый(ые) в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированном применении, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических агентов: ингибиторы рецептора TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы киназных рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к интегрину $\alpha v\beta 3$ (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TGF β -1, -2 и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, мацитентан), интерферон гамма, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), тетра-замещенное производное порфирина, содержащее марганец (III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист тахикининового рецептора NK1 (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), цинтредекин Besudotox, полученный из рекомбинантной ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к соединительному фактору роста и полностью человеческое IgG1 каппа-антитело, селективное в отношении СС-хемокинового

лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропий, ипатропия бромид), адренергические β 2-агонисты (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические агенты, пригодные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольной жировой болезни печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, пригодные для лечения таких фиброзных состояний, включают, но без ограничения, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринол, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селенсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспаз (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин α V (например, абитузумаб) и конъюгаты желчных/жирных кислот (например, арамхол). Ингибиторы TLR9 в различных вариантах осуществления настоящего изобретения также могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецептора GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-тРНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый(ые) в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированном применении, выбран из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех,

иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

При использовании терминов «TLR9-ассоциированное состояние» или «TLR9-ассоциированное заболевание или нарушение» подразумевается, что каждый из них распространяется на все состояния, указанные выше, как если бы они повторялись в течение длительного времени, а также любое другое состояние, на которое влияет ингибирование TLR9.

Вышеупомянутые другие терапевтические агенты, когда они применяются в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, могут быть использованы, например, в тех количествах, которые указаны в «Настольном справочнике врачей» (PDR) или иным образом определены специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по изобретению. В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, пригодные для лечения состояний, связанных с TLR9.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические агенты, как описано выше, и могут быть составлены, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (*например*, вспомогательных веществ, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т.д.) согласно методикам, хорошо известным в области фармацевтических рецептов.

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

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к общепринятым в данной области средам для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют с учетом ряда факторов, хорошо известных специалистам в данной области. К таким факторам относятся, но без ограничения, тип и природа входящего в состав активного агента; субъект, которому должна быть введена композиция, содержащая агент; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные

формы. Такие носители могут содержать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по разным причинам, *например*, для стабилизации активного агента, связующих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых при их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, справочник Remington «Фармацевтические науки», 17 издание 1985 года, который во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения в соответствии с формулой (I) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости сайт-специфического лечения или от количества подлежащего доставке соединения формулы (I).

Кроме того, настоящее изобретение также распространяется на класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или несколько нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ (вместе называемых в настоящем документе «материалами-носителями»), а также, если это желательно, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению можно, например, вводить перорально, через слизистую оболочку или парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, внутривнутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и внутригрудное введение в виде стандартных дозированных лекарственных форм, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и носители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее вещество, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смешанный носитель может быть помещен в желатиновую капсулу или спрессован в виде таблетки. Фармацевтическую композицию можно вводить, например, в виде пероральной лекарственной формы или посредством инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть представлена в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно изготавливают в виде дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей некоторое количество активного ингредиента, которое находится в диапазоне от около 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от около 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от около 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но ее можно определить с помощью обычных способов.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Типичные пероральные препараты включают, но без ограничения, таблетки, троше, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть изготовлены любыми способами, известными в данной области для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтически приемлемых препаратов фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может содержать по меньшей мере один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть изготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, пригодным для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают, но без ограничения, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кросскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие вещества, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и арабийская камедь; и смазывающие вещества, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой

известными способами, либо для маскировки неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом, либо для замедления распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, что поддерживает действие активного ингредиента в течение более продолжительного периода времени. Типичные водорастворимые материалы, маскирующие вкус, представляют собой, но без ограничения, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные материалы, обеспечивающие отсроченное действие, включают, но без ограничения, этилцеллюлозу и бутират ацетата целлюлозы.

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

Мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; с добавлением по меньшей мере одной масляной среды, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть изготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для изготовления водной суспензии, включают, но без ограничения, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие вещества, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-

гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, включая, но без ограничения, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно, например, приготовить путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло; и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия может также содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин; и цетиловый спирт. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к этой масляной суспензии можно добавить по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая, но без ограничения, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы можно, например, приготовить путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере с одним суспендирующим агентом; и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты уже описаны выше. Типичные консерванты включают, но без ограничения, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, включая, но без ограничения, например, подсластители; ароматизаторы; и красители.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединения формулы (I), может быть изготовлена, например, в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляную фазу могут образовывать, но без исключения, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин; и их смеси. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может представлять собой смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгаторы включают, но без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие

как, например, моноолеат сорбитана; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Кроме того, предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в композиции по настоящему изобретению, включают Твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие материалы, хорошо известные в данной области.

Кроме того, соединения формулы (I), например, также можно доставлять внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Типичные инъекционные формы включают, но без ограничения, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде; и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть представлены в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных растворах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции с подходящими носителями, представляющими собой физиологический раствор, раствор декстрозы или воду, или с циклодекстрином (т.е. каптизолом), с

солюбилизацией соразтворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Твин 80).

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

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

Стерильная водная или масляная суспензия может быть изготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензию можно изготовить с нетоксичным, приемлемым для парентерального введения разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть изготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tweens, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как

человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут быть переработаны в соответствии с обычными фармацевтическими методами в целях получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, буферные вещества и т.д. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно изготовлены с энтеросолюбильным покрытием. Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, подслащивающие, ароматизирующие и душистые вещества.

Количества вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций по настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения, а также конкретное используемое соединение. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но может быть определен в рутинном режиме с использованием стандартных способов. Подходящей может быть суточная доза примерно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от примерно 0,0025 до примерно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно примерно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена в виде одной-четырех доз в сутки. В других схемах дозирования предусмотрена одна доза в неделю и одна доза на двухдневный цикл.

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

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и носителя. Альтернативные композиции по данному изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемый в настоящем документе термин «изделие» включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, где композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. В другом варианте осуществления в листке-вкладыше указано, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер удерживает предмет в своих границах.

Первый контейнер представляет собой сосуд, используемый для удерживания фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для изготовления, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/оптовой продажи. Первый контейнер может представлять собой бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тюбик (*например*, для препарата в виде крема) или любой другой контейнер, используемый для изготовления, удерживания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для удерживания первого контейнера и необязательно листка-вкладыша. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (*например*, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (*например*, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Листок-вкладыш может быть физически прикреплен к наружной стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления, или он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно листок-вкладыш находится снаружи второго контейнера. При нахождении снаружи второго контейнера предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления. Альтернативно, он может располагаться вблизи второго контейнера или касаться наружной стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленным.

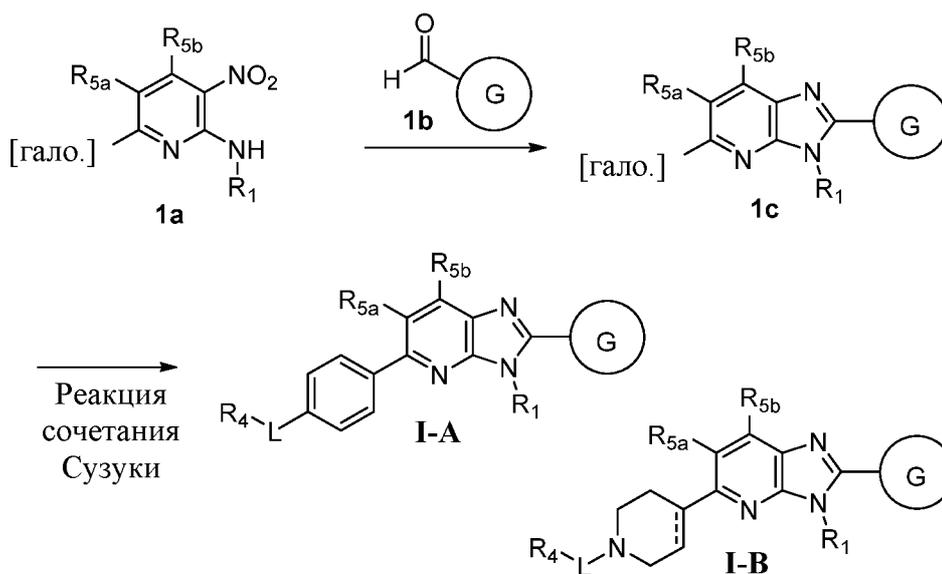
Листок-вкладыш представляет собой этикетку, бирку, маркер или другой лист, на котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, находящейся внутри первого контейнера. Указанную информацию обычно определяет регулирующий орган, полномочия которого распространяются на область, в которой должно продаваться изделие (*например*, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Предпочтительно, на листке-вкладыше конкретно перечислены показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, который позволяет человеку прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно листок-вкладыш представляет собой пригодный для печати материал (*например*, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с клейкой основой или пластик), на котором была представлена (*например*, напечатана или нанесена) желаемая информация.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, те, которые описаны ниже.

Реакции и методики, описанные в этом разделе, осуществляют с применением растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов, и пригодных для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны как стандартные условия для этой реакции, которые должны быть понятными для специалиста в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, которые присутствуют в различных частях молекулы, должны быть совместимы с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области, и в таких случаях необходимо использовать альтернативные способы. Иногда это потребует принятия решения об изменении порядка стадий синтеза или выборе одной конкретной схемы процесса вместо другой, чтобы получить желаемое соединение по изобретению. Кроме того, следует признать, что одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетный отчет, в котором описано множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, представляет собой Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition, Wiley and Sons (2014)).

СХЕМА 1



На схеме 1 описан один потенциальный путь синтеза соединений формулы I-A и I-B, подгруппы формулы I. Термин «галло.» в этой схеме относится к любому галогену, который специалист в данной области техники сочтет подходящим для достижения намеченного превращения. В результате реакции соединения 1a с альдегидом 1b в присутствии гидросульфита натрия в подходящем растворителе (например, EtOH, MeOH, DMSO, NMP) при нагревании может быть получено соединение 1c. В зависимости от природы заместителя R₁ может оказаться необходимым сначала восстановить нитрогруппу соединения 1a. Восстановление осуществляют с использованием типичного нитро-восстановительного агента (например, порошка Fe, дигидрата хлорида олова, каталитического гидрирования) с последующей циклизацией альдегидом 1b в присутствии метабисульфита натрия в подходящем растворителе (например, NMP, DMSO, EtOH) с нагреванием для получения соединения 1c. В результате реакции соединения 1c с соответствующим боронатным сложным эфиром или бороновой кислотой, используя стандартные условия реакции сочетания Сузуки, могут быть получены соединения формул I-A и I-B.

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые при получении соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием процедур, которые представлены в следующих примерах, и связанных с ними процедур. Способы и условия, использованные в этих примерах, а также фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, каким образом могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные материалы и реагенты,

использованные в этих примерах, если они не получены способом, описанным в настоящем документе, обычно либо коммерчески доступны, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием процедур, описанных в химической литературе. Изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры представлены только в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области может установить основные характеристики изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным применениям и условиям. В результате этого настоящее изобретение не ограничивается иллюстративными примерами, изложенными ниже, а скорее определяется прилагаемой формулой изобретения.

В приведенных примерах выражение «высушивали и концентрировали» обычно относится к высушиванию раствора в органическом растворителе над сульфатом натрия или сульфатом магния с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для устойчивости высушиваемого и концентрируемого материала).

Наименования химических веществ определены с применением программного обеспечения ChemDraw Professional, версии 20.1.0.110 (PerkinElmer Infilimatics, Inc.).

Были использованы следующие сокращения:

AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
рассол	насыщенный водный раствор хлорида натрия
DCM	дихлорметан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
IPA	изопропиловый спирт
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
THF	тетрагидрофуран
петр. эфир	петролейный эфир

г	грамм(ы)	
ч	час(ы)	
мин	минута(ы)	
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография	
ЖХ/МС	Жидкостная хроматография / Масс-спектрометрия	
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)	
TEA	триэтиламин	
TFA	трифторуксусная кислота	
<i>rac</i> -BINAP	(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтален, бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтален	2,2'-
XPhos Pd G3	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат	
XPhos Pd G4	метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)	
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	[1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном	

ПОЛУЧЕНИЕ

Все реагенты, приобретенные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции с использованием реагентов, чувствительных к воздуху или влаге, проводили в инертной атмосфере. Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали преимущественно на спектрометре Bruker Avance 400 или 500 МГц.

Аналитические методы ЖХ/МС

Метод 1: Колонка: Waters Acquity VEN C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:вода с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0% В - 100% В за 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: МС и УФ (220, 254 нм).

Метод 2: Колонка: XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: MeCN/H₂O (5:95) с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: MeCN/H₂O (95:5) с 10 mM NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В (0,0-3,0 мин), 100% В (3,0-3,5 мин); скорость потока: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ (220 нм) и МС (ESI +).

Метод 3: Колонка: XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: MeCN/H₂O (5:95) с 0,05% TFA; подвижная фаза В: MeCN/H₂O (95:5) с 0,05% TFA; температуре: 50°C; градиент: 0-100% В (0,0-3,0 мин), 100% В (3,0-3,5 мин); скорость потока: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ (220 нм и МС (ESI +)).

Метод 4: Колонка: HALO C18, 3,0 x 30 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: MeCN с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В за 1,3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 5: Колонка: HALO C18, 3,0 x 30 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: MeCN с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% В за 2 мин, от 50% В до 100% В за 0,4 мин, затем удерживание в течение 0,40 мин при 100% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 6: Колонка: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN:вода с 10 mM NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В за 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: МС и УФ (220, 254 нм).

Методы препаративной ВЭЖХ

Препаративный метод А: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN: вода с NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 MeCN: вода с NH₄OAc; градиент: (переменный; в зависимости от субстрата) % В за 20 минут, затем удерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали МС и УФ сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания.

Препаративный метод В: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 MeCN: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 MeCN: вода с 0,05% TFA; градиент: (переменный; в зависимости от субстрата) % В за 20 минут, затем удерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали МС сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания.

Препаративный метод С: Колонка: Phenomenex AXIA 5u C18, 30x100 мм; подвижная фаза А: 90% H₂O/10% MeOH-10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 10% H₂O/90% MeOH-10 mM NH₄OAc; метод: градиентная система растворителей: от 100% А: 0% В до 0% А: 100% В; обнаружение при 220 нМ; градиент 10 мин.

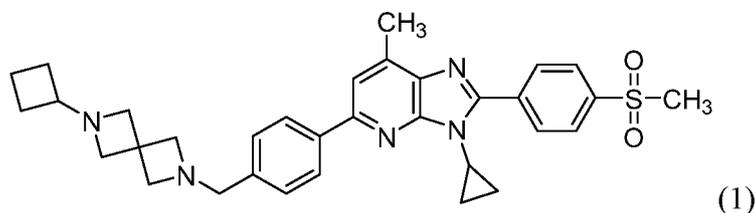
Препаративный метод D: колонка: Phenomenex AXIA 5u C18, 30x100 мм; подвижная фаза А: 90% H₂O/10% MeCN/0,1% TFA; подвижная фаза В: 10% H₂O/90% MeCN/0,1% TFA; способ: градиентная система растворителей: от 100% А: 0% В до 0% А: 100% В; обнаружение при 220 нМ; градиент 10 мин.

Препаративный метод E: Колонка: Колонка: SunFire Prep C18 OBD Column, 19x150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 15% В за 6,8 мин; длина волны: 254 нм; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали МС и УФ сигналами. Чистые фракции объединяли и концентрировали под вакуумом для удаления органических растворителей. Остаточный водный раствор высушивали лиофилизацией с получением конечного продукта.

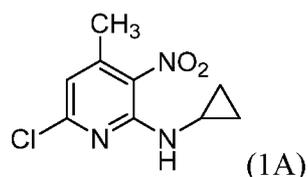
Препаративный метод F: Колонка: XBridge Prep C18 OBD Column, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В за 4,5 мин; длина волны: 254/210 нм; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали МС и УФ сигналами. Чистые фракции объединяли и концентрировали под вакуумом для удаления органических растворителей. Остаточный водный раствор высушивали лиофилизацией с получением конечного продукта.

ПРИМЕР 1

5-(4-((6-циклобутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н -имидазо[4,5-*b*]пиридин

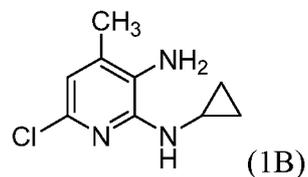


Стадия А. Промежуточное соединение 1А. Получение 6-хлор-N-циклопропил-4-метил-3-нитропиридин-2-амин



В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 2,6-дихлор-4-метил-3-нитропиридин (5,0 г, 24 ммоль), DIEA (13 мл, 73 ммоль), THF (200 мл), а затем циклопропиламин (1,7 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂. Через 18 ч растворитель концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 13 ммоль, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 228,0; время удерживания: 2,037 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 6.65 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.85 (dd, *J*=7.0, 1.6 Гц, 2H), 0.66-0.49 (m, 2H).

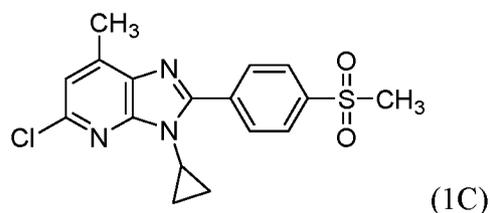
Стадия В. Промежуточное соединение 1В. Получение 6-хлор-N²-циклопропил-4-метилпиридин-2,3-диамина



В грушевидную колбу емкостью 200 мл добавляли промежуточное соединение 1А (2,0 г, 8,8 ммоль), хлорид аммония (2,4 г, 44 ммоль), железный порошок (2,5 г, 44 ммоль), EtOH (10 мл) и воду (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH и летучие вещества концентрировали из фильтрата. Полученную суспензию разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 5,2 ммоль, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 197,9; время удерживания: 1,133 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц,

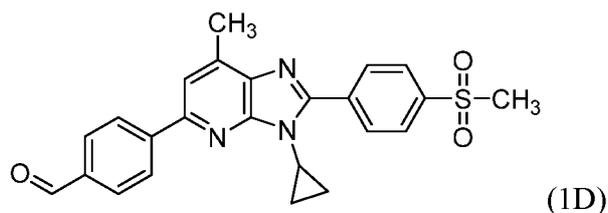
МЕТАНОЛ-d₄) δ 6.42 (s, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.76 (br d, $J=5.0$ Гц, 2H), 0.57-0.47 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 1С. Получение 5-хлор-3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина



В грушевидную колбу емкостью 200 мл добавляли промежуточное соединение 1В (1,0 г, 5,2 ммоль) и NMP (60 мл). К этой смеси добавляли метабисульфит натрия (1,5 г, 7,7 ммоль), а затем 4-(метилсульфонил)бензальдегид (1,0 г, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере N₂. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 минут; от 0% В до 15% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 2,3 ммоль, выход 44%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 361,9; время удерживания: 1,592 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.32-8.26 (m, 2H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.68 (d, $J=0.7$ Гц, 3H), 1.22-1.15 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H).

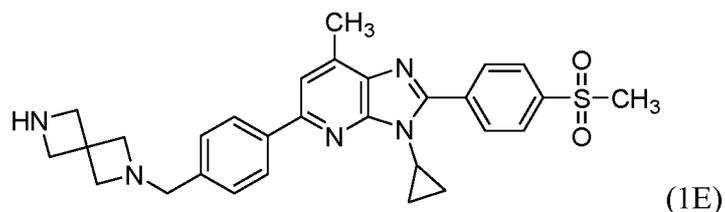
Стадия D. Промежуточное соединение 1D. Получение 4-(3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)бензальдегида



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли промежуточное соединение 1С (0,85 г, 2,3 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид

(0,60 г, 2,6 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и трехосновный фосфат калия (1,5 г, 7,1 ммоль), растворенные в воде (5 мл). Смесь продували N₂, добавляли XPhos Pd G3 (0,099 г, 0,12 ммоль), сосуд снова продували, реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2x75 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 80 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,89 г, 2,1 ммоль, выход 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 432,0; время удерживания: 1,677 мин (градиент в течение 3 мин) представляет собой продукт. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.44 (d, J=8.3 Гц, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.14 (d, J=8.6 Гц, 2H), 8.06 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 2H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 1Е. Получение 5-(4-((2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридина, соль 2 TFA



Во сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 1D (0,40 г, 0,93 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат, соль щавелевой кислоты (0,80 г, 2,8 ммоль), AcOH (0,058 мл, 1,0 ммоль), сульфат магния (1,7 г, 14 ммоль) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,98 г, 4,6 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (100 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли на раствор KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали смесью 10% IPA/CHCl₃ (50 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и

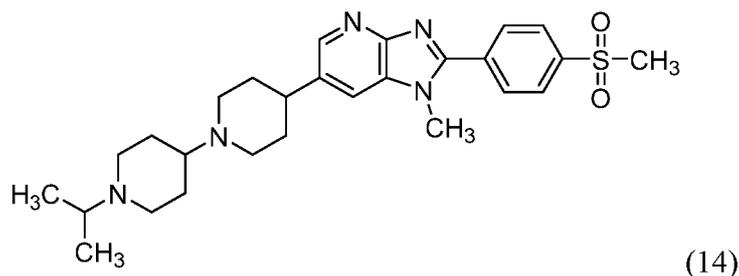
концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученное промежуточное соединение растворяли в MeOH (10 мл), добавляли TFA (1,4 мл, 19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C. Через 2 ч растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом (2 раза) и продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 0,65 ммоль, выход 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 514,1; время удерживания: 1,051 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.34-8.30 (m, 4H), 8.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 6H), 4.39-4.33 (m, 4H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 3H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H).

Стадия F. Получение соединения по примеру 1

Во флакон емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 1E (96 мг, 0,13 ммоль), циклобутанон (45 мг, 0,65 ммоль), AcOH (8,2 мкл, 0,14 ммоль), сульфат магния (230 мг, 1,9 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (140 мг, 0,65 ммоль), сосуд закрывали крышкой и смесь перемешивали. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли смесью 10% IPA/CHCl₃ (40 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли в растворе КОН (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали смесью 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 0,077 ммоль, выход 59%). Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): наблюдаемая масса: 568,20; время удерживания: 1,53 мин. Аналитическая ЖХ/МС (метод 3): наблюдаемая масса: 568,20; время удерживания: 1,14 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 8.12 (br dd, J=8.1, 4.1 Гц, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (br s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.86 (br s, 2H).

ПРИМЕР 14

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

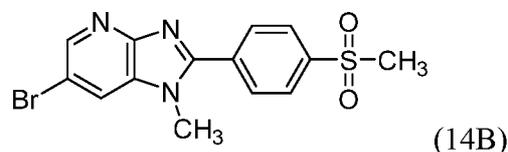


Стадия А. Промежуточное соединение 14А. Получение 5-бром-N-метил-2-нитропиридин-3-амина



К раствору 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (5 г, 22,63 ммоль) в сухом THF (70 мл) добавляли раствор метиламина (2 М в THF) (33,94 мл, 67,88 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при 50°C смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc; 0-70% в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 22,4 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 232,0/234,0; время удерживания: 0,836 мин.

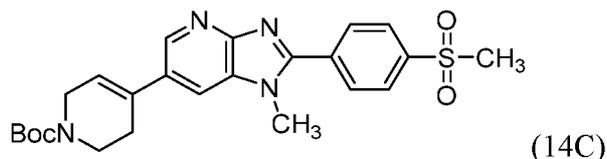
Стадия В. Промежуточное соединение 14В. Получение 6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина



Смесь промежуточного соединения 14А (2 г, 8,62 ммоль), 4-метилсульфонилбензальдегида (3,2 г, 17,24 ммоль), Na₂S₂O₄ (4,5 г, 25,86 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C. Через 36 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3x300 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc; 0-100% в качестве элюента) с получением указанного в заголовке

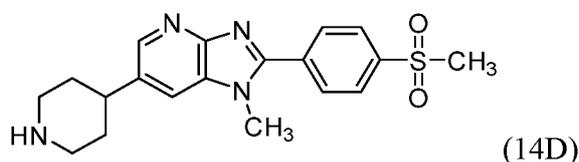
соединения (850 мг, 2,32 ммоль, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 366,2/368,2; время удерживания: 0,654 мин.

Стадия С. Промежуточное соединение 14С. Получение трет-бутил 4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



Смесь промежуточного соединения 14В (830 мг, 2,27 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,4 ммоль), K_2CO_3 (625 мг, 4,53 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (200 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) дегазировали азотом (3 раза) и перемешивали при 90°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3x80 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/ $EtOAc$; 0-100% в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 1,81 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 469,2; время удерживания: 0,910 мин.

Стадия D. Промежуточное соединение 14D. Получение 1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина, соль HCl



К раствору промежуточного соединения 14С (830 мг, 1,77 ммоль) в DMF (50 мл) и DCM (10 мл) добавляли $AcOH$ (1 мл). Раствор вакуумировали и продували азотом (3 раза). К раствору добавляли Pd/C (0,2 г), смесь вакуумировали, продували азотом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода. Через 3 дня катализатор фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), добавляли раствор HCl (2 М в $EtOAc$) (5 мл) и суспензию перемешивали. Через 2 ч

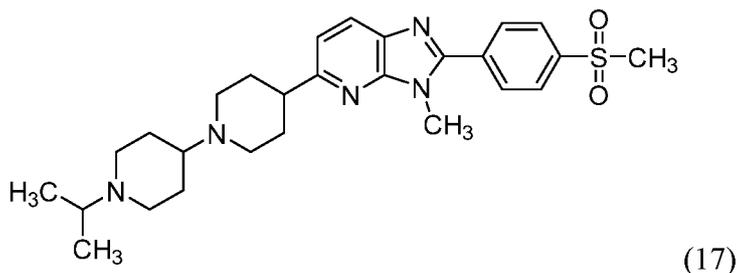
образовавшийся осадок собирали вакуумной фильтрацией и промывали DCM. Продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, неочищенный продукт) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 371,2; время удерживания: 0,551 мин.

Стадия F. Получение соединения по примеру 14

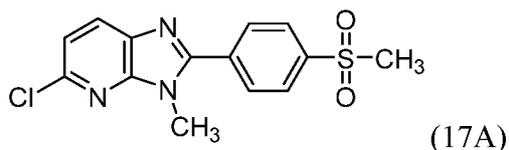
К раствору промежуточного соединения 14D (60 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли TEA (0,06 мл, 0,44 ммоль), NaBH_3CN (31 мг, 0,49 ммоль), раствор ZnCl_2 (2 М в THF) (0,09 мл, 0,18 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-он (69 мг, 0,49 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 60°C. Через 20 ч реакцию смесь охлаждали, раствор концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (метод E) с получением указанного в заголовке соединения (14,6 мг, 0,029 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 496,2; время удерживания: 0,553 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23–8.13 (m, 4H), 8.07–8.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70–3.47 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.28–3.01 (m, 5H), 2.41–2.33 (m, 2H), 2.25–1.96 (m, 6H), 1.33–1.24 (m, 6H).

ПРИМЕР 17

5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Стадия А. Получение 5-хлор-3-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридина



Во флакон емкостью 40 мл добавляли 6-хлор-N-метил-3-нитропиридин-2-амин (0,5 г, 2,67 ммоль), 4-(метилсульфонил)бензальдегид (0,491 г, 2,67 ммоль),

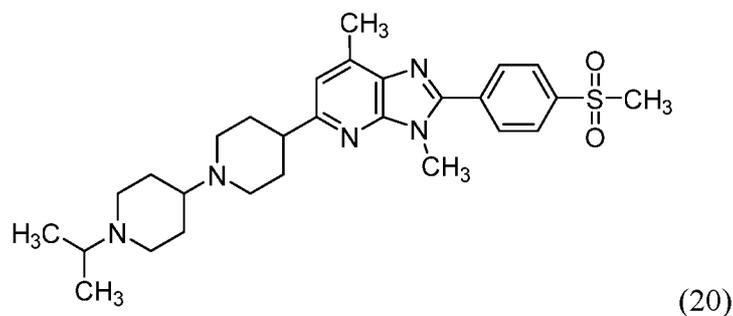
гидросульфит натрия (0,928 г, 5,33 ммоль), с последующим добавлением DMSO (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 24 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30-минут, от 0% В до 20% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,73 г, 2,269 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 321,8; время удерживания: 1,366 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.24-8.20 (m, 2H), 8.19-8.14 (m, 2H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 3H).

Стадия В. Получение соединения по примеру 17

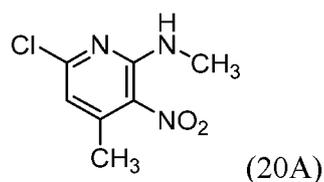
Соединение по примеру 17 получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе в других местах, с использованием подходящих исходных материалов, реагентов и условий. Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 496,1; время удерживания: 0,584 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.26-8.01 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.87-2.59 (m, 4H), 2.38-2.00 (m, 5H), 1.96-1.66 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Гц, 6H).

ПРИМЕР 20

5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин

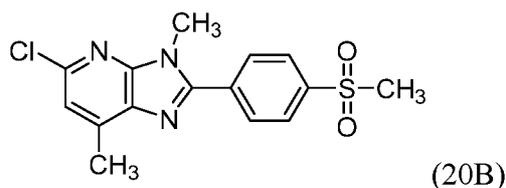


Стадия А. Промежуточное соединение 20А. Получение 6-хлор-N,4-диметил-3-нитропиридин-2-амин



К раствору 2,6-дихлор-4-метил-3-нитропиридина (1 г, 4,83 ммоль) в THF (1 мл) добавляли раствор метиламина (2 М в THF) (4,8 мл, 9,66 ммоль) и DIEA (1,87 г, 14,49 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:DCM; 2:1 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 202/204; время удерживания: 1,072 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.89 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 2.38 (s, 3H).

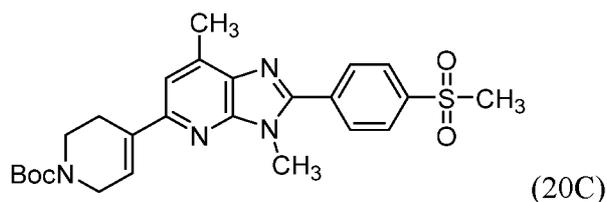
Стадия В. Промежуточное соединение 20В. Получение 5-хлор-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20А (440 мг, 2,18 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли 4-метилсульфонилбензальдегид (804,1 мг, 4,36 ммоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (759,5 мг, 4,36 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат; 1:1 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 336,1/338,1; время удерживания: 0,919 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.27-8.08 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

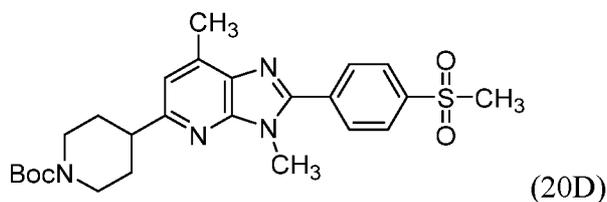
Стадия С. Промежуточное соединение 20С. Получение трет-бутил 4-(3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3,6-

дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 20B (460 мг, 1,37 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (847,1 мг, 2,74 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли K_3PO_4 (872,3 мг, 4,11 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (100,1 мг, 0,14 ммоль). Полученный раствор дегазировали азотом (3 раза) и перемешивали при 90°C. Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 483,1; время удерживания: 1,051 мин. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.23 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

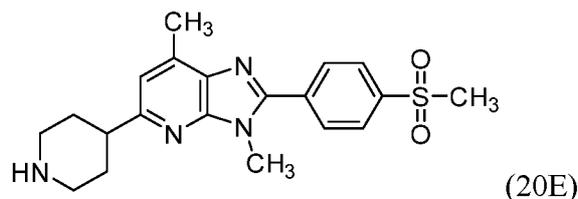
Стадия D. Промежуточное соединение 20D. Получение трет-бутил 4-(3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор промежуточного соединения 20C (470 мг, 0,97 ммоль) в метаноле (3 мл) и DCM (1 мл) дегазировали азотом (3 раза). К этой смеси добавляли Pd/C (100 мг), реакционный сосуд вакуумировали и снова заполняли азотом (3 раза), затем снова заполняли водородом (1 атм). После перемешивания в течение 3 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 85%) в виде белого твердого

вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 4): наблюдаемая масса: 485,3; время удерживания: 1,005 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.06-2.72 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Стадия Е. Получение 3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина



В грушевидную колбу емкостью 200 мл добавляли промежуточное соединение 20D (1,9 г, 3,92 ммоль), MeOH (20 мл) и раствор HCl (4 М в диоксане) (20 мл). Реакционную смесь перемешивали. Через 15 мин растворитель концентрировали, остаток растворяли в MeOH (100 мл) и к раствору добавляли анионообменную смолу Dowex 550A (30 г, предварительно промытую поочередно DCM и MeOH). Смолу фильтровали через 5 мин и фильтрат концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г, 3,56 ммоль, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 385,1; время удерживания: 0,923 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.21 (s, 2H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 4H).

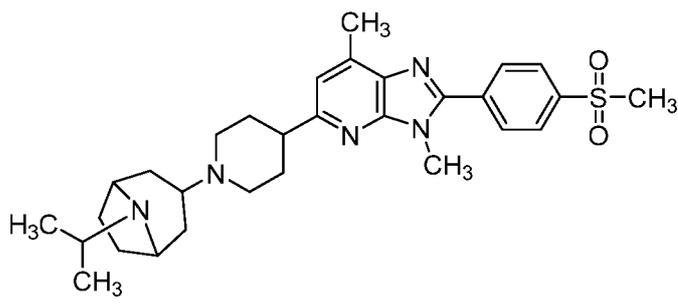
Стадия F. Получение соединения по примеру 20

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20E (80 мг, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 1-изопропилпиперидин-4-он (146,9 мг, 1,04 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл). После перемешивания в течение 20 минут добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (308,8 мг, 1,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 20 ч смесь концентрировали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (метод F) с получением указанного в заголовке соединения (47,5 мг, 0,0945 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 510,4; время удерживания: 0,635 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (d, J

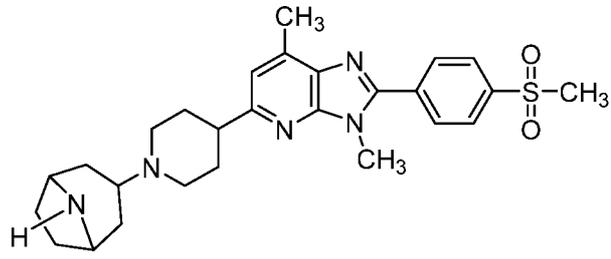
= 8.4 Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 11.4$ Гц, 2H), 3.05 (d, $J = 11.4$ Гц, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 6H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 26 И 27

5-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 26А. Получение 5-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, соль 2 HCl



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли промежуточное соединение 20Е (1 г, 2,60 ммоль), DCE (10 мл), 1,4-диоксан (10 мл) и трет-бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (2,344 г, 10,40 ммоль), а затем изопропоксид титана(IV) (3,85 мл, 13,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере N₂. Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,205 г, 10,40 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь фильтровали, распределяли в растворе KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (150 мл) и 10% IPA/хлороформ (150 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/хлороформ (75 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 30%

В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (20 мл) и растворе HCl (4 М в диоксане) (20 мл) и перемешивали. Через 30 минут растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом (2 раза) и продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 1,765 ммоль, выход 68%) (смесь изомеров) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 494,1; время удерживания: 0,888. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.39-8.35 (m, 2H), 8.28-8.24 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.32 (m, 6H), 2.27-2.06 (m, 4H).

Стадия В. Примеры 26 и 27

Во флакон емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 26А (200 мг, 0,353 ммоль), пропан-2-он (103 мг, 1,765 ммоль), AcOH (0,022 мл, 0,388 ммоль), сульфат магния (637 мг, 5,29 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (374 мг, 1,765 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (40 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли в растворе KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали смесью 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ЖХ/МС, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с NH₄OAc; градиент: удерживание в течение 0 минут при 7% В, 7-52% В в течение 23 минут, затем удерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие соответствующий желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания.

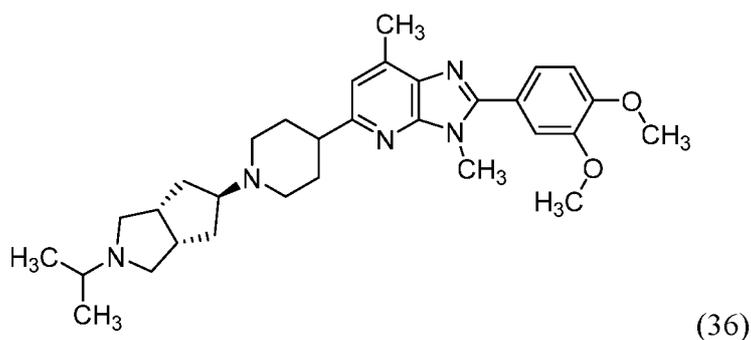
Соединение по примеру 26 (86 мг, 0,16 ммоль, выход 46%) выделяли в виде 1-го элюируемого изомера. Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,40; время удерживания: 1,13 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,20; время удерживания: 1,0 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.22-8.17 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.57-2.54

(m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 8H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 6H).

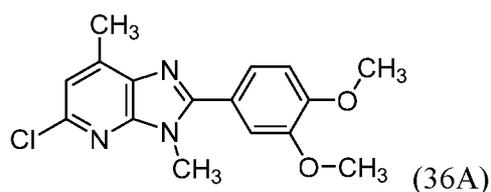
Соединение по примеру 27 (73 мг, 0,136 ммоль, выход 39%) в виде 2-го элюируемого изомера. Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,40; время удерживания: 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,20; время удерживания: 0,99 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.24-8.17 (m, 2H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.61-2.58 (m, 3H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 7H), 1.88-1.78 (m, 6H), 1.11 (br d, $J = 6.1$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 36

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-изопропилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин



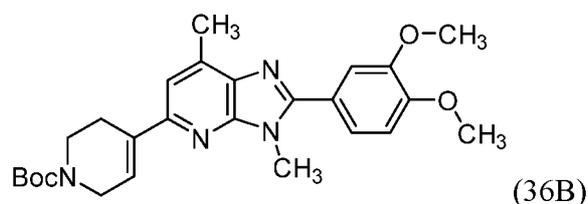
Стадия А. Промежуточное соединение 36А. Получение 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина



В грушевидную колбу емкостью 100 мл добавляли промежуточное соединение 20А (1,4 г, 6,94 ммоль), EtOH (27,8 мл), гидросульфит натрия (3,63 г, 20,83 ммоль), а затем 3,4-диметоксибенальдегид (1,154 г, 6,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C. Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, осажженный продукт собирали вакуумной фильтрацией, промывали эфиром и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,08 г, 6,55 ммоль, выход 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 317,9; время удерживания: 1,380 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-

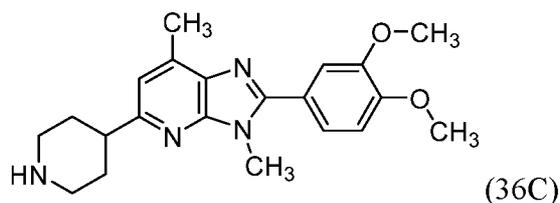
d₆) δ 7.49-7.42 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 9H), 2.62-2.60 (m, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 36В. Получение трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли промежуточное соединение 36А (1,48 г, 4,66 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (1,584 г, 5,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,190 г, 0,233 ммоль), а затем трехосновный фосфат калия (3,46 г, 16,30 ммоль), растворенный в воде (8 мл). Сосуд продували N₂ и реакционную смесь перемешивали при 85°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г, 1,442 ммоль, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 465,2; время удерживания: 1,662 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.47 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.73-6.61 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 9H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 3H), 1.53 (s, 9H).

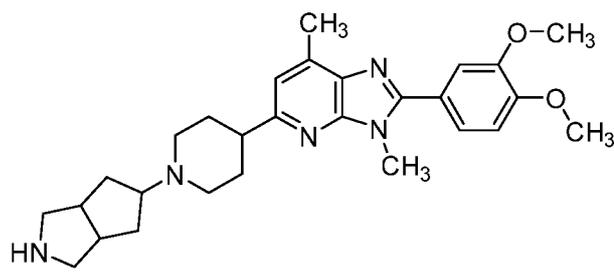
Стадия С. Промежуточное соединение 36С. Получение 2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-5-(пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина, соль HCl



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли промежуточное соединение

36В (0,67 г, 1,442 ммоль), DCM (7 мл), MeOH (7 мл) и Pd-C (5% по массе на углеводе, влажного типа) (0,307 г, 0,144 ммоль). Сосуд вакуумировали и продували N₂, снабжали баллоном с водородом и перемешивали. Через 18 ч катализатор фильтровали и к фильтрату добавляли раствор HCl (4 М в диоксане) (15 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом и продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 1,489 ммоль, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 367,0; время удерживания: 0,945 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 6H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.32-2.16 (m, 4H).

Стадия D. Промежуточное соединение 36D. Получение 2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-5-(1-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, соль 2 HCl



(36D)

В сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 36С (0,6 г, 1,489 ммоль), трет-бутил 5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,006 г, 4,47 ммоль), AcOH (0,094 мл, 1,638 ммоль), сульфат магния (2,69 г, 22,34 ммоль) и DMF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,578 г, 7,45 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (150 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли в растворе KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (75 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (50 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (10 мл) и растворе HCl (4

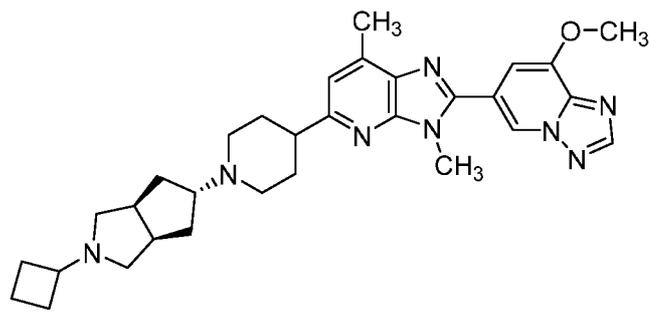
М в диоксане) (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом и продукт сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 1,185 ммоль, выход 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 476,2; время удерживания: 0,908 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.63-7.60 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (d, J = 6.2 Гц, 6H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H).

Стадия Е. Получение соединения по примеру 36

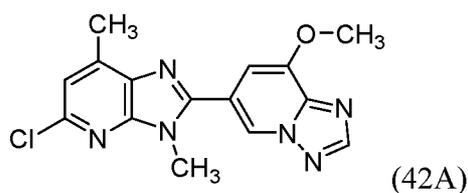
В сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 36D (80 мг, 0,146 ммоль), пропан-2-он (42,4 мг, 0,729 ммоль), АсОН (9,18 мкл, 0,160 ммоль), сульфат магния (263 мг, 2,188 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (155 мг, 0,729 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (40 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли в растворе КОН (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением указанного в заголовке соединения (50,6 мг, 0,0978 ммоль, выход 67%). Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 518,5; время удерживания: 1,53 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 518,4; время удерживания: 1,09 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.29-7.19 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 6H), 2.28-2.19 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.11-0.98 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 6H).

ПРИМЕР 42

5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-циклобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

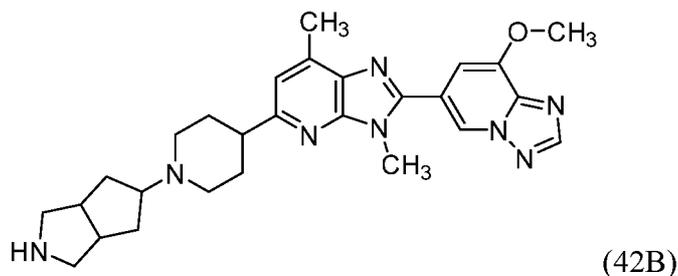


Стадия А. Промежуточное соединение 42А. Получение 5-хлор-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин



В грушевидную колбу емкостью 100 мл добавляли промежуточное соединение 20А (1,75 г, 8,68 ммоль), EtOH (34,7 мл), гидросульфит натрия (4,53 г, 26,0 ммоль), а затем 8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегид (1,538 г, 8,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C. Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, осажженный продукт собирали вакуумной фильтрацией, промывали эфиром и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,84 г, 8,64 ммоль, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 328,9; время удерживания: 1,385 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.15-9.11 (m, 1H), 8.62-8.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 42В. Получение 2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,7-диметил-5-(1-(октагидроциклопента[с]пиррол-5)-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин, соль 2 НСl



Промежуточное соединение 42В получали в соответствии с общими методами, описанными в настоящем документе в других местах, с использованием подходящих

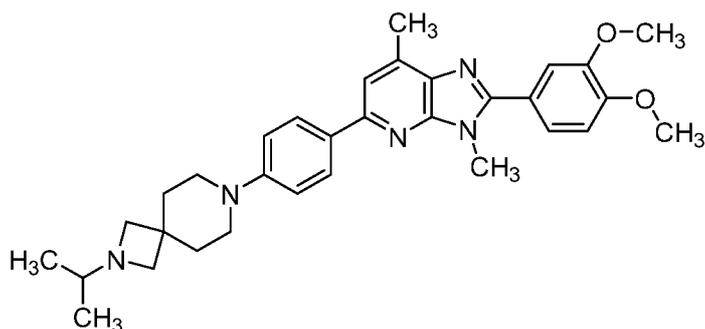
исходных материалов, реагентов и условий. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 487,2; время удерживания: 0,920 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 9.20-9.16 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 3H), 4.20-4.18 (m, 3H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.82-2.76 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H).

Стадия С. Получение соединения по примеру 42

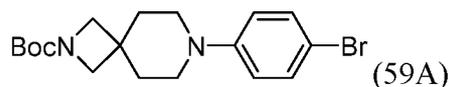
Соединение по примеру 42 получали в соответствии с общими методами, описанными в настоящем документе в других местах, с использованием подходящих исходных материалов, реагентов и условий. Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 541,4; время удерживания: 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 541,2; время удерживания: 0,99 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.15-9.08 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 9H), 2.21-2.08 (m, 4H), 2.07-1.80 (m, 10H), 1.78-1.61 (m, 3H).

ПРИМЕР 59

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-3,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



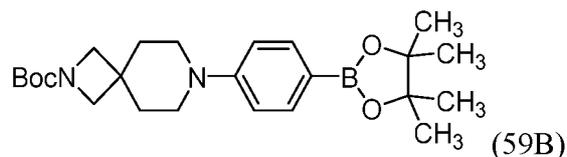
Стадия А. Промежуточное соединение 59А. Получение трет-бутил 7-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (4 г, 17,67 ммоль), 1,4-дibромбензол (6,25 г, 26,5 ммоль), *rac*-BINAP (1,101 г, 1,767 ммоль), трет-бутоксид натрия (2,72 г, 28,3 ммоль), а

затем толуол (100 мл). Смесь продували N₂ и вакуумировали, затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,809 г, 0,884 ммоль). Сосуд продували N₂ и перемешивали при 100°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 220 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 100 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 14,95 ммоль, выход 85%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 383,0; время удерживания: 1,826 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.39-7.24 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.21-3.08 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

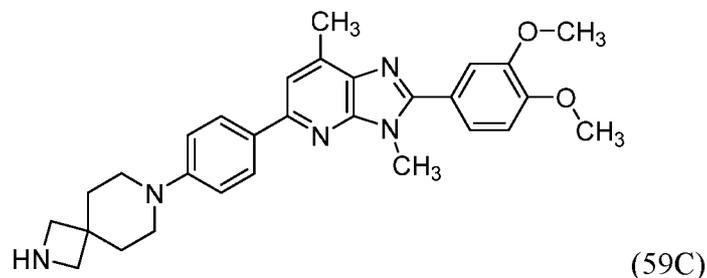
Стадия В. Промежуточное соединение 59В. Получение трет-бутил 7-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли промежуточное соединение 59А (5,7 г, 14,95 ммоль), ацетат калия (2,93 г, 29,9 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,59 г, 29,9 ммоль) и 1,4-диоксан (150 мл). Сосуд вакуумировали и продували N₂, добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,221 г, 1,495 ммоль), сосуд снова продували и реакционную смесь перемешивали при 100°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 9,57 ммоль, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 429,1; время удерживания: 1,968 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.61 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 4H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.50-1.46

(m, 9H), 1.34 (s, 12H).

Стадия С. Промежуточное соединение 59С. Получение 5-(4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, соль 2 HCl



В сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 36А (0,26 г, 0,818 ммоль), промежуточное соединение 59В (0,456 г, 1,064 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,347 г, 1,636 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Сосуд продували N₂, затем добавляли XPhos Pd G3 (0,021 г, 0,025 ммоль), сосуд снова продували и реакционную смесь перемешивали при 85°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (10 мл) и растворе HCl (4 М в диоксане) (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом (2 раза) и продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,252 ммоль, выход 31%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 484,2; время удерживания: 1,052 мин.

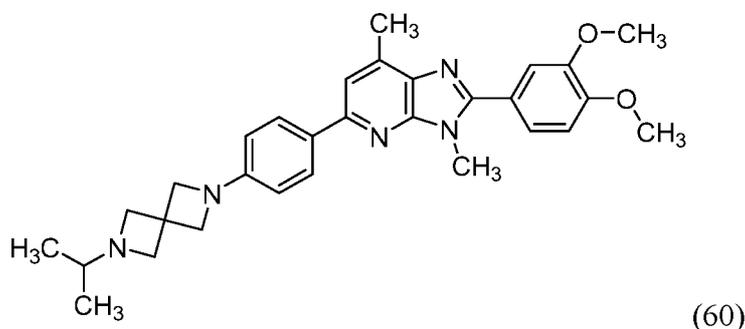
Стадия D. Получение соединения по примеру 59

Во флакон емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 59С (70 мг, 0,126 ммоль), MgSO₄ (76 мг, 0,629 ммоль), DMF (5 мл), AcOH (7,20 мкл, 0,126 ммоль), а затем пропан-2-он (36,5 мг, 0,629 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (133 мг, 0,629 ммоль), сосуд закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли 10%

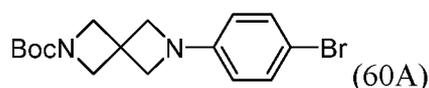
IPA/CHCl₃ (40 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (метод D). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток распределяли в 10% IPA/CHCl₃ (20 мл) и растворе KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (35,13 мг, 0,066 ммоль, выход 53%) в виде не совсем белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания: 1,123 мин. (Метод 6): чистота 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания: 1,459 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.07-7.98 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.91-3.84 (m, 6H), 3.25-3.18 (m, 4H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.66-2.62 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 4H), 0.97-0.79 (m, 6H) (два протона скрыты).

ПРИМЕР 60

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин



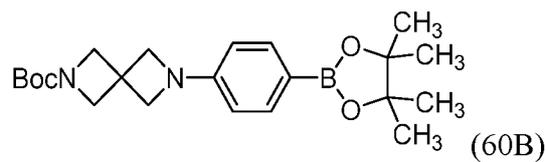
Стадия А. Промежуточное соединение 60А. Получение трет-бутил 6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат, соль щавелевой кислоты (6 г, 20,81 ммоль), 1,4-дибромбензол (7,36 г, 31,2 ммоль), *rac*-BINAP (1,296 г, 2,081 ммоль), трет-бутоксид натрия (5,20 г, 54,1 ммоль) с последующим добавлением толуола (100 мл). Смесь продували N₂ и вакуумировали, затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,953 г, 1,041 ммоль). Сосуд продували N₂ и перемешивали при 100°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали,

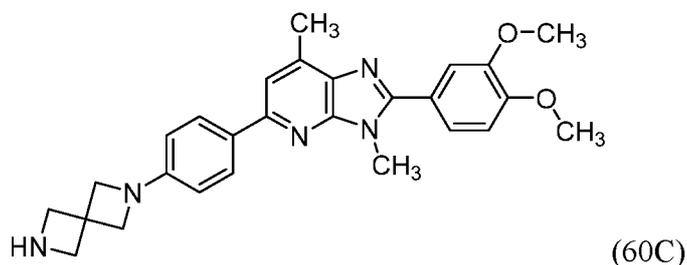
разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 220 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 100 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 14,15 ммоль, выход 68%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 352,9; время удерживания: 2,180 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.32-7.24 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 4.85 (s, 4H), 3.99-3.91 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Стадия В. Промежуточное соединение 60В. Получение трет-бутил 6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли промежуточное соединение 60А (5,0 г, 14,15 ммоль), ацетат калия (2,78 г, 28,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,19 г, 28,3 ммоль) и 1,4-диоксан (200 мл). Сосуд вакуумировали и продували N₂, добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,156 г, 1,415 ммоль), сосуд снова продували и реакционную смесь перемешивали при 100°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (4,06 г, 10,14 ммоль, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 401,0; время удерживания: 2,297 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.63-7.52 (m, 2H), 6.50-6.42 (m, 2H), 4.24-4.09 (m, 4H), 4.00 (s, 4H), 1.48-1.43 (m, 9H), 1.36-1.31 (m, 12H).

Стадия С. Промежуточное соединение 60С. Получение 5-(4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, соль 2 TFA



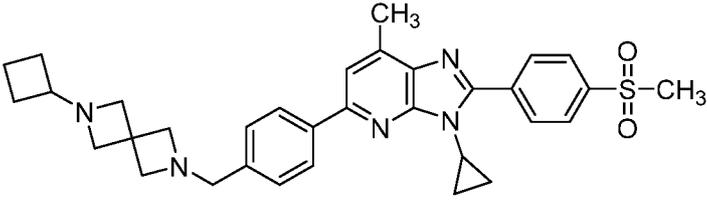
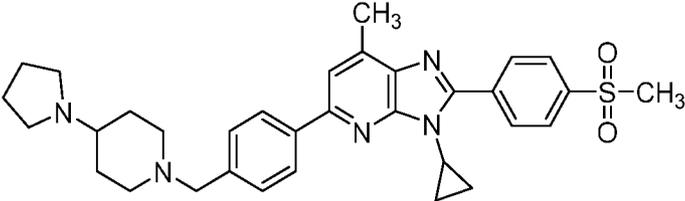
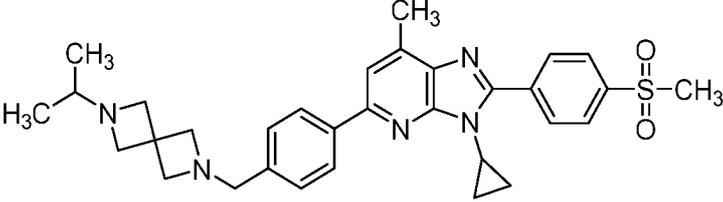
В сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 36А (0,26 г, 0,818 ммоль), промежуточное соединение 60В (0,491 г, 1,227 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,347 г, 1,636 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Сосуд продували N₂, затем добавляли XPhos Pd G3 (0,021 г, 0,025 ммоль), сосуд снова промывали и реакционную смесь перемешивали при 85°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент в течение 30 минут; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (10 мл) и растворе HCl (4 М в диоксане) (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель концентрировали, остаток выпаривали совместно с толуолом (2 раза) и продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,132 ммоль, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): наблюдаемая масса: 456,1; время удерживания: 1,067 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 4H), 4.17 (s, 7H), 4.03-3.98 (m, 6H), 2.82-2.73 (m, 3H).

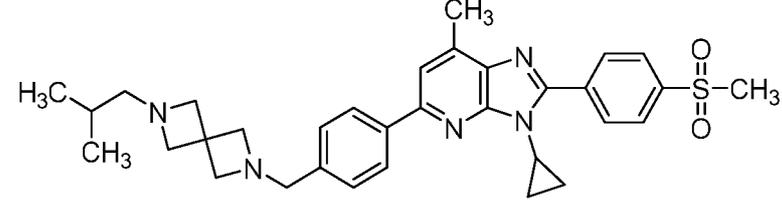
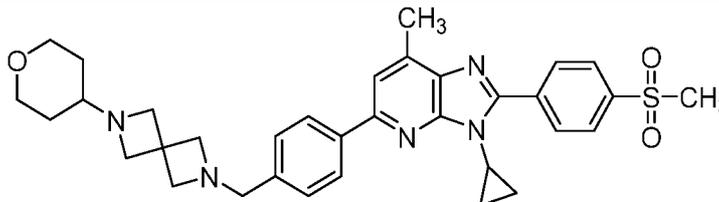
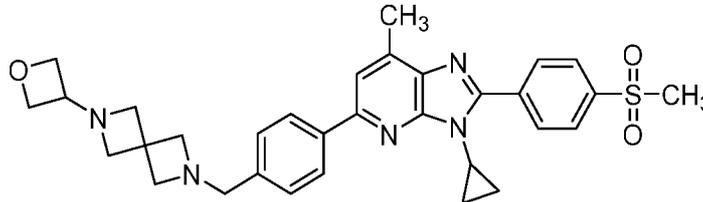
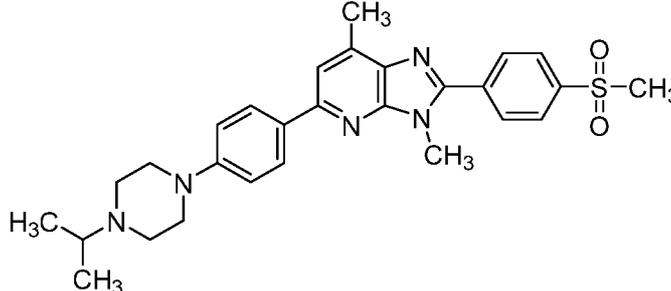
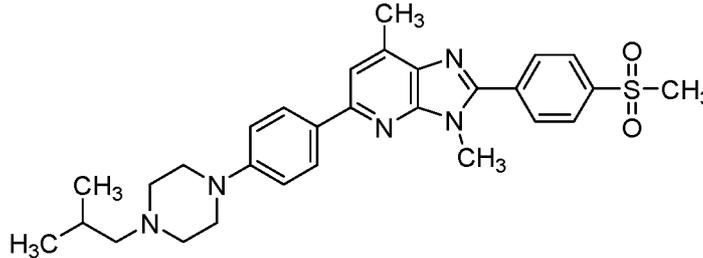
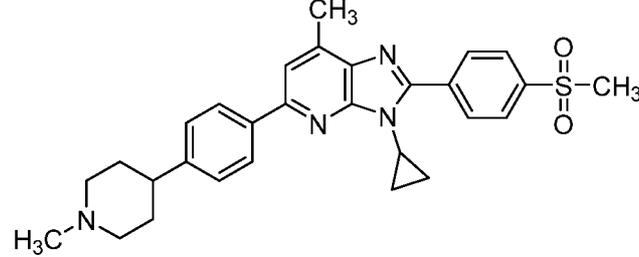
Стадия D. Получение соединения по примеру 60

В сосуд емкостью 40 мл добавляли промежуточное соединение 60С (45 мг, 0,066 ммоль), MgSO₄ (39,6 мг, 0,329 ммоль), DMF (5 мл), AcOH (3,77 мкл, 0,066 ммоль), а затем пропан-2-он (19,12 мг, 0,329 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (69,8 мг, 0,329 ммоль), сосуд закрывали

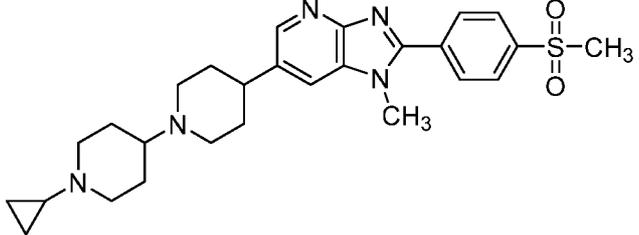
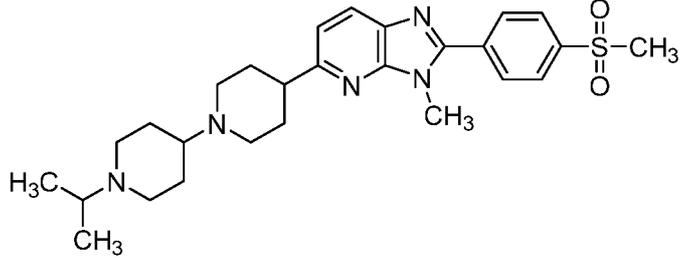
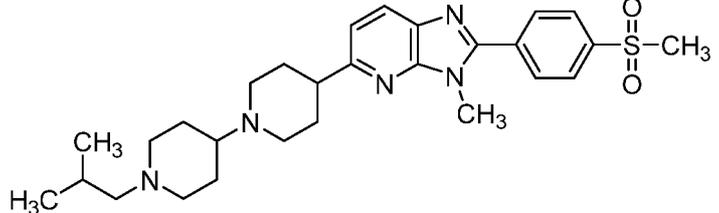
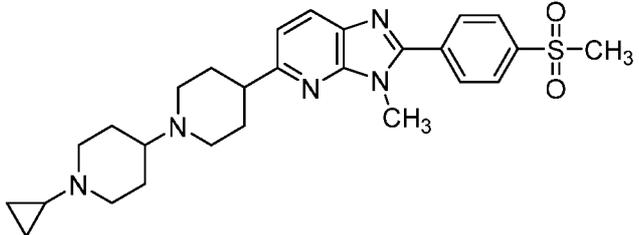
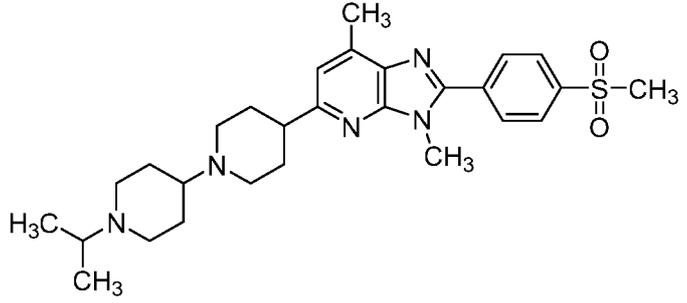
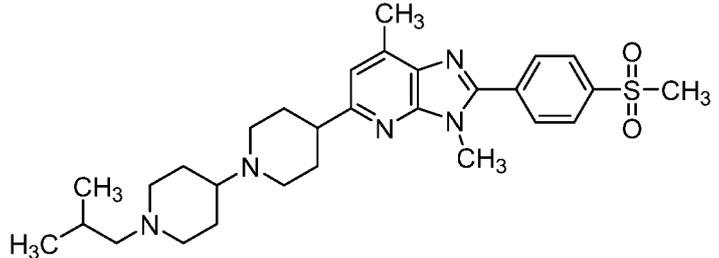
крышкой и реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (40 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (метод D) и фракции, соответствующие продукту, объединяли. Летучие вещества выпаривали и полученный водный раствор распределяли в 10% IPA/CHCl₃ (20 мл) и растворе KOH (10% водный раствор, насыщенный твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (21,57 мг, 0,043 ммоль, выход 65%) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,138 мин. (Метод 6): чистота 99%, наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,432 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.06-7.99 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.97-3.91 (m, 7H), 3.88 (d, J = 2.6 Гц, 6H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 6H).

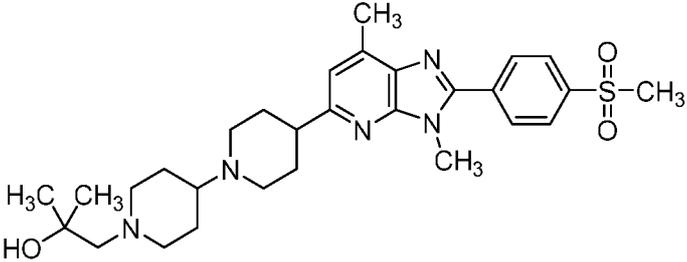
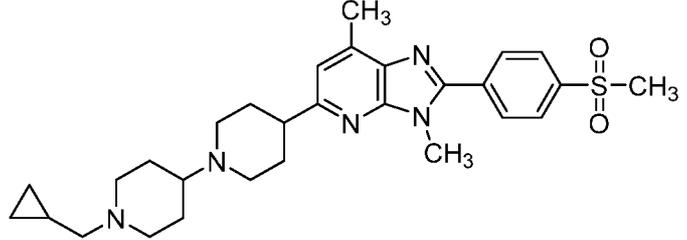
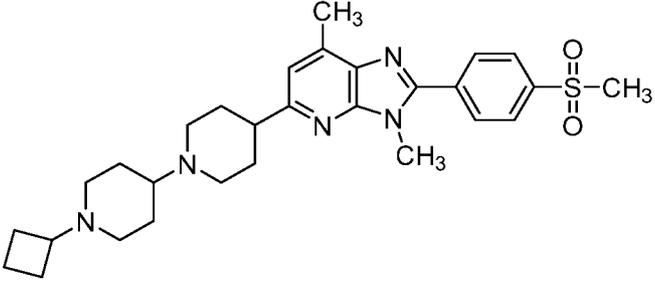
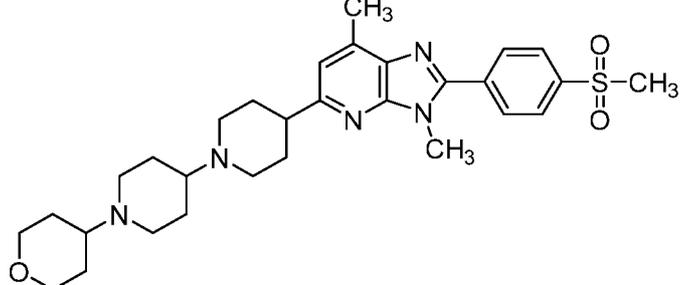
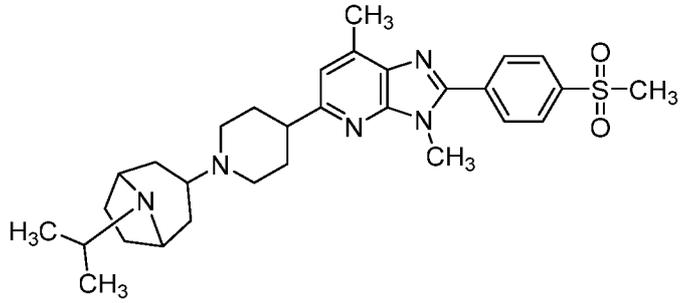
Соединения по следующим примерам получали в соответствии с общими методами, описанными в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

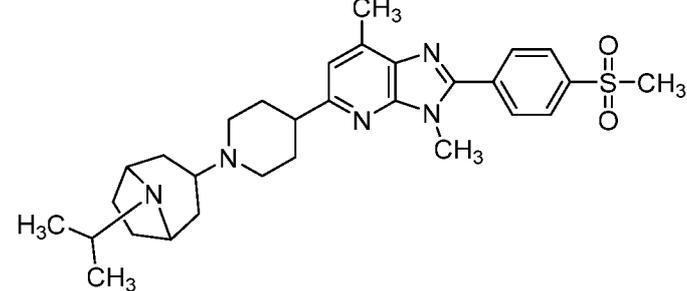
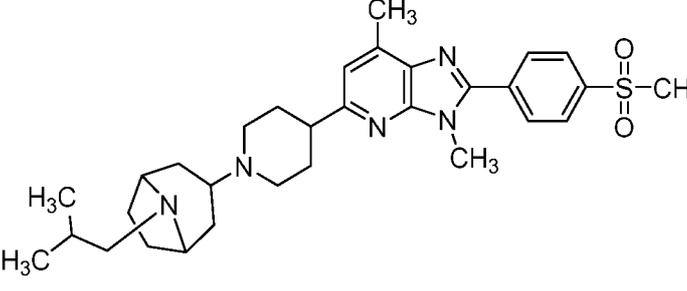
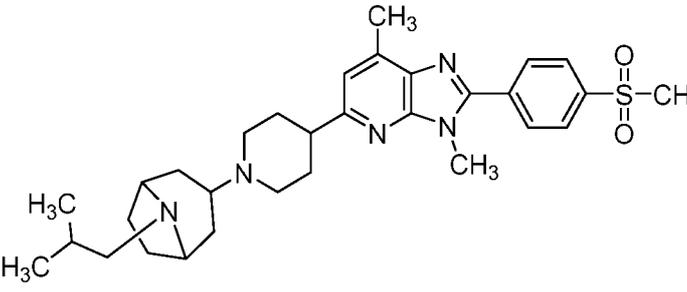
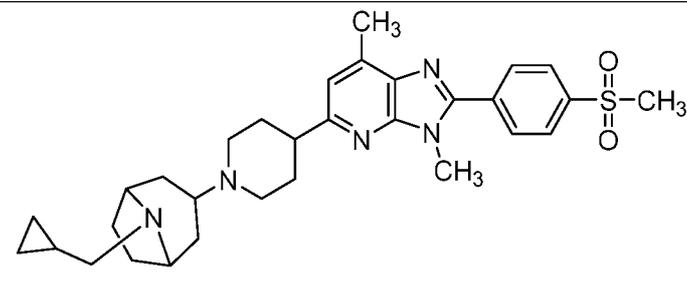
Пр. №	Структура
1	
2	
3	

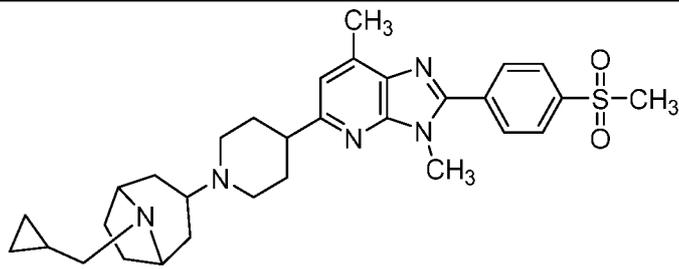
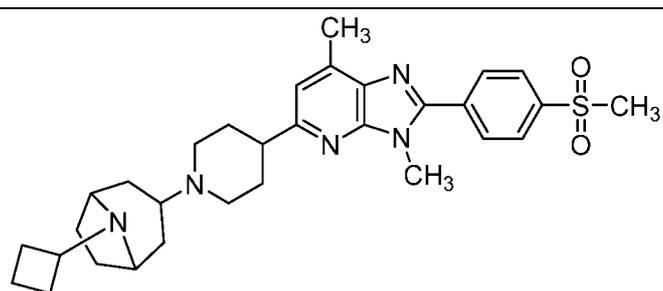
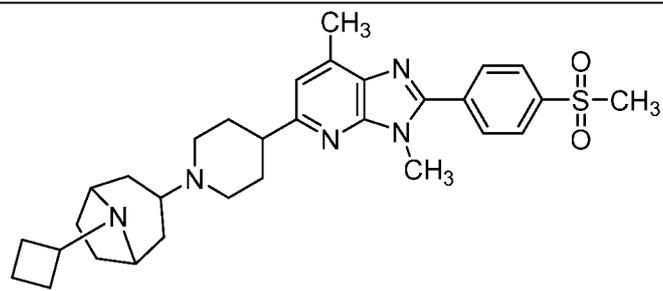
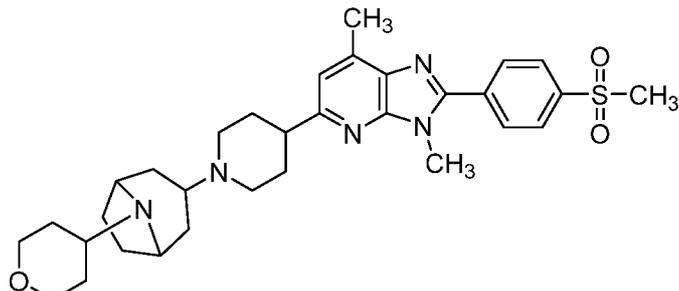
Пр. №	Структура
4	
5	
6	
7	
8	
9	

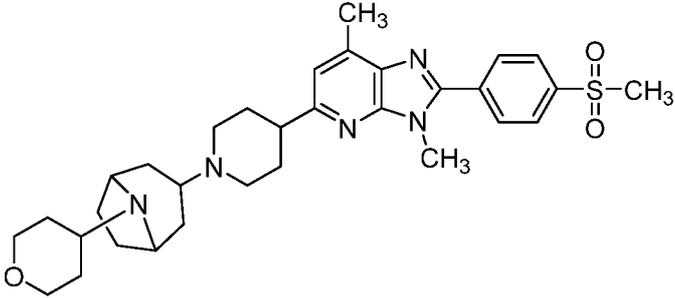
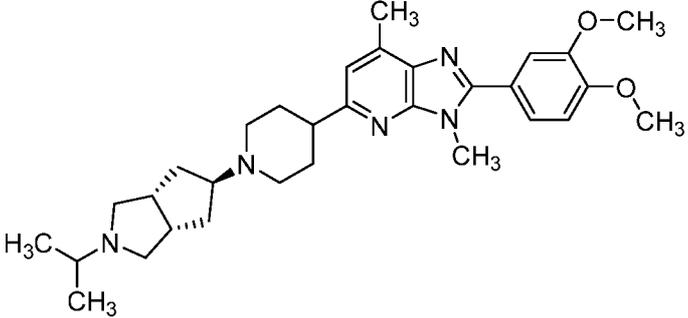
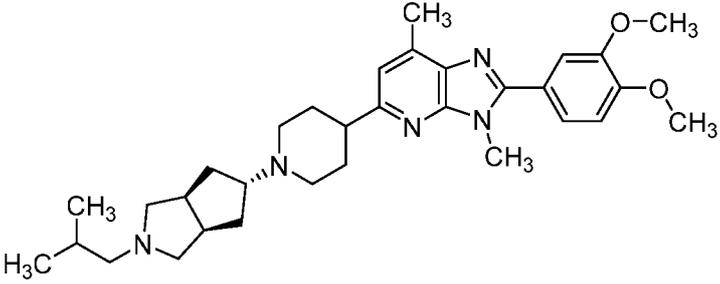
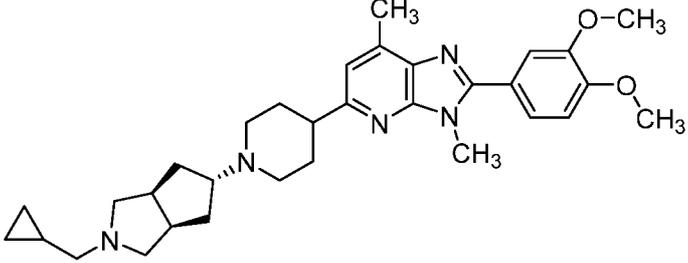
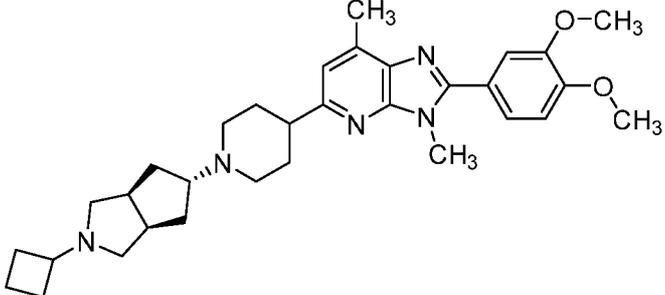
Пр. №	Структура
10	
11	
12	
13	
14	
15	

Пр. №	Структура
16	
17	
18	
19	
20	
21	

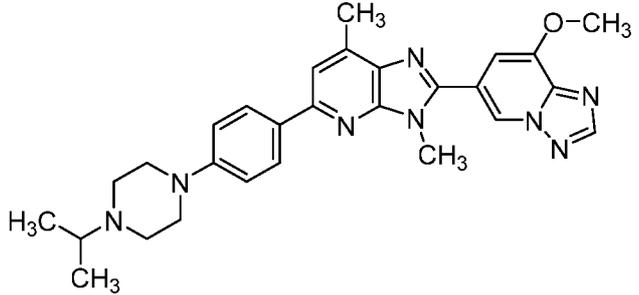
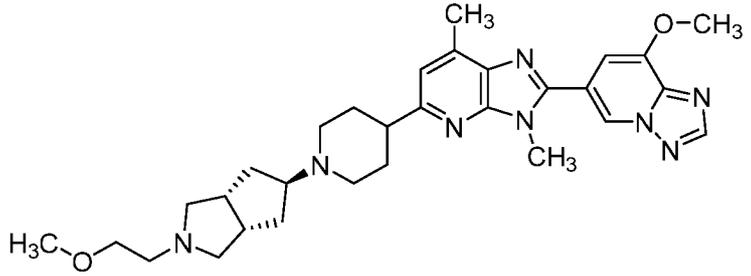
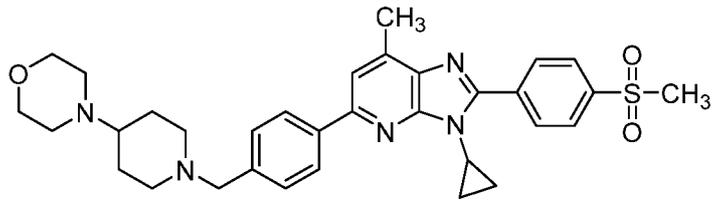
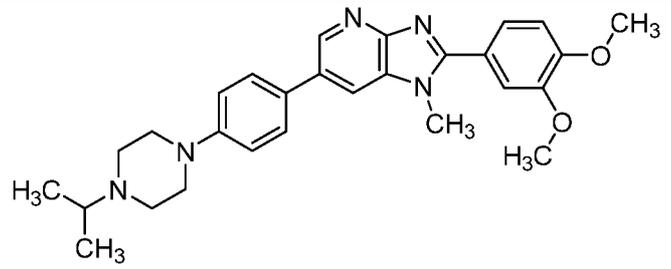
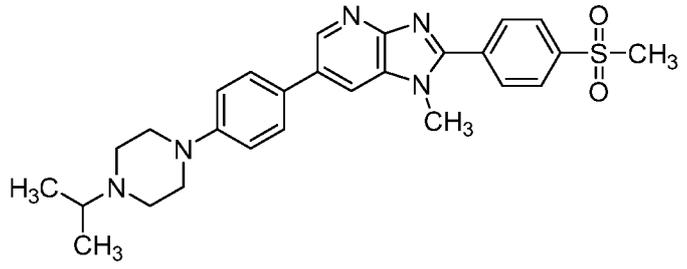
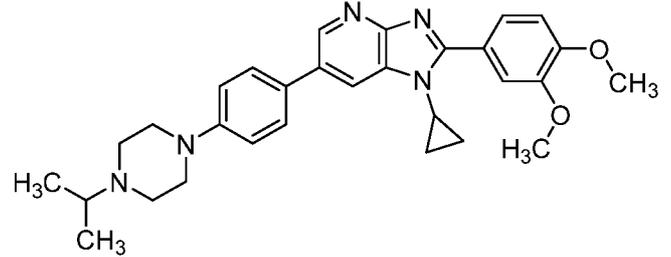
Пр. №	Структура
22	
23	
24	
25	
26	 <p data-bbox="630 1825 965 1859">1-й элюируемый изомер</p>

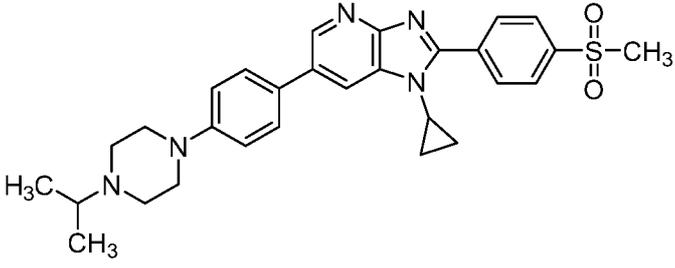
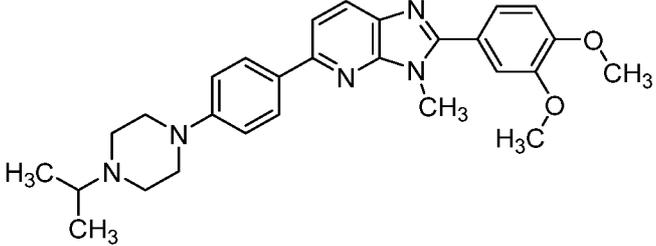
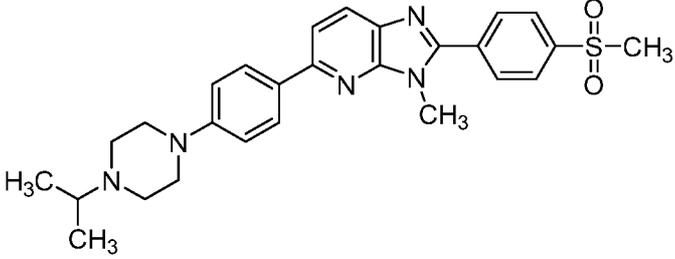
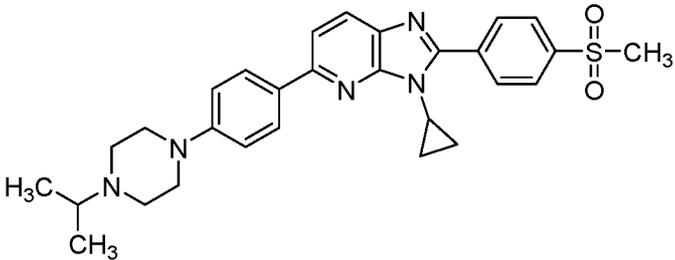
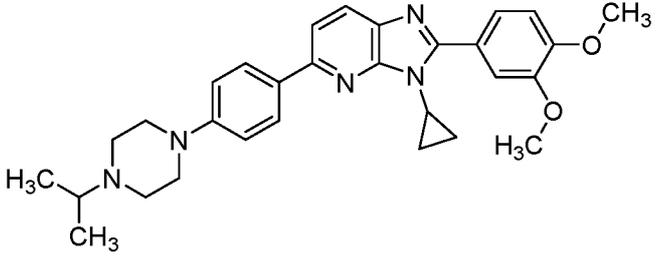
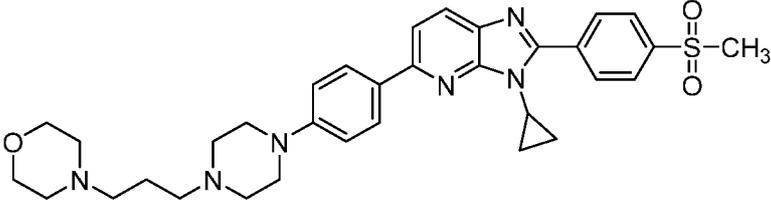
Пр. №	Структура
27	 <p data-bbox="622 627 957 672">2-й элюируемый изомер</p>
28	 <p data-bbox="622 996 957 1041">1-й элюируемый изомер</p>
29	 <p data-bbox="622 1355 957 1400">2-й элюируемый изомер</p>
30	 <p data-bbox="622 1702 957 1747">1-й элюируемый изомер</p>

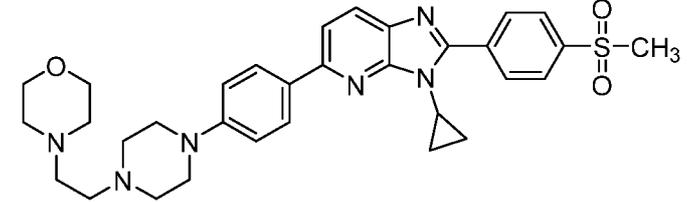
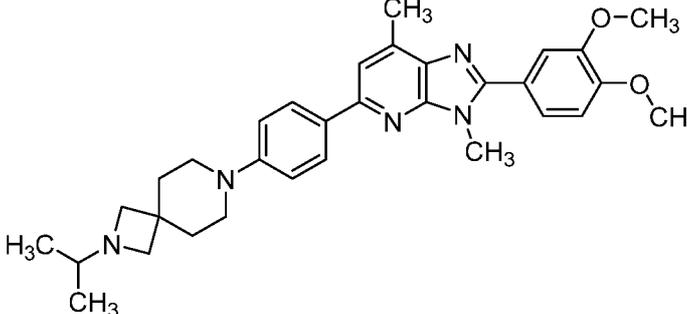
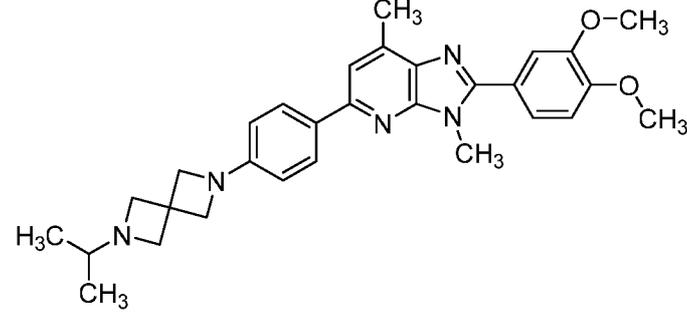
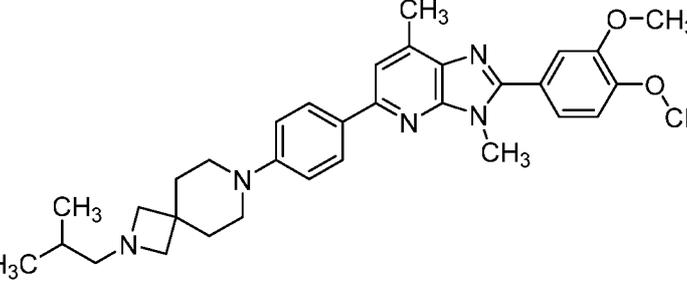
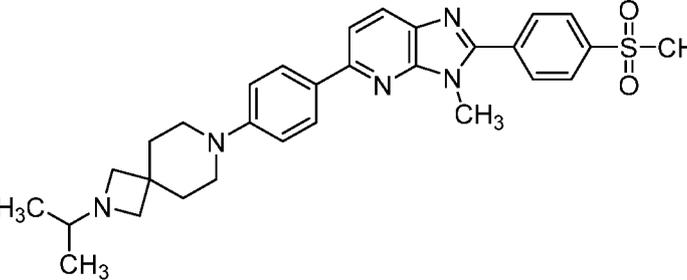
Пр. №	Структура
31	 <p data-bbox="622 582 965 627">2-й элюируемый изомер</p>
32	 <p data-bbox="622 952 965 996">1-й элюируемый изомер</p>
33	 <p data-bbox="622 1321 965 1366">2-й элюируемый изомер</p>
34	 <p data-bbox="622 1691 965 1736">1-й элюируемый изомер</p>

Пр. №	Структура
35	 <p data-bbox="628 629 965 667">2-й элюируемый изомер</p>
36	
37	
38	
39	

Пр. №	Структура
40	
41	
42	
43	
44	

Пр. №	Структура
45	
46	
47	
48	
49	
50	

Пр. №	Структура
51	
52	
53	
54	
55	
56	

Пр. №	Структура
57	
58	
59	
60	
61	

Пр. №	Структура
62	
63	
64	
65	
66	

Пр. №	Аналитическая ЖХ/МС, ¹ Н ЯМР
1	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): наблюдаемая масса: 568,20; время удерживания: 1,53 мин. Аналитическая ЖХ/МС (метод 3): наблюдаемая масса: 568,20; время удерживания: 1,14 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 8.12 (br dd, J=8.1, 4.1 Гц, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (br s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.86 (br s, 2H).</p>
2	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 570,20; время удерживания: 1,46 мин. (Метод 3): чистота: 94,4 %; наблюдаемая масса: 570,3; время удерживания: 1,08 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 8.12 (br d, J=7.3 Гц, 4H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.57-2.54 (m, 3H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H)</p>
3	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 556,20; время удерживания: 1,39 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 556,20; время удерживания: 1,10 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.38-8.32 (m, 2H), 8.12 (br dd, J= 8.1, 4.1 Гц, 4H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (br s, 7H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.84 (br d, J= 6.1 Гц, 6H)</p>

4	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 570,20; время удерживания: 1,50 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 570,20; время удерживания: 1,14 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (br d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 8.12 (br dd, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Гц, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (br d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (br s, 8H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.7 Гц, 6H)</p>
5	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 598,2; время удерживания: 1,39 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 598,2; время удерживания: 1,10 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 2H), 8.10 (br t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.78 (br s, 5H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 4H), 0.88-0.77 (m, 2H)</p>
6	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 570,20; время удерживания: 1,09 мин. (Метод 3): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 570,20; время удерживания: 1,09 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 8.12 (br d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)</p>
7	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 504,3; время удерживания: 1,333 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 8.14-8.08 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (s, 4H) 2.70-2.58 (m, 8H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 6H)</p>
8	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 518,2; время удерживания: 0,799 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 8.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (s, 4H), 2.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 6H)</p>

9	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 501,40; время удерживания: 1,46 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 501,10; время удерживания: 1,38 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.5 Гц, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.40 (br d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.88 (br s, 2H)</p>
10	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 486,0; время удерживания: 1,81 мин. (Метод 3): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 486,2; время удерживания: 1,17 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 4.00 (s, 4H), 3.88 (s, 5H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.53-2.49 (m, 5H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 6H)</p>
11	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 96,3%; наблюдаемая масса: 463,95; время удерживания: 1,12 мин. (Метод 3): чистота: 72,9%; наблюдаемая масса: 463,93; время удерживания: 0,97 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.23-8.17 (m, 1H), 7.78 (s, 3H), 7.17-7.09 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 3H), 2.92-2.88 (m, 3H), 2.77-2.72 (m, 5H), 2.35-2.27 (m, 6H), 2.21-2.15 (m, 4H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.44-1.41 (m, 2H)</p>
12	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 86,2%; наблюдаемая масса: 477,96; время удерживания: 1,27 мин. (Метод 3): чистота: 75%; наблюдаемая масса: 477,93; время удерживания: 1,12 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.27-8.17 (m, 1H), 7.94-7.68 (m, 3H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.93-1.68 (m, 7H), 1.63-1.52 (m, 2H), 0.88 (br d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 10H)</p>

13	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 72,7%; наблюдаемая масса: 461,96; время удерживания: 1,20 мин. (Метод 3): чистота: 74,9%; наблюдаемая масса: 462,18; время удерживания: 0,94 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.45-8.40 (m, 1H), 7.81 (br s, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H), 1.29-1.20 (m, 2H), 0.43-0.36 (m, 2H), 0.30-0.24 (m, 2H)</p>
14	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 496,2; время удерживания: 0,553 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23–8.13 (m, 4H), 8.07–8.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70–3.47 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.28–3.01 (m, 5H), 2.41–2.33 (m, 2H), 2.25–1.96 (m, 5H), 1.33–1.24 (m, 6H)</p>
15	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 510,2; время удерживания: 0,588 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.34–10.30 (m, 1H), 9.53–9.48 (m, 1H), 8.49–8.44 (m, 1H), 8.23–8.12 (m, 4H), 8.06–8.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77–3.46 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.26–3.10 (m, 3H), 3.06–2.91 (m, 3H), 2.36–2.29 (m, 2H), 2.24–2.00 (m, 6H), 1.01–0.95 (m, 6H)</p>
16	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,0%; наблюдаемая масса: 494,2; время удерживания: 0,558 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, трифторуксусная кислота-d) δ 7.66–7.62 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89–2.85 (m, 4H), 2.85–2.82 (m, 1H), 2.32–2.29 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.53–1.50 (m, 2H), 1.37–1.27 (m, 6H), 0.10–0.02 (m, 4H)</p>
17	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 496,1; время удерживания: 0,584 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8.26-8.01 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.87-2.59 (m, 4H), 2.38-2.00 (m, 5H), 1.96-1.66 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H)</p>

18	Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 510,2; время удерживания: 0,606 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.27-8.00 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.35-2.21 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.93-1.63 (m, 9H), 1.55-1.38 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Гц, 6H)
19	Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 98,4%; наблюдаемая масса: 494.2; время удерживания: 0,593 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.29-7.98 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.98-1.65 (m, 6H), 1.61-1.26 (m, 3H), 0.46-0.23 (m, 4H)
20	Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 510,4; время удерживания: 0,635 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 11.4$ Гц, 2H), 3.05 (d, $J = 11.4$ Гц, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 6H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H)
21	Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,8%; наблюдаемая масса: 524,3; время удерживания: 0,653 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.21 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 5H), 3.06 (d, $J = 11.5$ Гц, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 3H), 2.17 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.09-1.92 (m, 8H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)
22	Аналитическая ЖХ/МС (метод 5): чистота: 99,7%; наблюдаемая масса: 540,3; время удерживания: 0,606 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 6.4$ Гц, 2H), 8.13 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.13 (m, 5H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)

23	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 522,1; время удерживания: 1,248 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 522,2; время удерживания: 1,020 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 3H), 3.07-2.98 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 6H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.53-0.38 (m, 2H), 0.12-0.04 (m, 2H)</p>
24	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,7 %; наблюдаемая масса: 522,20; время удерживания: 1,29 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 522,20; время удерживания: 0,99 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 2H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 10H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H) (один протон скрыт)</p>
25	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 552,2; время удерживания: 1,192 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 552,20; время удерживания: 0,977 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.25-8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.47-2.21 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 7H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 4H)</p>
26	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,40; время удерживания: 1,13 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,20; время удерживания: 1,0 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.22-8.17 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 8H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 6H)</p>

27	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,40; время удерживания: 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 536,20; время удерживания: 0,99 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.24-8.17 (m, 2H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.61-2.58 (m, 3H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 7H), 1.88-1.78 (m, 6H), 1.11 (br d, $J = 6.1$ Гц, 6H)</p>
28	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 550,30; время удерживания: 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 550,30; время удерживания: 1,04 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69-3.52 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 8H), 1.69-1.47 (m, 7H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Гц, 6H)</p>
29	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,4%; наблюдаемая масса: 550,30; время удерживания: 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 550,30; время удерживания: 1,05 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.20-8.15 (m, 2H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.86 (br s, 12H), 1.73-1.59 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Гц, 6H)</p>
30	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 1,40 мин. (Метод 3): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 548,20; время удерживания: 1,03 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 4H), 0.81-0.66 (m, 1H), 0.40-0.29 (m, 2H), 0.06--0.05 (m, 2H) (один протон скрыт)</p>

31	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 548,60; время удерживания: 1,39 мин. (Метод 3): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 1,04 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.15-8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 6.4 Гц, 2H), 1.90-1.77 (m, 6H), 1.76-1.64 (m, 9H), 0.84-0.66 (m, 1H), 0.42-0.26 (m, 2H), 0.06--0.06 (m, 2H)</p>
32	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 1,29 мин. (Метод 3): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 0,95 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24-8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 5H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 5H) (три протона скрыты)</p>
33	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 93%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 1,44 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 548,30; время удерживания: 1,03 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.02-1.72 (m, 18H), 1.70-1.50 (m, 3H) (один протон скрыт)</p>
34	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 578,30; время удерживания: 1,15 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 578,30; время удерживания: 1,03 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.25-8.18 (m, 2H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 3H), 2.63-2.59 (m, 3H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 10H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 2H) (два протона скрыты)</p>

35	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 578,50; время удерживания: 1,29 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 578,40; время удерживания: 1,03 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24-8.18 (m, 2H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 5H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 13H), 1.43-1.27 (m, 3H) (один протон скрыт)</p>
36	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 518,5; время удерживания: 1,53 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 518,4; время удерживания: 1,09 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.29-7.19 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 6H), 2.28-2.19 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.11-0.98 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 6H)</p>
37	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 532,6; время удерживания: 1,46 мин. (Метод 3): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 532,6; время удерживания: 0,97 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 3.86 (s, 8H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 2H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 0.97 (br d, J = 6.5 Гц, 6H) (три протона скрыты)</p>
38	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 97,5%; наблюдаемая масса: 530,6; время удерживания: 1,4 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 530,6; время удерживания: 0,96 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 8H), 3.69-3.50 (m, 5H), 3.18-3.02 (m, 3H), 2.98-2.74 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.16-0.98 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 2H) (один протон скрыт)</p>

39	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 530,3; время удерживания: 1,64 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 530,4; время удерживания: 1,11 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.44 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.86 (s, 8H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 7H), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.21-2.04 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 8H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 2H) (два протона скрыты)</p>
40	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 560,4; время удерживания: 1,43 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 560,4; время удерживания: 1,07 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 10H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.02-2.77 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 9H), 2.40-2.14 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 3H) (четыре протона скрыты)</p>
41	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 534,2; время удерживания: 1,39 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 534,2; время удерживания: 0,95 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.44 (s, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 9H), 3.25 (s, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 11H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.21-2.00 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.28-1.14 (m, 2H)</p>
42	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 541,4; время удерживания: 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 541,2; время удерживания: 0,99 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.15-9.08 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 9H), 2.21-2.08 (m, 4H), 2.07-1.80 (m, 10H), 1.78-1.61 (m, 3H).</p>

43	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 541,5; время удерживания: 1,44 мин. (Метод 3): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 541,2; время удерживания: 0,95 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.22-1.94 (m, 7H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.25-1.07 (m, 2H), 0.83-0.73 (m, 1H), 0.45-0.34 (m, 2H), 0.07--0.05 (m, 2H)</p>
44	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95,1%; наблюдаемая масса: 571,2; время удерживания: 1,21 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 571,2; время удерживания: 0,96 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.29-2.00 (m, 6H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H) (один протон скрыт)</p>
45	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 497,6; время удерживания: 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 497,2; время удерживания: 1,16 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.17-9.13 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.80-7.67 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 1.34-1.30 (m, 6H) (один протон скрыт)</p>
46	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 545,2; время удерживания: 1,27 мин. (Метод 3): чистота: 95,2%; наблюдаемая масса: 545,2; время удерживания: 0,94 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 11H), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.32-2.00 (m, 5H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.43-1.09 (m, 2H) (три протона скрыты)</p>

47	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 586,2; время удерживания: 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 586,6; время удерживания: 1,07 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 8.30 (br d, J = 8.2 Гц, 2H), 8.14 (br d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.52-2.49 (m, 5H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.19 (br d, J = 6.7 Гц, 2H), 0.89 (br s, 2H)</p>
48	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 472,4; время удерживания: 1,36 мин. (Метод 3): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 472,4; время удерживания: 1,12 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81-8.75 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.18 (br d, J = 9.0 Гц, 3H), 4.03 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 1.32 (d, J = 6.6 Гц, 6H) (один протон скрыт)</p>
49	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 490,0; время удерживания: 1,3 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 490,0; время удерживания: 1,03 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81-8.78 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.20-2.94 (m, 1H), 2.51 (br d, J = 1.8 Гц, 4H), 1.32 (d, J = 6.6 Гц, 7H) (три протона скрыты)</p>
50	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 498,5; время удерживания: 1,48 мин. (Метод 3): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,21 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.7 Гц, 3H), 3.88 (s, 8H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.27-2.98 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Гц, 7H), 1.21 (br d, J = 6.1 Гц, 2H), 0.77 (br s, 2H) (два протона скрыты)</p>

51	<p>Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 91,7%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания: 1,37 мин. (Метод 3): чистота: 91,5%; наблюдаемая масса: 516; время удерживания: 1,11 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.81-8.71 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.09-3.82 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.25-1.08 (m, 2H), 0.83-0.71 (m, 2H) (два протона скрыты)</p>
52	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 472,4; время удерживания: 1,7 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 472,1; время удерживания: 1,1 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.21-7.10 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.77-2.54 (m, 5H), 1.11-0.96 (m, 6H)</p>
53	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 96,2%; наблюдаемая масса: 490,1; время удерживания: 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 490,5; время удерживания: 1,07 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Гц, 3H), 8.09 (s, 2H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.83-2.55 (m, 2H), 1.06 (br d, $J = 5.1$ Гц, 6H) (шесть протонов скрыты)</p>
54	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,6; время удерживания: 1,59 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания: 1,27 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.40-8.32 (m, 2H), 8.20-8.06 (m, 5H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.12-3.94 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.26-2.97 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 5H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 2H) (один протон скрыт)</p>

55	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 96,2%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,84 мин. (Метод 3): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,25 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 7H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.64-2.57 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 6H), 0.95-0.85 (m, 2H)</p>
56	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 601; время удерживания: 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 601,1; время удерживания: 1,11 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.10 (dd, $J = 19.5, 8.9$ Гц, 5H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 5H), 3.27-3.23 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 10H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 2H)</p>
57	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 2): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 587,3; время удерживания: 1,42 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 587,3; время удерживания: 1,23 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.11 (dt, $J = 8.1, 6.4$ Гц, 5H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.10 (br d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.96-2.59 (m, 10H), 2.55-2.50 (m, 6H), 1.18 (br d, $J = 6.2$ Гц, 2H), 0.87 (br s, 2H)</p>
58	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания: 1,123 мин. (Метод 6): чистота 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания: 1,459 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.07-7.98 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.91-3.84 (m, 6H), 3.25-3.18 (m, 4H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.66-2.62 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 4H), 0.97-0.79 (m, 6H) (два протона скрыты)</p>

59	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,138 мин. (Метод 6): чистота 99%, наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания: 1,432 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.06-7.99 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.97-3.91 (m, 7H), 3.88 (d, J = 2.6 Гц, 6H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 6H).</p>
60	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 540,3; время удерживания: 1,181 мин. (Метод 6): чистота 95,3%, наблюдаемая масса: 540,6; время удерживания: 1,630 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.06-7.96 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 3H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.09-2.83 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 6H)</p>
61	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 96,2%; наблюдаемая масса: 530,3; время удерживания: 1,101 мин. (Метод 6): наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания: 1,356 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.28-8.23 (m, 2H), 8.19-8.12 (m, 3H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.33 (d, J = 10.5 Гц, 5H), 3.28-3.18 (m, 4H), 3.05-2.82 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.02-0.79 (m, 6H)</p>
62	<p>Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания: 1,163 мин. (Метод 6): наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания: 1,417 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.29-8.22 (m, 2H), 8.20-8.12 (m, 3H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 4H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.33-2.12 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.66-1.46 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 7H)</p>

63	Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 560,2; время удерживания: 1,071 мин. (Метод 6): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 560,2; время удерживания: 1,253 мин. ¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.29-8.22 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 3H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 4H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.05 (s, 6H)
64	Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 512,2; время удерживания: 1,188 мин. (Метод 6): чистота: 95,6%; наблюдаемая масса: 512,5; время удерживания: 1,650 мин. ¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.10-8.01 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.60-6.52 (m, 2H), 3.96 (s, 7H), 3.88 (d, J = 2.6 Гц, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 11H)
65	Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 502,1; время удерживания: 1,121 мин. (Метод 6): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 502,1; время удерживания: 1,271 мин. ¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.28-8.22 (m, 2H), 8.17-8.10 (m, 3H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.87-7.78 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.98-3.91 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 5H), 2.27-2.17 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 6H)
66	Аналитическая ЖХ/МС (метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 516,2; время удерживания: 1,190 мин. (Метод 6): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 516,2; время удерживания: 1,427 мин. ¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 8.16-8.10 (m, 3H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.28 (s, 7H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Гц, 6H)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Фармакологические свойства соединений данного изобретения могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Приведенные ниже примеры биологических анализов были выполнены с применением соединений по изобретению.

Анализ репортеро ингибирования TLR7/8/9

Клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие человеческие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9, использовали для скрининга ингибиторов этих рецепторов с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с пятью сайтами связывания NF- κ B и AP-1. Клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку), в которые предварительно (с помощью ЕСНО) распределяли исследуемые соединения в DMSO до достижения конечной дозозависимой ответной реакции в диапазоне концентраций от 0,85 нМ до 50 мкМ. Через 30 минут после предварительной обработки данными соединениями в инкубаторе при 37 градусах клетки затем стимулировали лигандом TLR7 (гардихимод в конечной концентрации 2,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 14,25 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 200 нМ) для активации NF- κ B и AP-1, которые индуцируют продукцию SEAP. После 22-часовой инкубации при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ определяли уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (Invivogen), среды для культивирования клеток, позволяющей обнаруживать SEAP, в соответствии со спецификациями производителя. Процентное ингибирование определяли как процентное уменьшение сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных только агонистом с добавлением DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

№ примера	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
1	130	8100	27000
2	100	7200	31000
3	190	710	>50000
4	71	2600	n.d.
5	320	200	260
6	730	15000	n.d.
7	1200	29000	>50000
8	1700	>50000	>50000
9	1700	13000	>50000
10	750	1900	17000

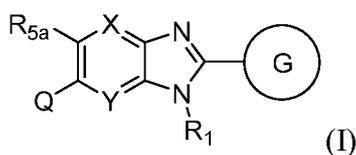
№ примера	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
11	n.d.	n.d.	n.d.
12	74	n.d.	n.d.
13	1200	>25000	>25000
14	3100	>50000	>50000
15	160	6400	>25000
16	1400	>25000	>25000
17	71	18000	>50000
18	780	2800	>25000
19	870	18000	>25000
20	25	1400	>50000
21	24	4400	>50000
22	26	1300	>25000
23	61	1900	>50000
24	240	5400	>50000
25	42	4100	>50000
26	58	10000	>50000
27	300	3700	24000
28	79	1400	>50000
29	550	n.d.	n.d.
30	60	2900	>50000
31	240	7200	19000
32	42	1600	>50000
33	69	1500	19000
34	37	5700	>50000
35	340	7400	>50000
36	140	1000	>50000
37	100	1200	>50000
38	80	740	>50000
39	130	310	24000
40	220	1300	>50000

№ примера	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
41	73	480	>50000
42	84	17000	>50000
43	52	250	>50000
44	180	4500	>50000
45	140	5800	n.d.
46	27	360	>50000
47	290	15000	>50000
48	280	1500	18000
49	350	4200	2700
50	320	n.d.	3400
51	340	2700	4200
52	640	1200	>50000
53	930	>50000	>50000
54	760	>50000	>50000
55	1400	40000	>50000
56	280	>50000	n.d.
57	3200	>50000	>50000
58	540	1600	15000
59	860	1100	n.d.
60	1100	2500	3600
61	560	16000	18000
62	590	15000	6100
63	550	4200	44000
64	1400	6300	9800
65	740	>50000	3000
66	570	>50000	>25000

n.d. – не определено

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):

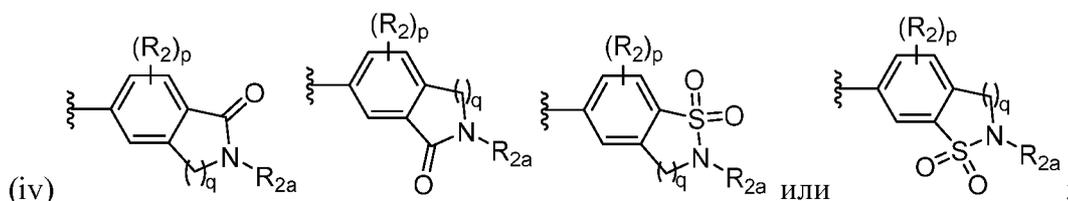
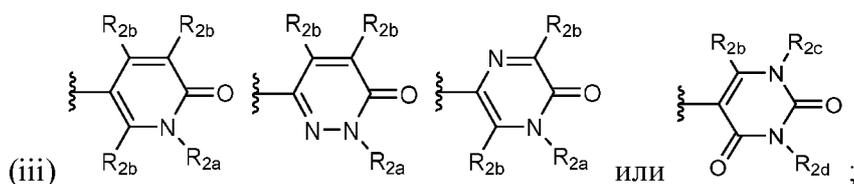
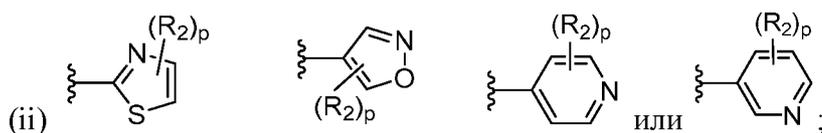


или его соль, где:

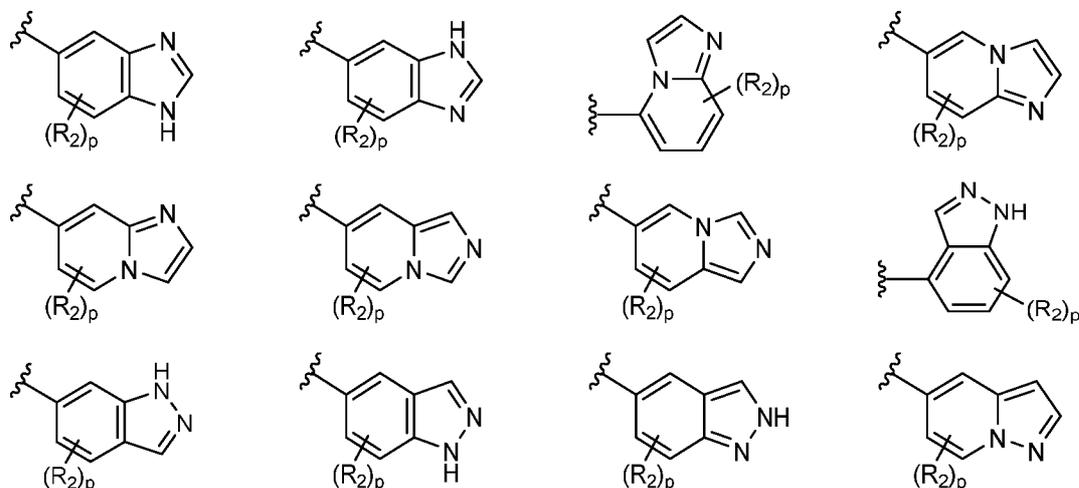
один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой CR_{5b};

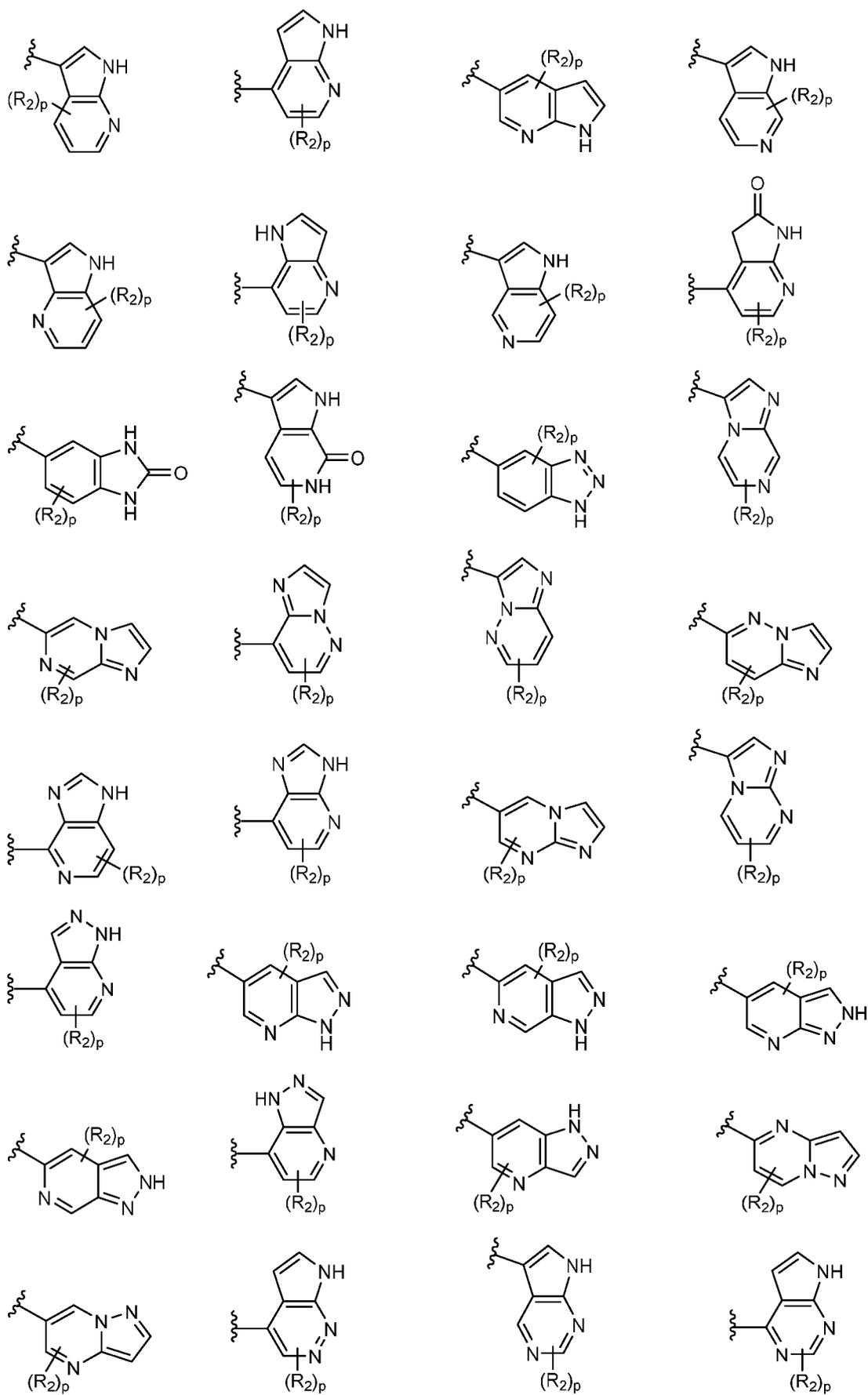
G представляет собой:

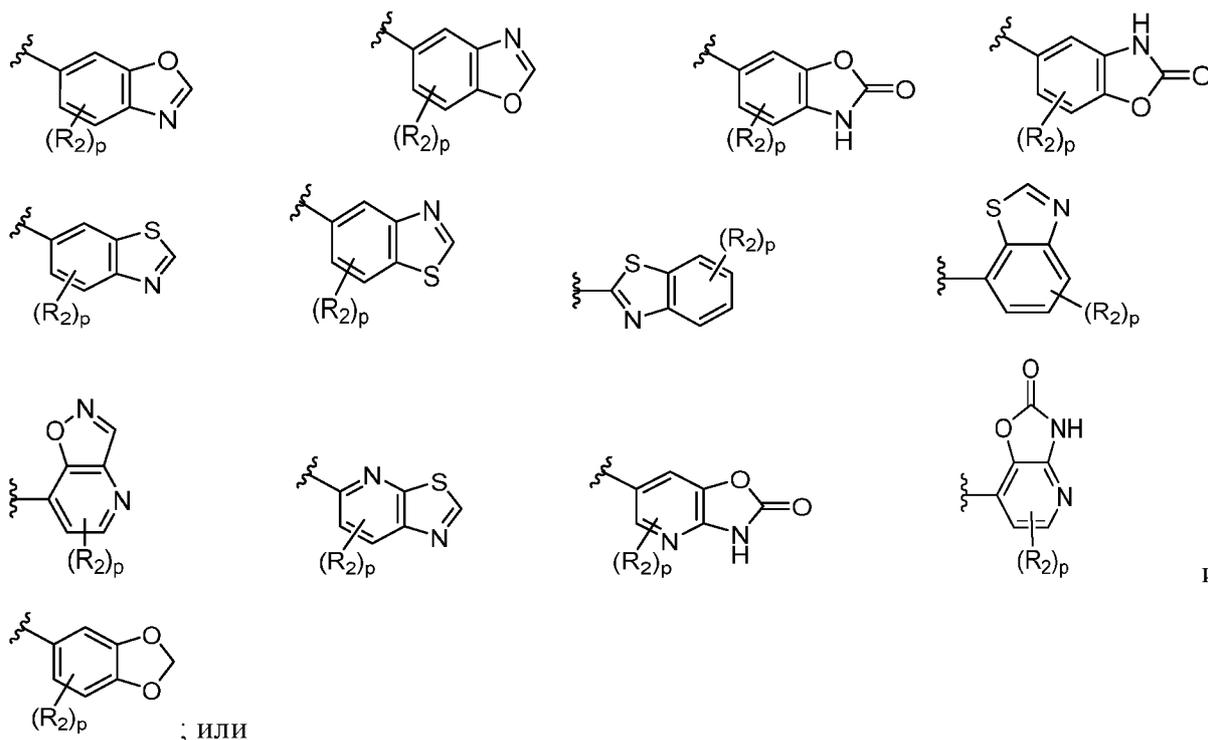
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, C₃₋₄ циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;



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

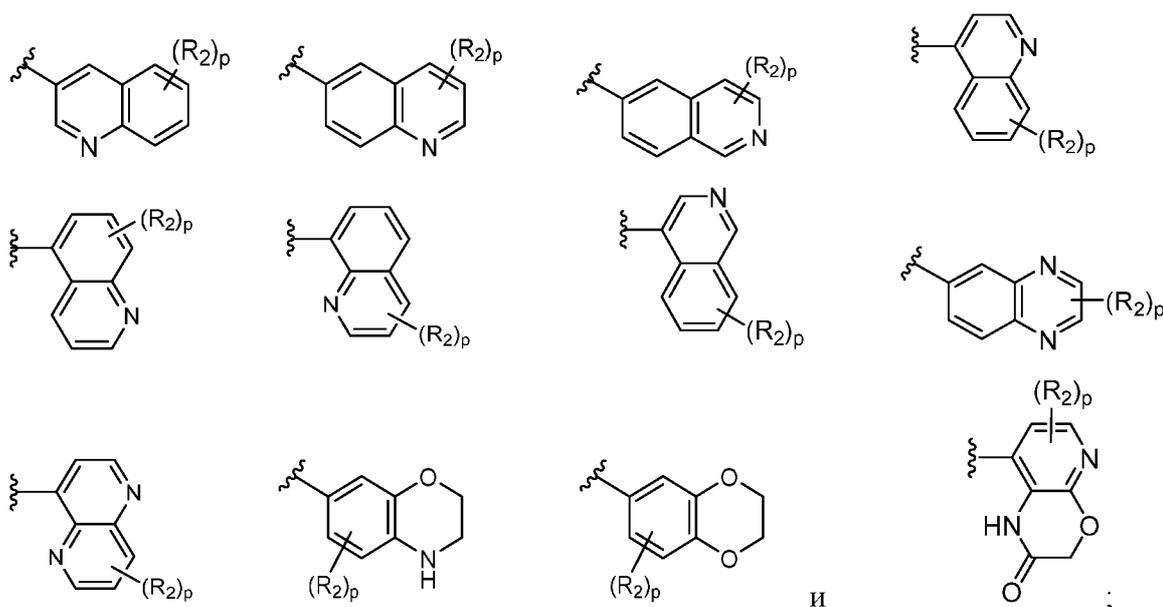






и

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



и

Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил, пиридинил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и 0-2 R_{4b} ;

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой галогено, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ алкил),

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, амино-оксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$;

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

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

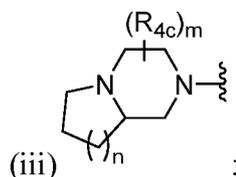
R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

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

R_4 представляет собой:

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азепанил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{оксетанил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{морфолинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-}$

4 алкил), $-NR_yR_y$, $-NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил, морфолинил или пиперидинил, замещенный 0-2 заместителями, выбранными из $-OH$ или $-CH_3$;

R_{4b} представляет собой F, Cl, $-CN$ или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2$ (фенил), $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-6} циклоалкил;

R_{5a} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5b} представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

каждый R_x независимо представляет собой водород или $-CH_3$;

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

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I) или его соль, где:

G представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, $-CN$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2$ (циклопропил), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-S(O)(NH)NR_xR_x$ и $-NHS(O)_2CH_3$;

L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил или пиридинил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и 0-1 R_{4b} ;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$ или $-CH_2OCH_3$;

R_4 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен 0-1 R_{4a} ;

R_{4a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, циклобутил,
 $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2$ (циклобутил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил),
 азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил, морфолинил или
 пиперидинил, замещенный 0-2 заместителями, выбранными из $-\text{OH}$ или $-\text{CH}_3$;

R_{4b} представляет собой F, $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_3$;

R_{5a} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или циклопропил; и

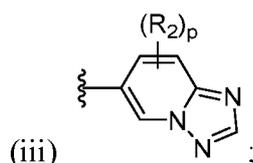
R_{5b} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

3. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I) или его соль, где:

G представляет собой:

(i) фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

(ii) фенил, замещенный двумя $-\text{OCH}_3$; или



Q представляет собой фенил или пиперидинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$;

L представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$;

R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или циклопропил;

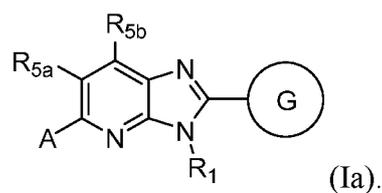
R_4 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0 или 1 R_{4a} ;

R_{4a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил, оксетанил, тетрагидропиранил или морфолинил;

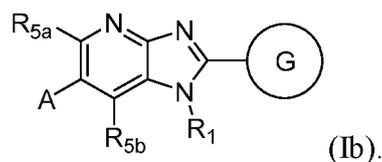
R_{5a} представляет собой водород; и

R_{5b} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$.

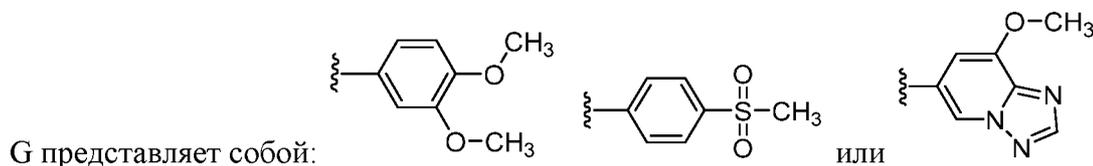
4. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I), или его соль, имеющая структуру формулы (Ia):



5. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I), или его соль, имеющая структуру формулы (Ib):



6. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I), или его соль, где:



7. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I), или его соль, где L представляет собой связь.

8. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I), или его соль, где L представляет собой $-(CR_xR_x)_{1-2}-$.

9. Соединение по п. 1 или его соль, где указанное соединение представляет собой:

5-(4-((6-циклобутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (1);

3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (2);

3-циклопропил-5-(4-((6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (3);

3-циклопропил-5-(4-((6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин (4);

3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (5);

3-циклопропил-7-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(4-((6-(оксетан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (6);

5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (7);

5-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (8);

3-циклопропил-7-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (9);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (10);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (11);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (12);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (13);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (14);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (15);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин (16);

5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (17);

5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (18);

5-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (19);

5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (20);

5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (21);

1-(4-(3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-2-ол (22);

5-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (23);

5-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)-фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (24);

3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(1'-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (25);

5-(1-(8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (26-27);

5-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (28-29);

5-(1-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (30-31);

5-(1-(8-циклобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (32-33);

3,7-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(1-(8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (34-35);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-изопропилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (36);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-изобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (37);

5-(1-(2-(циклопропилметил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (38);

5-(1-(2-циклобутилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (39);

2-(3,4-диметоксифенил)-3,7-диметил-5-(1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (40);

или

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-((3aR,5s,6aS)-2-(2-метоксиэтил)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин (41).

10. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его соль, или композиция по п. 10 для применения в терапии.
12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его соль, или композиция по п. 10 для применения в лечении воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или рака.
13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его соль, или композиция по п. 10 для применения в терапии.
14. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтическая соль для применения в лечении патологического фиброза.
15. Соединение для применения по п. 14, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.
16. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронического заболевания почек, диабетического заболевания почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичный билиарный цирроз печени (PBC).
17. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).