

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492120 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.22

(22) Дата подачи заявки
2023.02.17

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

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ,
ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

(31) 63/311,582

(32) 2022.02.18

(33) US

(86) PCT/US2023/062779

(87) WO 2023/159153 2023.08.24

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

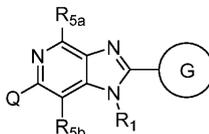
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соль, где Q, G, R₁, R_{5a} и R_{5b} определены в настоящем документе. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов TLR9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения полезны для лечения, предупреждения или замедления фиброзных заболеваний.

A1

202492120

202492120

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/311,582, поданной 18 февраля 2022 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным бициклическим гетероарильным соединениям, полезным в качестве ингибиторов передачи сигнала через Toll-подобный рецептор 9 (TLR9). В настоящем документе предложены замещенные бициклические гетероарильные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR9, таких как фиброзные заболевания, и способам ингибирования активности TLR9 у млекопитающего.

Toll-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 идентифицировано 10 типов TLR человека, которые могут располагаться на поверхности клеток или, как в случае TLR7, 8 и 9, в эндолизосомах. TLR9 распознает неметилированную одноцепочечную ДНК, содержащую мотивы цитозин-фосфат-гуанин (CpG), которые обычно обнаруживаются в бактериальной и митохондриальной ДНК (мтДНК). TLR9 может способствовать фиброгенезу, активируя воспаление 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 прогрессоров быстрого идиопатического легочного фиброза (IPF), чем у здоровых или стабильных прогрессоров IPF (Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82). Циркулирующая мтДНК, лиганд TLR9, недавно была идентифицирована как прогностический биомаркер IPF на основе механизма (Am J. Resp. and Crit. Care Med. 2017, 196(12), 1502). Кроме того, было обнаружено, что уровень TLR9 повышается при неалкогольном стеатогепатите (NASH) у людей и мышей (Clin. Sci. 2017,

131(16), 2145), в то время как митохондриальная ДНК гепатоцитов управляет NASH посредством активации TLR9 (*J. Clin. Inv.* 2016, 126(3), 859). Соответственно, прогнозируется, что ингибиторы/антагонисты TLR9 будут эффективны в качестве новых терапевтических агентов для лечения фиброзных заболеваний.

Ингибирование TLR9 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; Hoenig 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 сердечную недостаточность (Oka et al. *Nature* 485, стр. 251-255 (2012)) и гипертензию (McCarthy et al. *Cardiovascular Research*, 2015, стр. 119-130).

Сохраняется потребность в соединениях, полезных в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, сохраняется потребность в соединениях, полезных в качестве ингибиторов TLR9, обладающих повышенной селективностью по отношению к TLR7 или TLR8.

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

Заявители обнаружили эффективные соединения, обладающие 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 лекарственных средств с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для их пригодности при разработке лекарственного средства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных бициклических гетероарильных соединений, которые оказались эффективными ингибиторами передачи сигнала через TLR9. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических средств с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим

индексом и значениями токсичности, которые важны для их пригодности при разработке лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I), которые являются полезными в качестве ингибиторов передачи сигнала через Toll-подобный рецептор 9 и являются полезными для лечения фиброзных заболеваний, или их стереоизомерам, N-оксидам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и, по меньшей мере, одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования Toll-подобного рецептора 9, включающему 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.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения фиброзных заболеваний, включающему 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.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью Toll-подобного рецептора 9, при этом способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, по меньшей мере, одного из соединений Формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений Формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства.

Настоящее изобретение также относится, по меньшей мере, к одному из соединений Формулы (I) или их солям, сольватам и пролекарствам для применения в терапии.

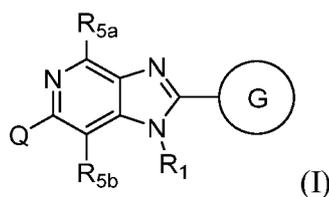
Настоящее изобретение также относится к применению, по меньшей мере, одного из соединений Формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 9, таких как фиброзные заболевания, аутоиммунные заболевания или воспалительные заболевания.

Соединение Формулы (I) и композиции, содержащие соединения Формулы (I), могут

применяться для обработки, предотвращения или лечения различных состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, являются полезными для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или расстройств 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 отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде по мере раскрытия изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

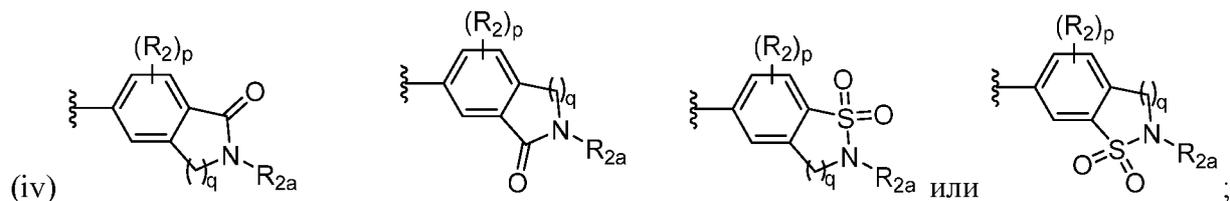
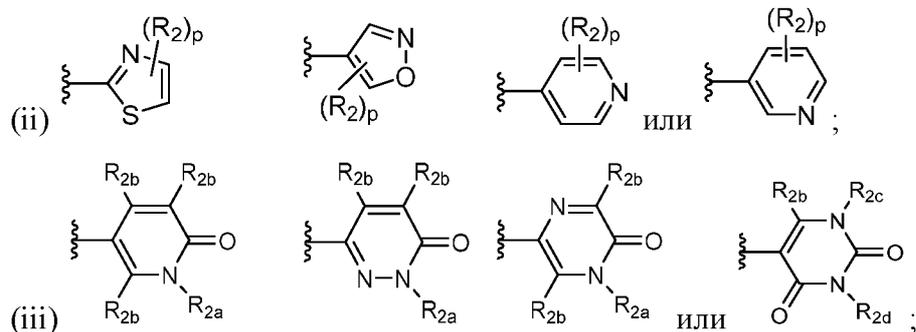
Первый аспект настоящего изобретения относится, по меньшей мере, к одному соединению Формулы (I):



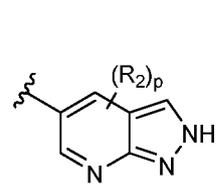
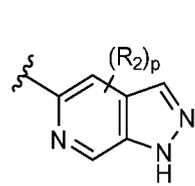
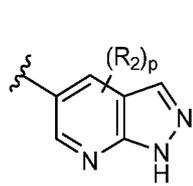
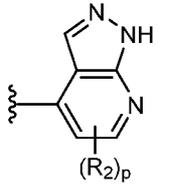
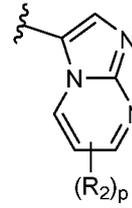
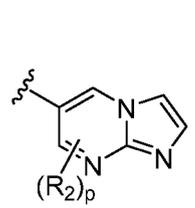
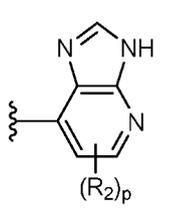
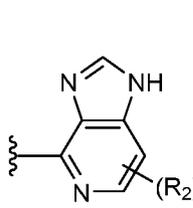
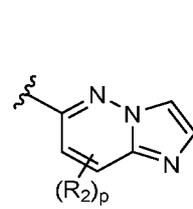
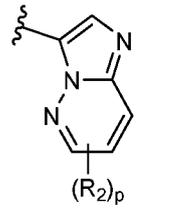
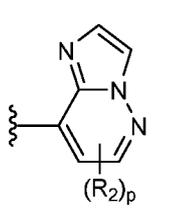
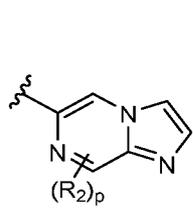
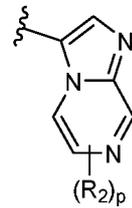
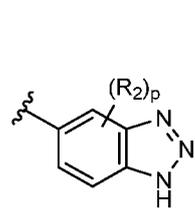
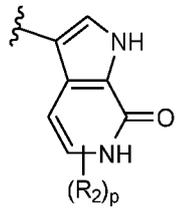
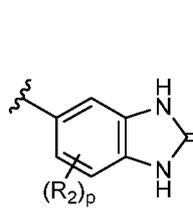
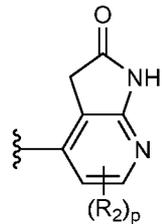
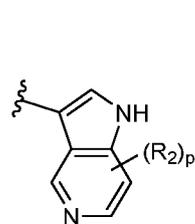
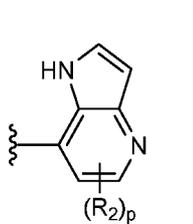
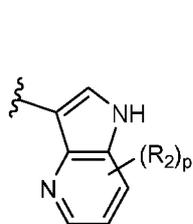
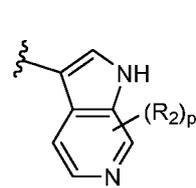
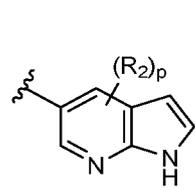
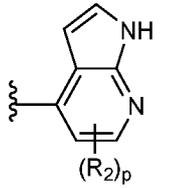
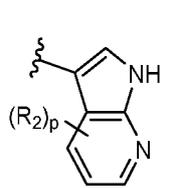
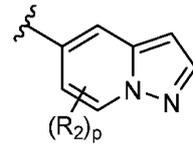
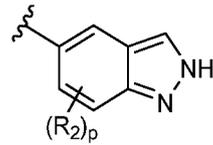
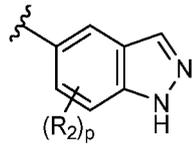
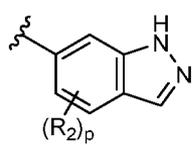
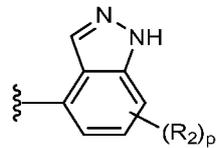
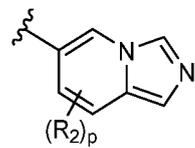
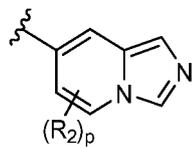
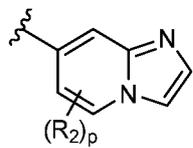
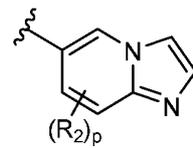
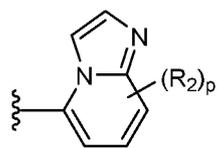
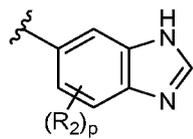
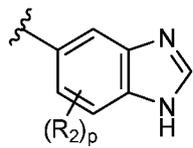
или его соли, где:

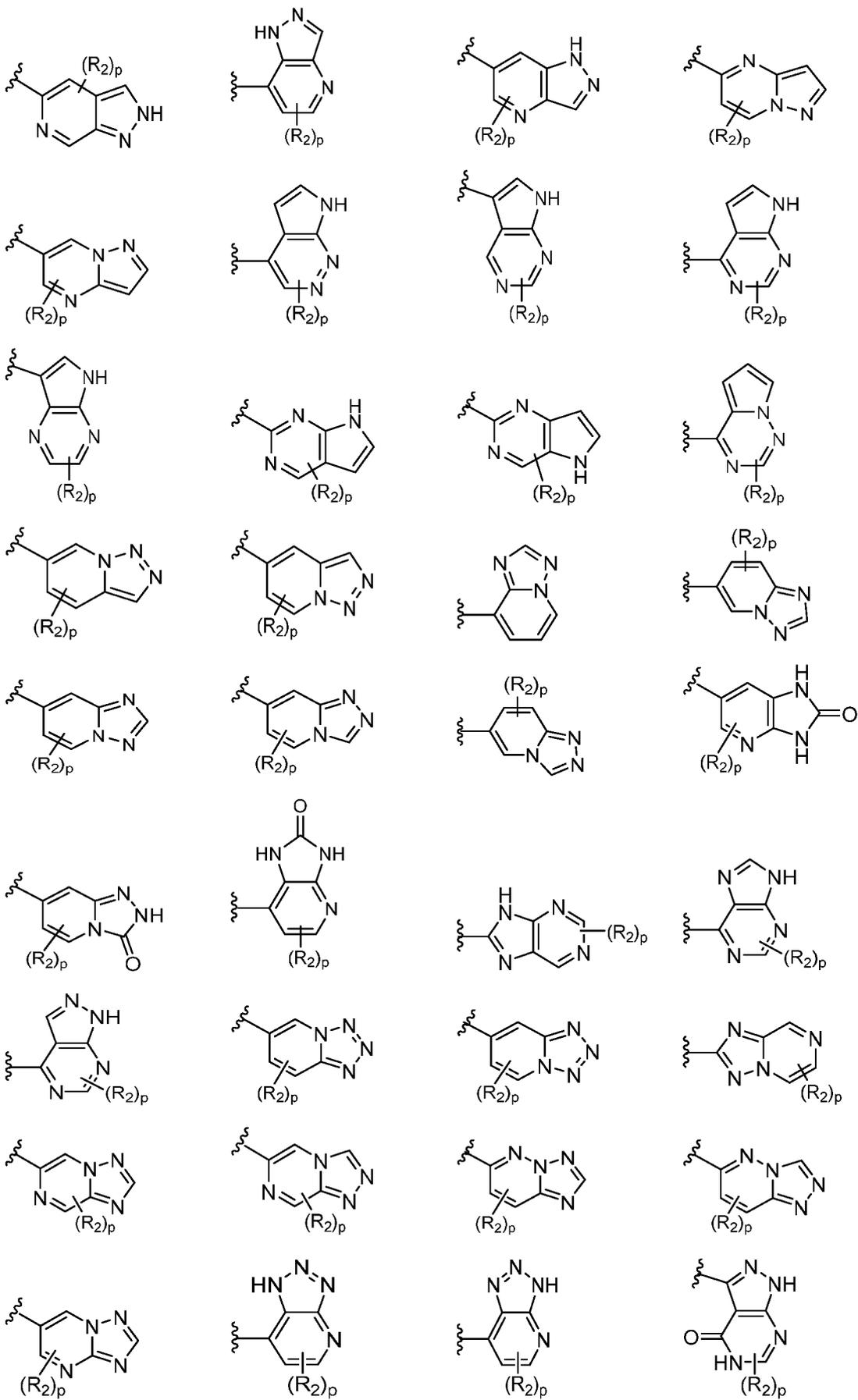
G представляет собой:

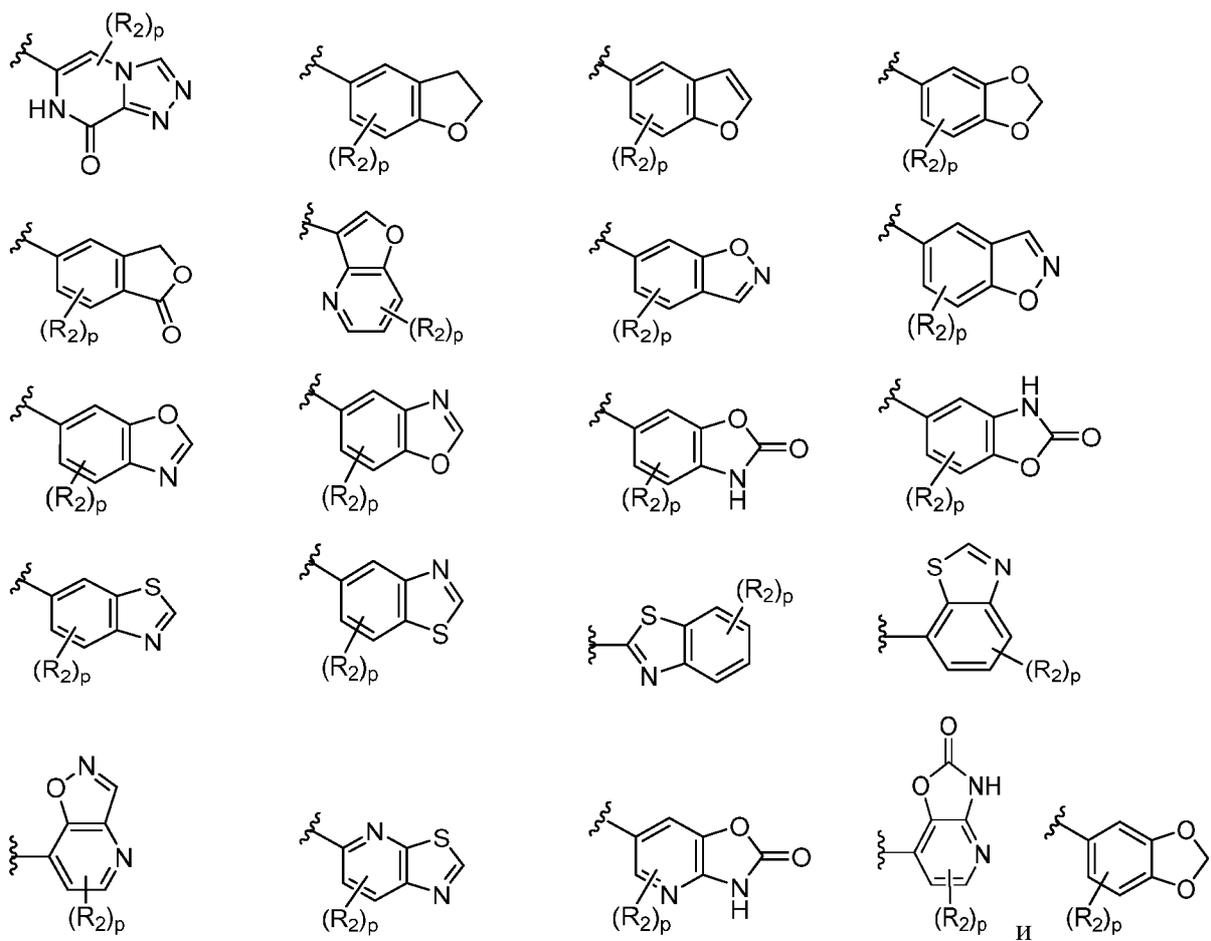
(i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, C₃₋₄ циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;



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

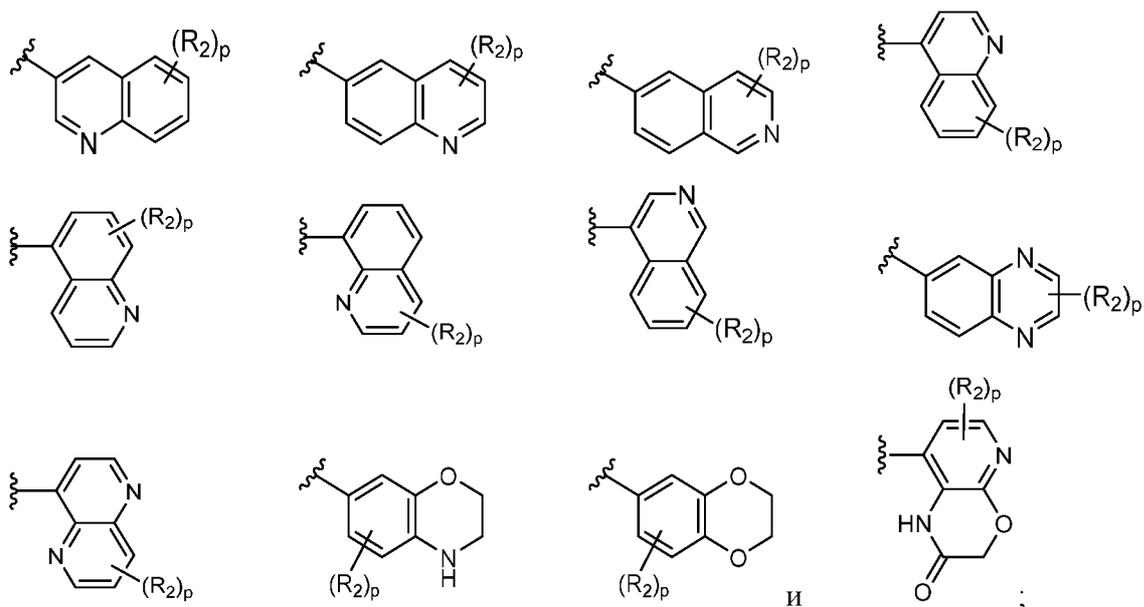






или

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



Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропирдинил, пиридинил или азабицикло[3,2,1]октанил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и от нуля до 2 R_{4b} ;

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

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;
каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 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, аминооксиадиазолил, 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, галоген, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6}$ циклоалкил);

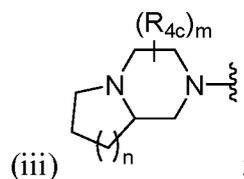
R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

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

R_4 представляет собой:

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

(ii) азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, diazepанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1-3}$ (оксетанил),

$-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (фенил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (метоксипиперидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (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, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фенил, $-\text{C}(\text{O})(\text{метилфенил})$ или пиперидинил, замещенный от нуля до двух 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 $-\text{CH}_3$;

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

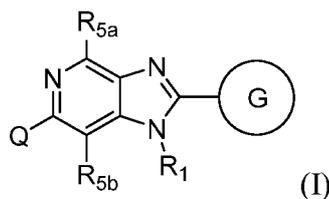
m равно нулю, 1 или 2;

n равно нулю, 1 или 2;

p равно нулю, 1, 2, 3 или 4; и

Q представляет собой 1 или 2.

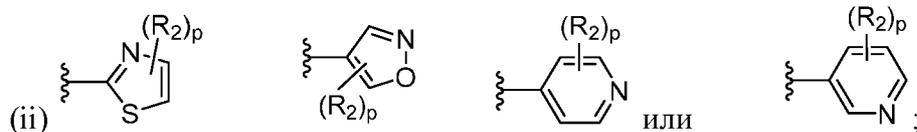
Второй аспект настоящего изобретения относится, по меньшей мере, к одному соединению
Формулы (I):

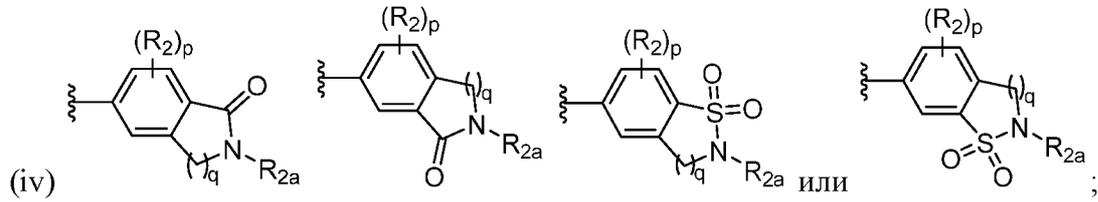
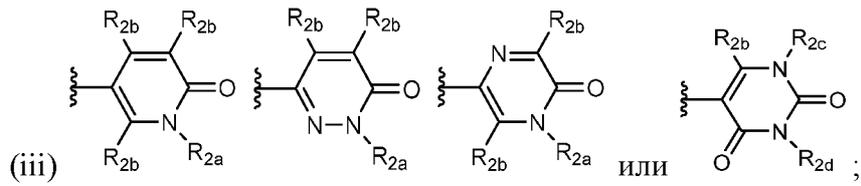


или его соли, где:

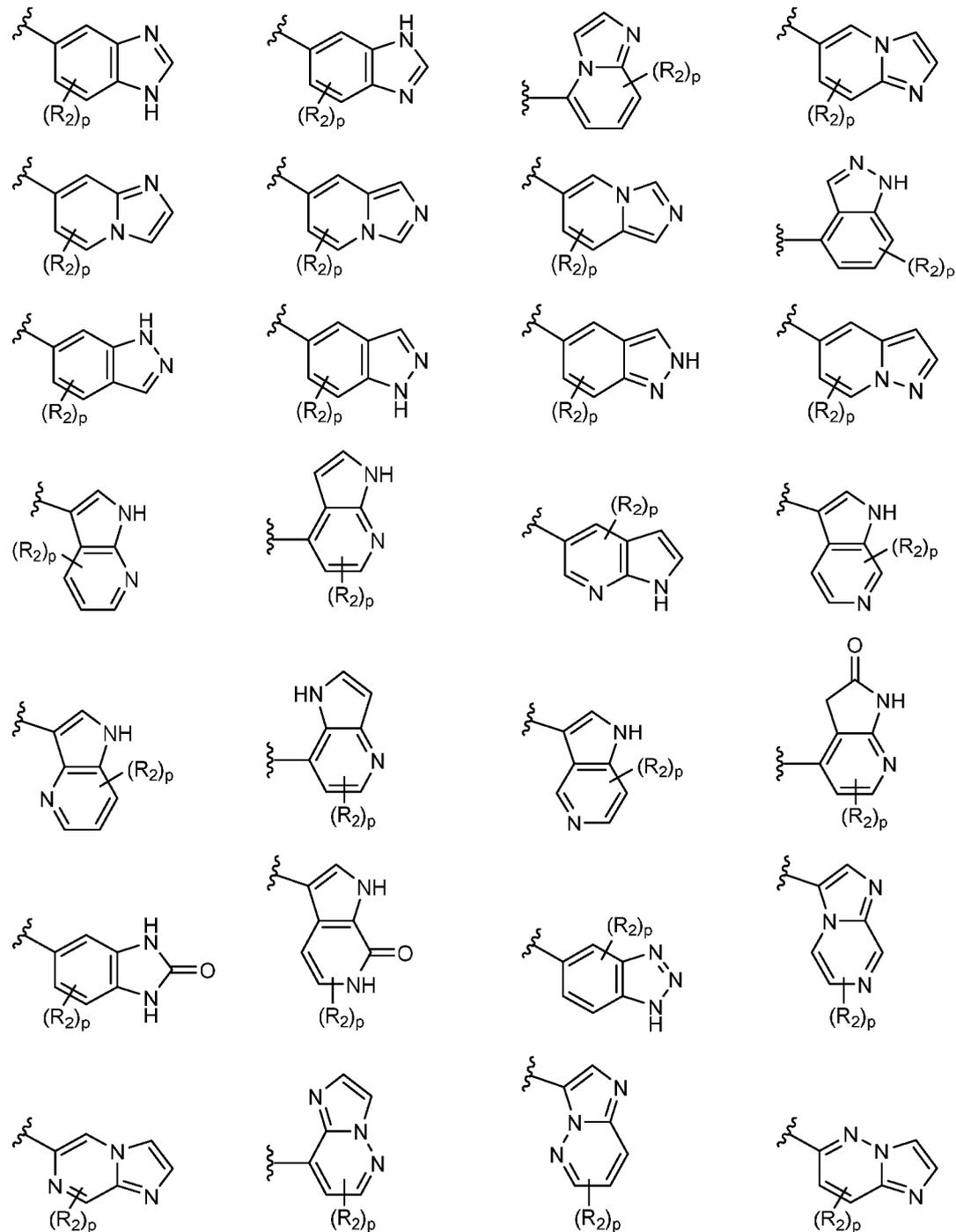
G представляет собой:

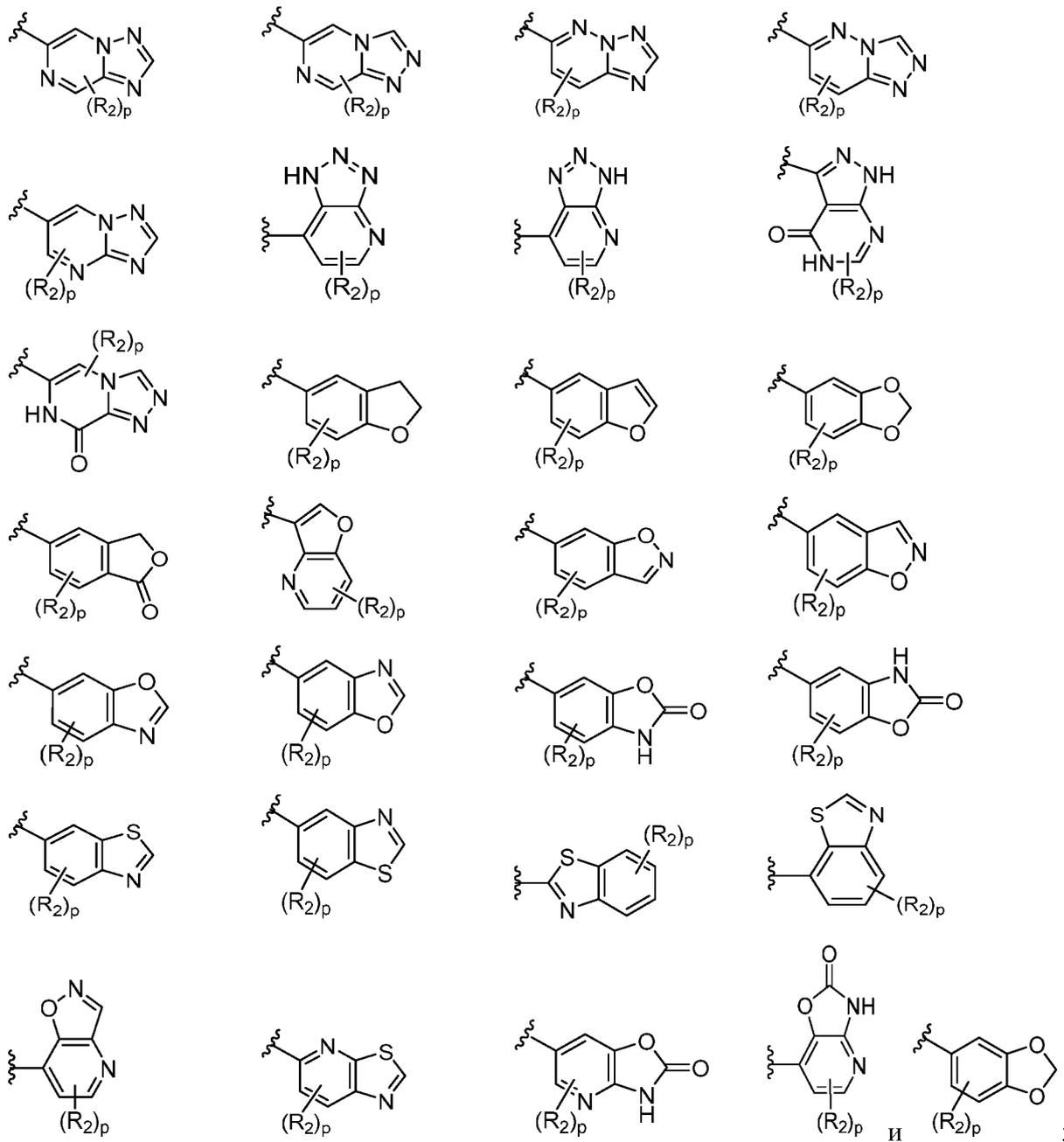
(i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$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





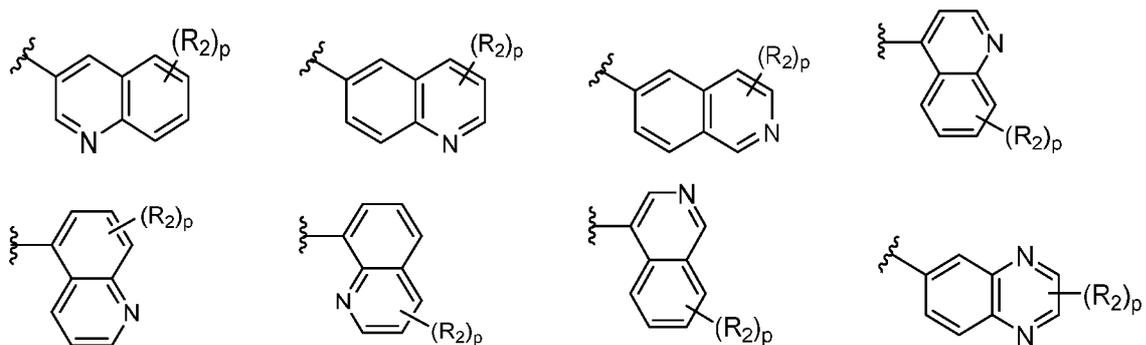
(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

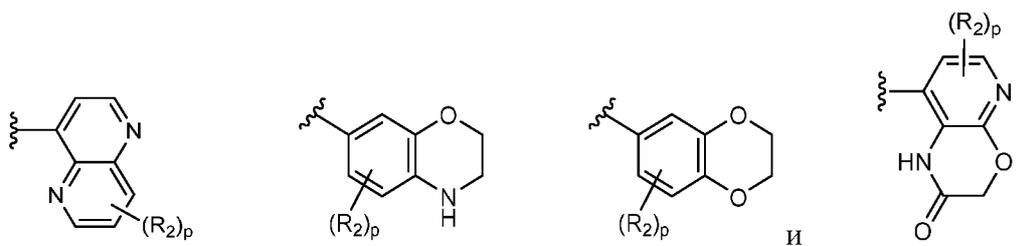




или

(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 от нуля до 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 галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 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, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)$ (тиазолил);

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

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

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

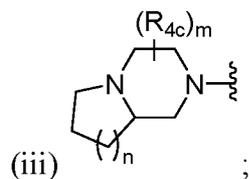
R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , и другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

R_4 представляет собой:

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

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, 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 от нуля до 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} независимо представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5b} независимо 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;

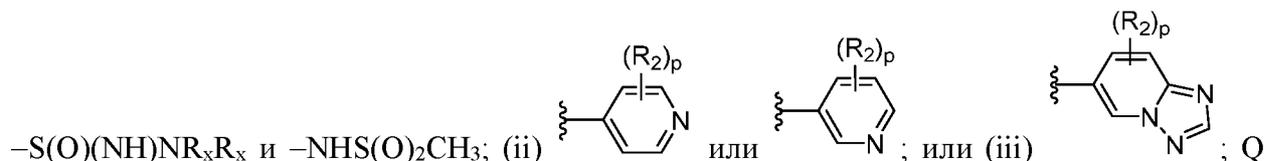
m равно нулю, 1 или 2;

n равно нулю, 1 или 2;

r равно нулю, 1, 2, 3 или 4; и

Q представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой: (i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-CN$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2(\text{фенил})$, $-S(O)_2(\text{циклопропил})$, $-S(O)_2NR_xR_x$,

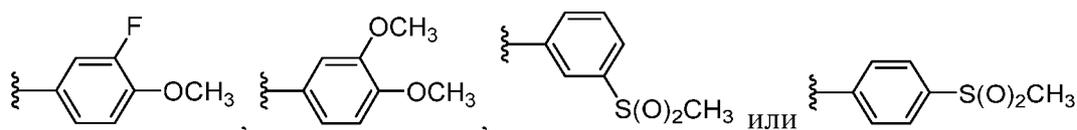


представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил или пиридинил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и от нуля до 1 R_{4b} ; L представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$ или $-C(O)NH-$; R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил; каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R_4 представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, циклобутил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}_2(\text{оксетанил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метоксипиперидинил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{морфолинил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{циклопропил})$, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фенил, $-\text{C}(\text{O})(\text{метилфенил})$ или пиперидинил, замещенный от нуля до двух 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, F , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный от 1 до 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 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F , Cl , Br , C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NR}_x\text{R}_x$. В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой 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 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F , $-\text{OCH}_3$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой:

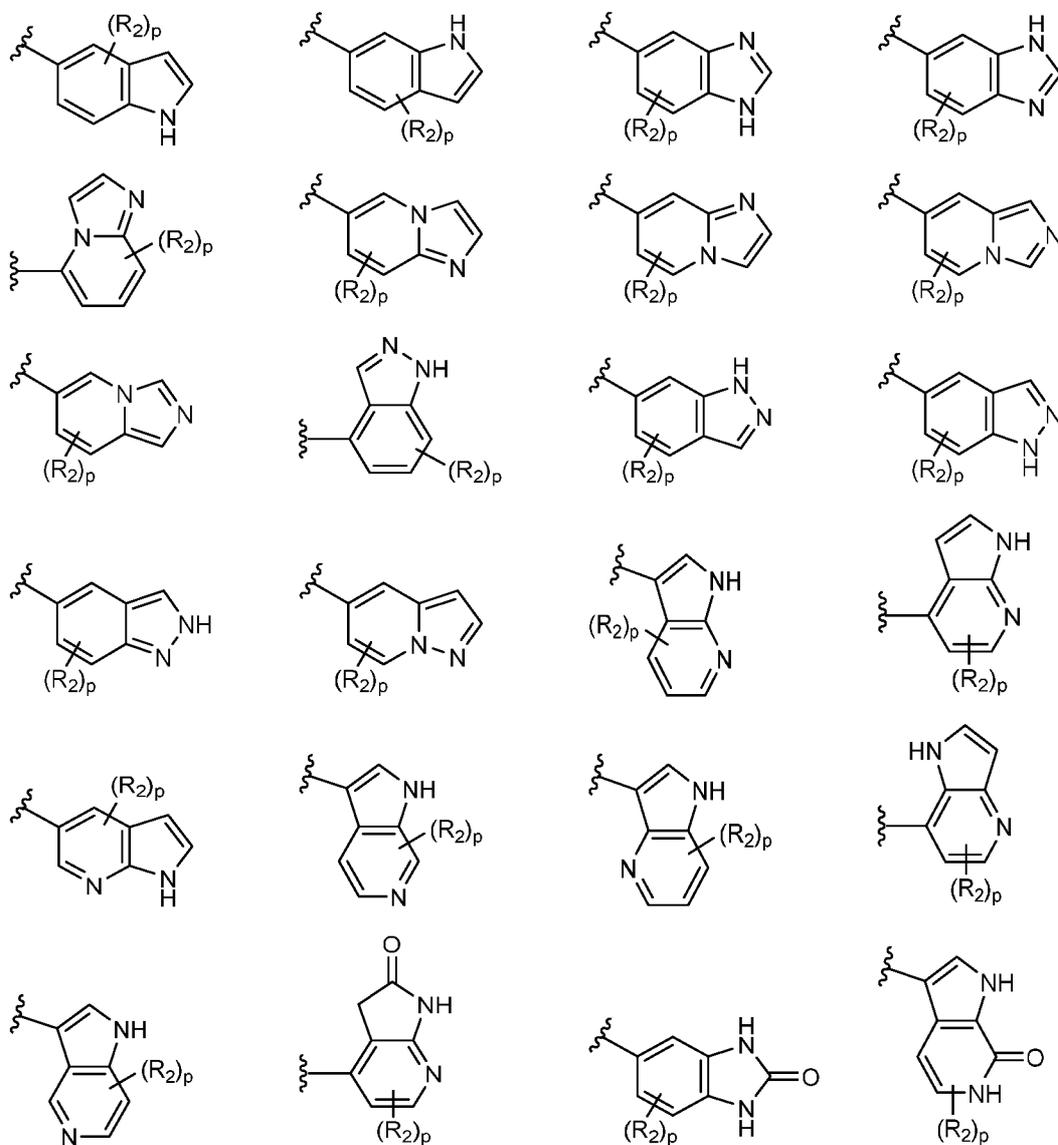


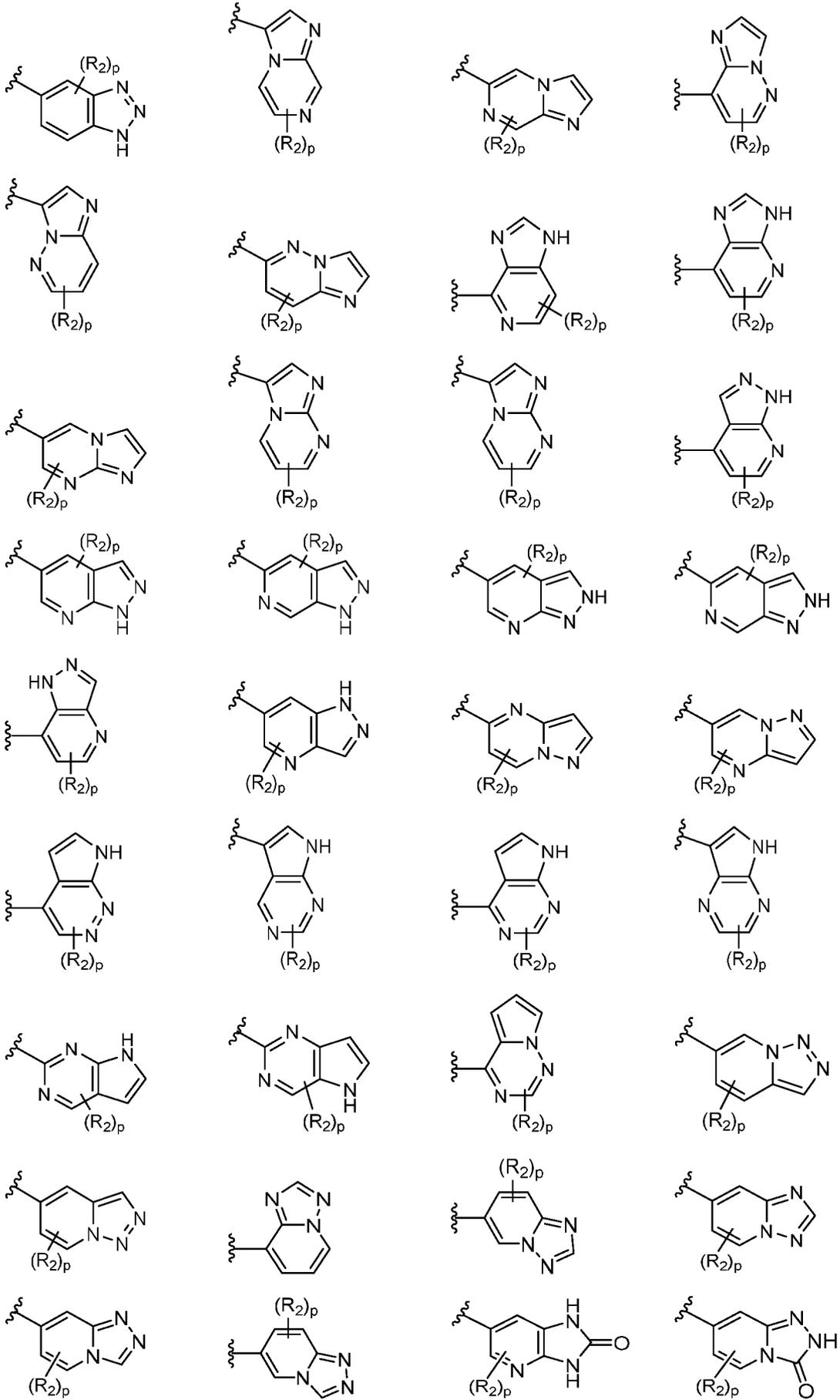
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G

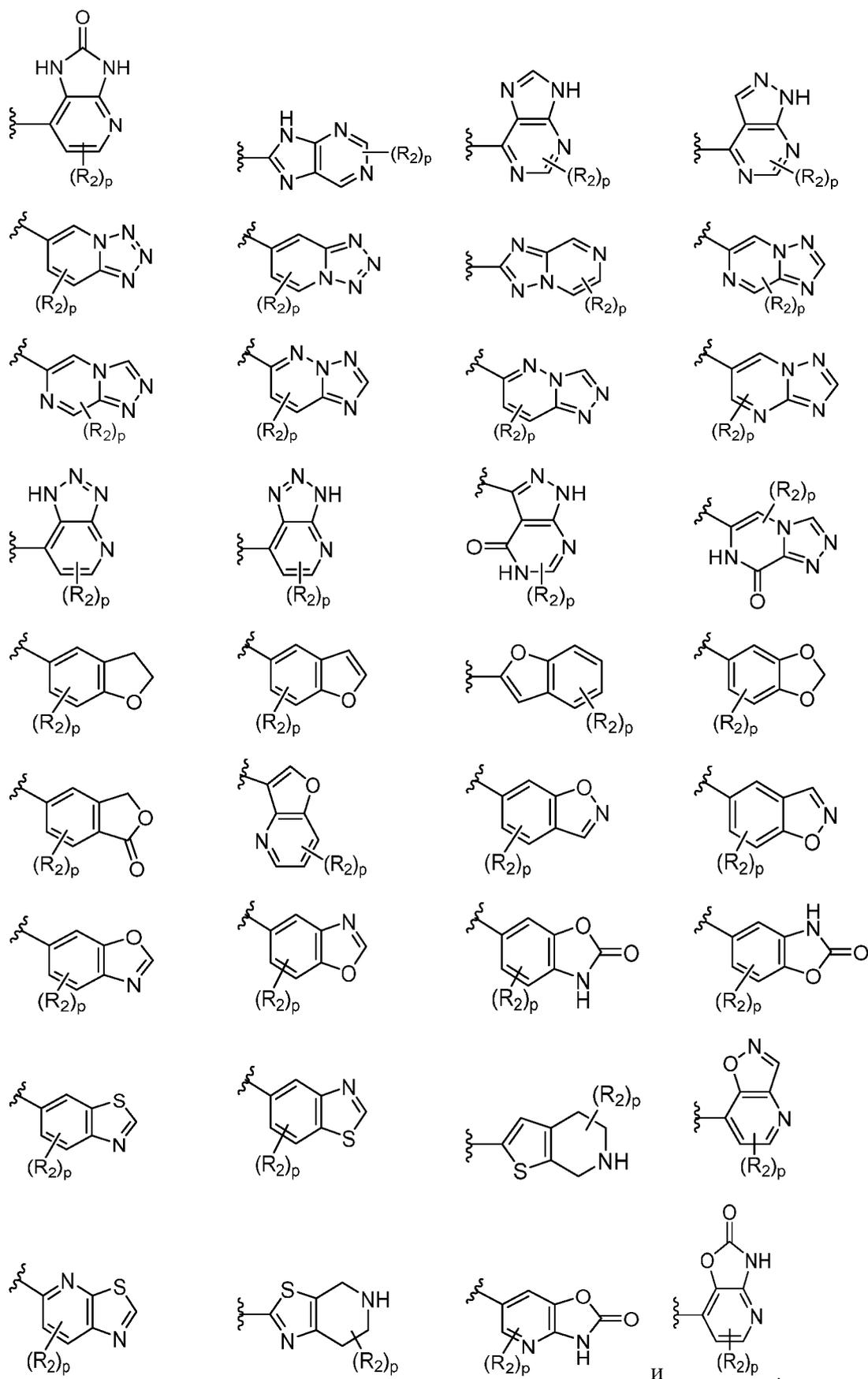
представляет собой или . В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой F , Cl , Br , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})$ (тиазолил), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{-циклопропил})$, циклопропил, метилпиперидинил,
 метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил или триазолил. Также в этот вариант
 осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl,
 $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$ или циклопропил. Дополнительно, в этот вариант осуществления
 включены соединения, где p равно 2; один R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$; и другой R_2
 представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$ или циклопропил.

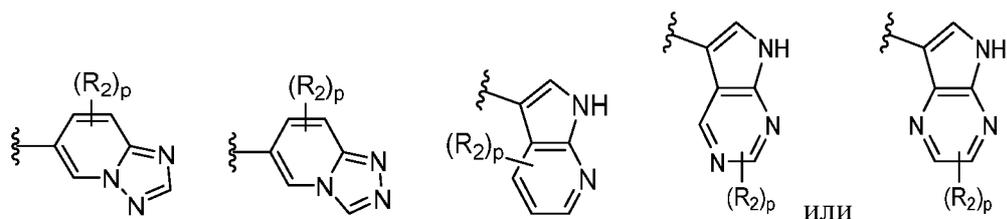
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G
 представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



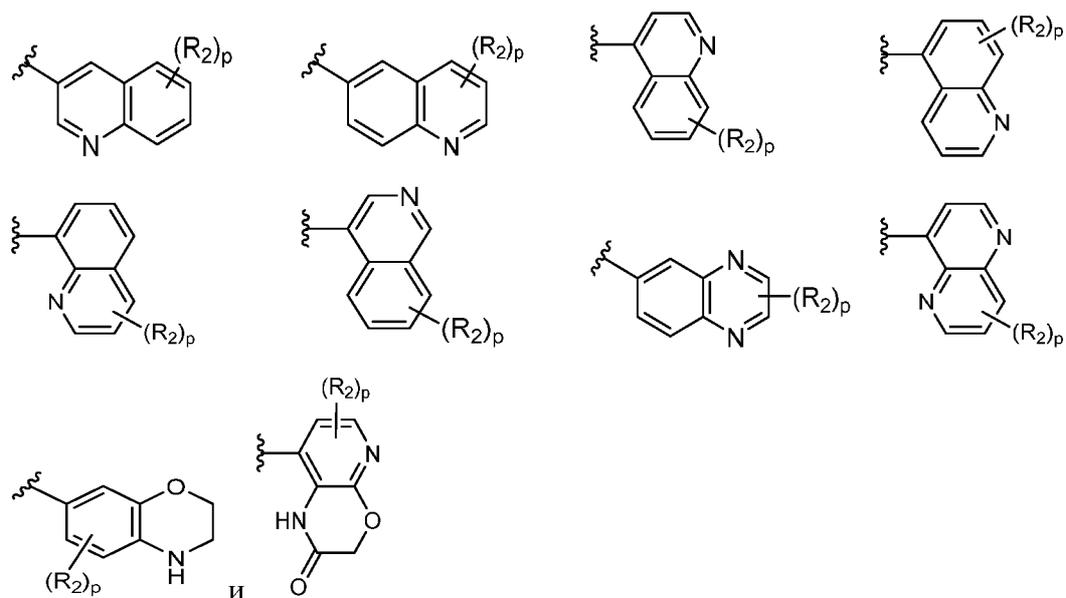




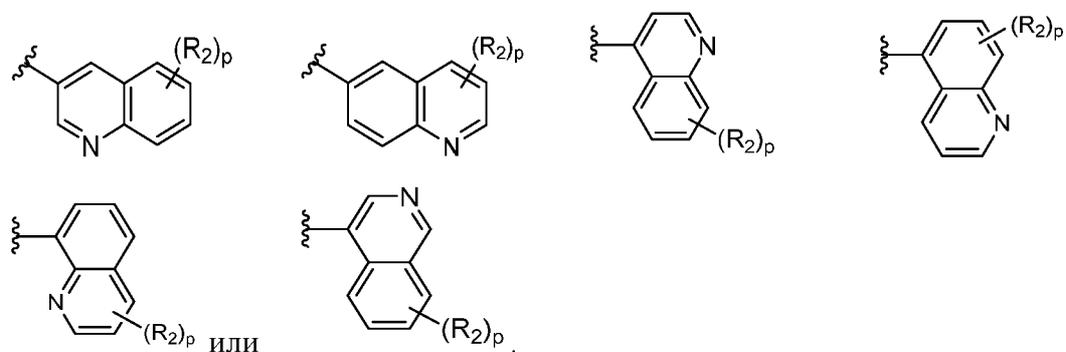
В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой:



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

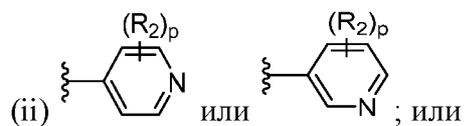


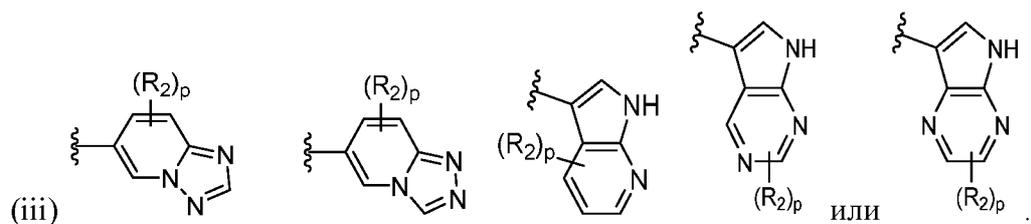
В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой:



В одном варианте осуществления предложено 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 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

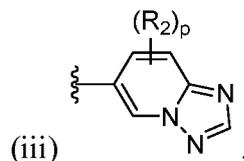




В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

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

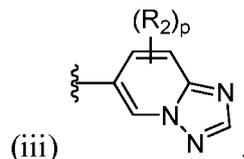
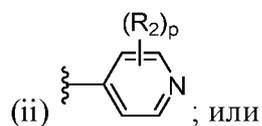
(i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{циклопропил})$,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



В этот вариант осуществления включены соединения, где 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 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

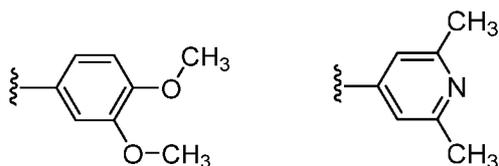
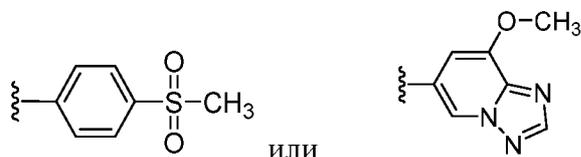
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой:

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



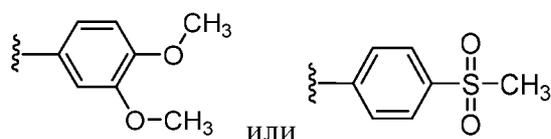
В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$. Также в этот вариант осуществления включены

соединения, где G представляет собой:

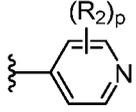


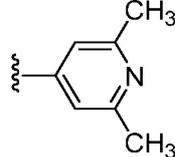
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH_3$, или фенил, замещенный двумя $-OCH_3$.

В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой:

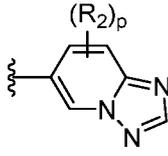


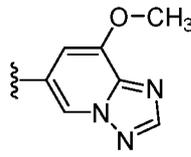
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G

представляет собой . В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 представляет собой $-CH_3$. Также в этот вариант осуществления включены

соединения, где G представляет собой .

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G

представляет собой . В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой $-CH_3$ или $-OCH_3$. Также в этот вариант

осуществления включены соединения, где G представляет собой .

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиридинил, пиридинил или азабицикло[3,2,1]октанил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и от нуля до 2 R_{4b} . В этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и от нуля

до 2 R_{4b}. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и от нуля до 2 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}. В этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых замещен –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых замещен –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиперидинил, замещенный –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой фенил, замещенный –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}. В этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой фенил, замещенный –L–R₄.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой пиридинил, замещенный –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}. В этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой пиридинил, замещенный –L–R₄.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где Q представляет собой тетрагидропиридинил, замещенный –L–R₄ и от нуля до 1 R_{4b}. В этот вариант осуществления включены соединения, где Q представляет собой тетрагидропиридинил, замещенный –L–R₄.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой водород, C₁₋₃ алкил, –CHF₂, –CF₃ или C₃₋₄ циклоалкил. В этот вариант осуществления включены соединения, где R₁ представляет собой водород, C₁₋₂ алкил, –CHF₂, –CF₃ или циклопропил. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где R₁ представляет собой водород, –CH₃ или циклопропил.

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

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

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где p равно нулю, 1, 2 или 3. В этот вариант осуществления включены соединения, где p равно 1 или 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-CR_xR_xNR_x-$ или $-C(O)NR_x-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$ или $-C(O)NH-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-CR_xR_xNR_x-$ или $-C(O)NR_x-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$ или $-C(O)NH-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$. Дополнительно, в этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-C(O)CH_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь или $-(CR_xR_x)_{1-2}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой связь или $-CR_xR_x-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь или $-(CH_2)_{1-2}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой связь или $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$. В этот вариант осуществления

включены соединения, где L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}-$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}-$.

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

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-\text{CR}_x\text{R}_x-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$. В этот вариант осуществления включены соединения, где L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a} . В этот вариант осуществления включены соединения, где R_4 представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, диазаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил,

каждый из которых замещен нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, diaзепанил, пиридинил, октагидроциклопента[с]пирролил, азаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, diaзаспиро[3,3]гептанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a}. В этот вариант осуществления включены соединения, где R₄ представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, diaзепанил, пиридинил, октагидроциклопента[с]пирролил, азаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, diaзаспиро[3,3]гептанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a}. В этот вариант осуществления включены соединения, где R₄ представляет собой пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a}. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где R₄ представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a}. Дополнительно, в этот вариант осуществления включены соединения, где R₄ представляет собой пиперазинил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых замещен нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой азетидинил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой пиперидинил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой пиперазинил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой diaзаспиро[3,3]гептанил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

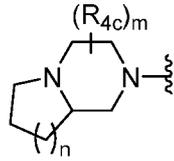
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой diaзаспиро[3,4]октанил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой diaзаспиро[3,5]нонанил, замещенный нулем или 1 R_{4a}.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R₄

представляет собой гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, замещенный нулем или 1 R_{4a} .

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_4



представляет собой n . В этот вариант осуществления включены соединения, где n представляет собой 1 или 2. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где n представляет собой 1. Дополнительно, в этот вариант осуществления включены соединения, где n представляет собой 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (циклобутил), $-CH_2$ (оксетанил), $-CH_2$ (фенил), $-CH_2$ (метоксипиперидинил), $-(CH_2)_{1-3}$ (морфолинил), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)$ (циклопропил), азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фенил, $-C(O)$ (метилфенил) или пиперидинил, замещенный от нуля до двух заместителями, выбранными из $-OH$ или $-CH_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (циклобутил), $-CH_2$ (оксетанил), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)$ (циклопропил), азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, фенил или пиперидинил, замещенный от нуля до двух заместителями, выбранными из $-OH$ или $-CH_3$. В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (оксетанил), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)$ (циклопропил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил или тетрагидропиранил.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (оксетанил), $-CH_2$ (фенил), $-CH_2$ (метоксипиперидинил), $-CH_2CH_2$ (морфолинил), $-CH_2CH_2CH_2$ (морфолинил), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)$ (циклопропил), циклопропил, циклобутил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил или $-C(O)$ (метилфенил).

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. В этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_{4b} представляет собой F, $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_3$. В этот вариант осуществления включены соединения, где R_{4b} представляет собой F. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предложено 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. В этот вариант осуществления включены соединения, где 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 предложено 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. В этот вариант осуществления включены соединения, где 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 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления предложено 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 в этот вариант осуществления включены соединения, где R_{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-\text{CH}_3$.

В одном варианте осуществления предложено 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. В этот

вариант осуществления включены соединения, где R_{5a} представляет собой водород, F, $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил. Также в этот вариант осуществления включены соединения, где R_{5a} представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CF_3$.

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

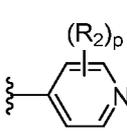
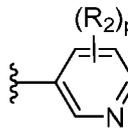
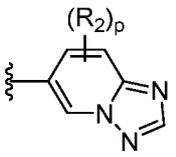
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_{5b} представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. В этот вариант осуществления включены соединения, где R_{5b} представляет собой водород, F, $-CH_3$ или $-CF_3$. Также в этот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

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

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_{5a} независимо представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CF_3$; и R_{5b} представляет собой водород или F.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где R_{5a} независимо представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CF_3$; и R_{5b} представляет собой водород.

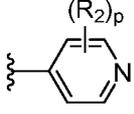
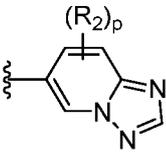
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой: (i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-CN$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-C(O)NR_yR_y$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (фенил), $-S(O)_2$ (циклопропил), $-S(O)_2NR_xR_x$,

$-S(O)(NH)NR_xR_x$ и $-NHS(O)_2CH_3$; (ii)  или ; или (iii) ; L

представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; Q представляет собой пиперидинил, фенил, тетрагидропиперидинил или пиридинил, каждый из которых замещен $-L-R_4$ и от нуля до 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, азепанил, диазепанил, пиридинил, октагидроциклопента[с]пирролил, азаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,3]гептанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 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 от нуля до двух 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, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или циклопропил; и R_{5b} представляет собой водород, F, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

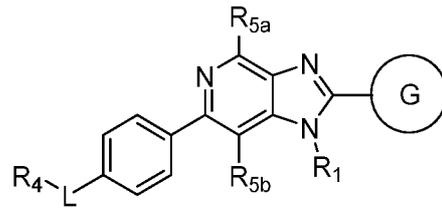
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой: (i) фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, или фенил, замещенный двумя

$-\text{OCH}_3$; (ii) ; или (iii) ; R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$; каждый R_2

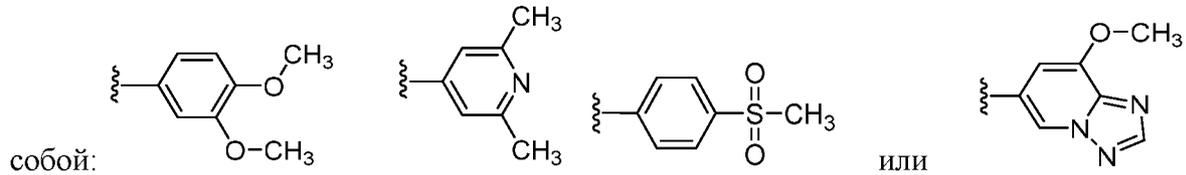
независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$; Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$ и от нуля до 1 R_{4b} ; L представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$; R_4 представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых замещен нулем или 1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил), $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил или тетрагидропиранил; R_{4b} представляет собой F; R_{5a} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$; R_{5b} представляет собой водород или F; и p равно 1 или 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, или фенил, замещенный двумя $-\text{OCH}_3$; R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$; каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$; Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиридинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$ и от нуля до 1 R_{4b} ; L представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$; R_4 представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых замещен нулем или 1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил), $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил), циклопропил, циклобутил, пирролидинил или тетрагидропиранил; R_{4b} представляет собой F; R_{5a} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$; R_{5b} представляет собой водород или F; и p равно 1 или 2.

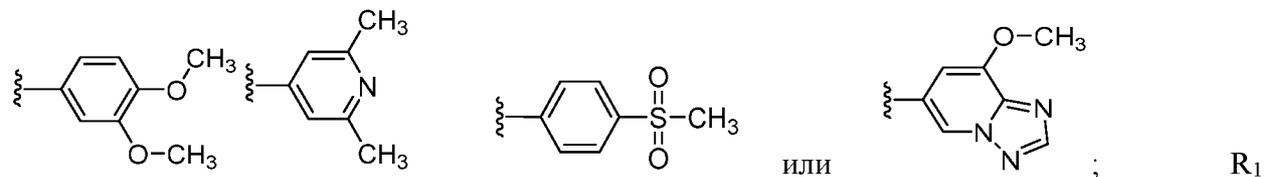
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



или его соль. В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет

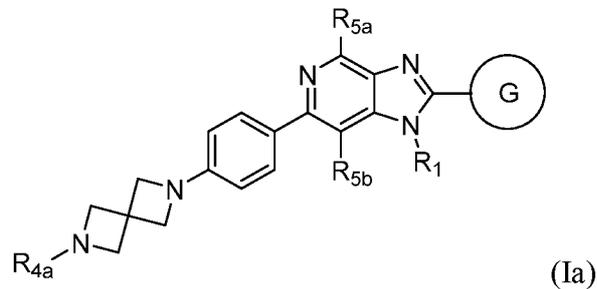


Также в этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет собой:

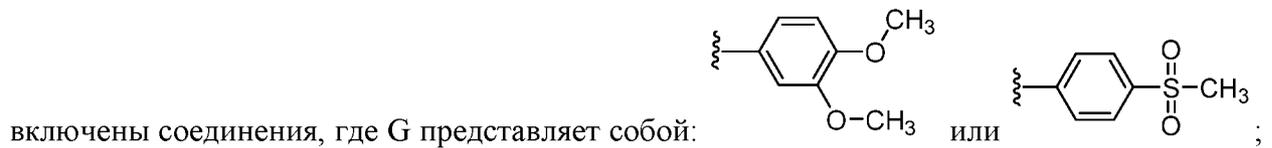
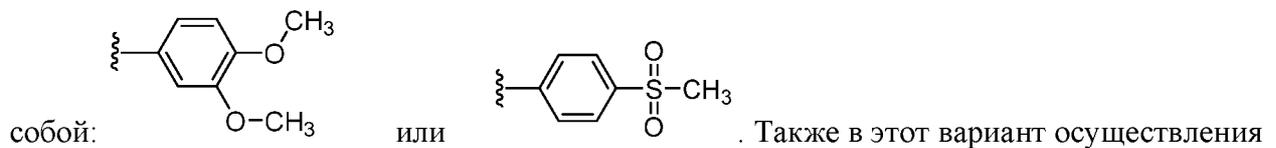


представляет собой –CH₃; и L представляет собой связь.

В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру Формулы (Ia):

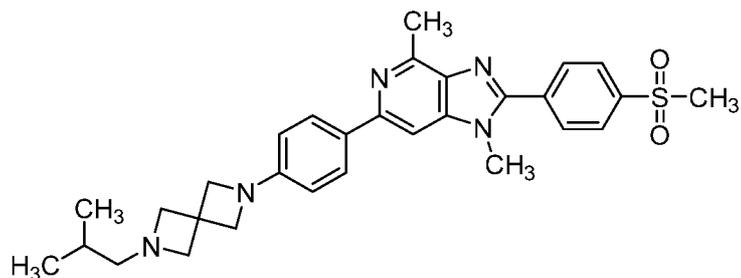


или его соль. В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет

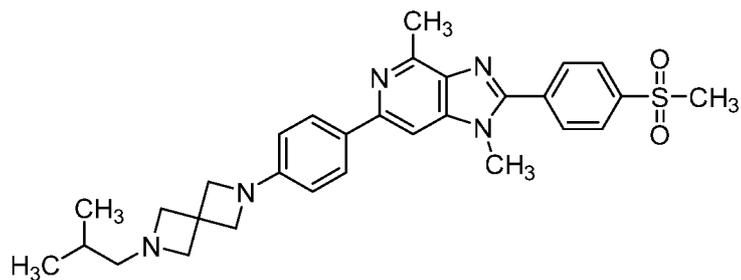


R₁ представляет собой –CH₃; и L представляет собой связь.

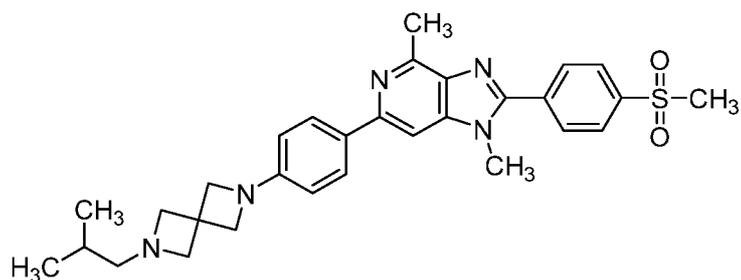
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



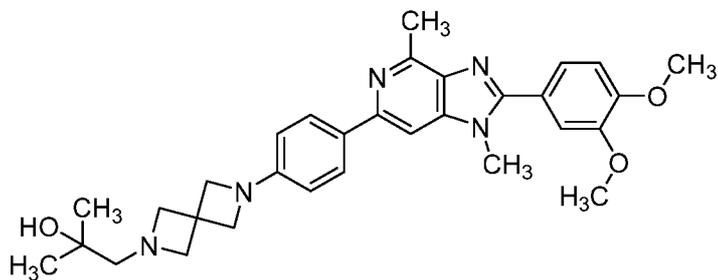
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



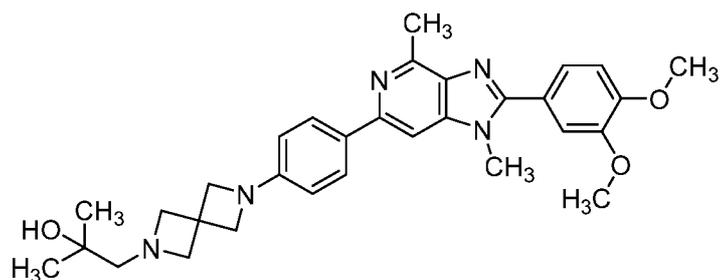
В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



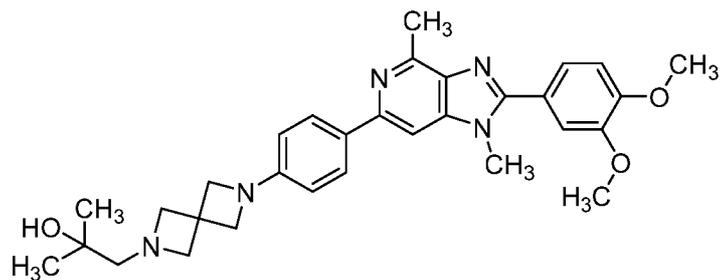
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



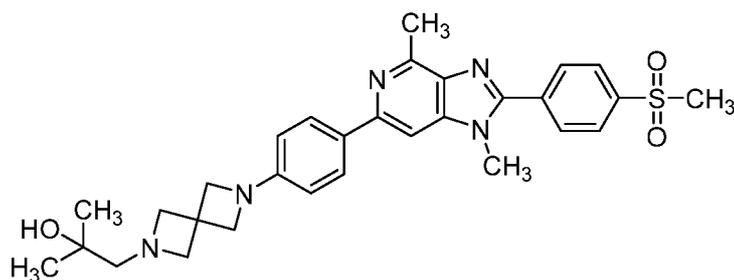
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



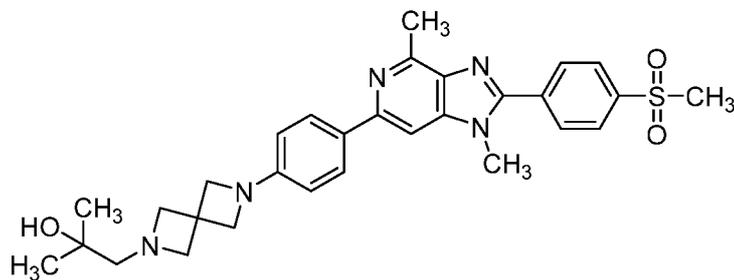
В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



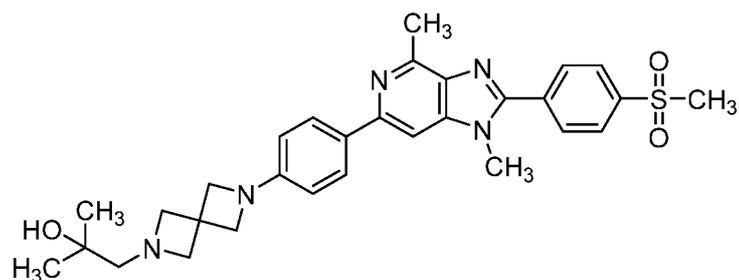
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



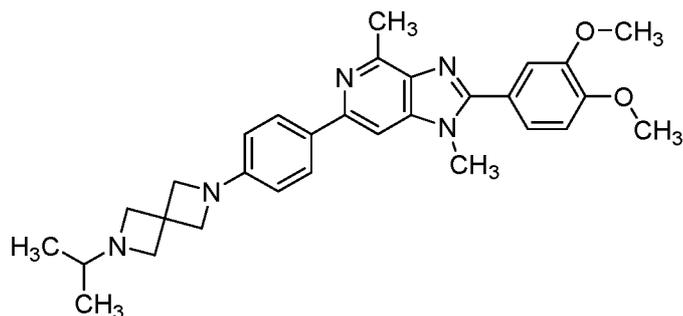
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



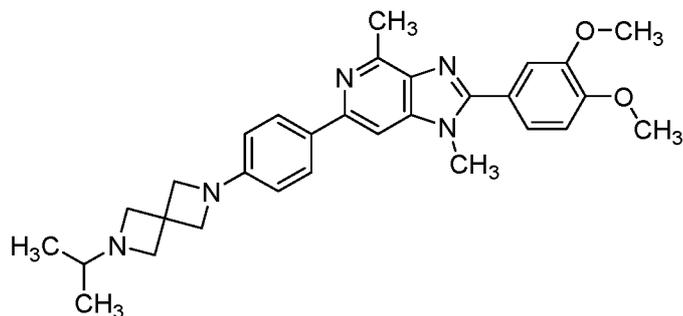
В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



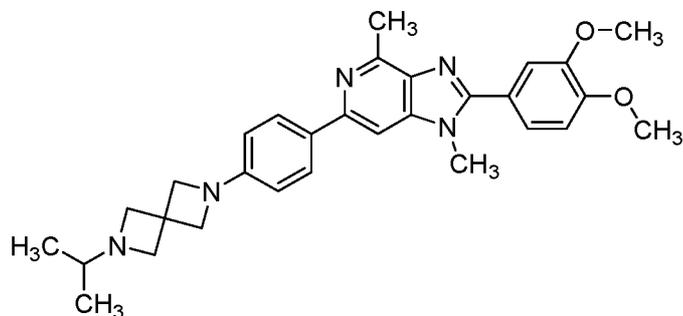
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



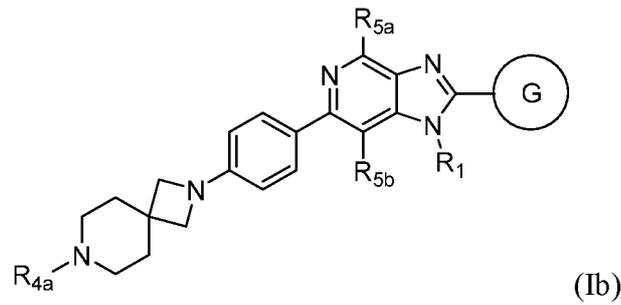
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



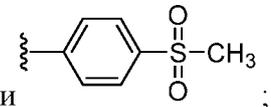
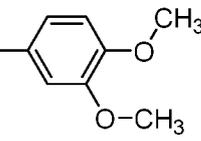
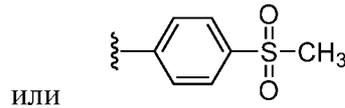
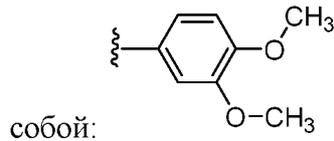
В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру Формулы (Ib):



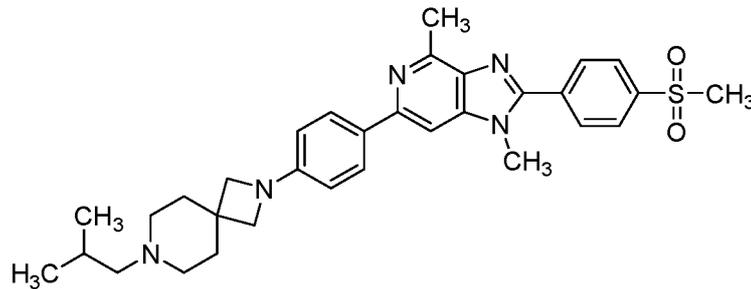
или его соль. В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет



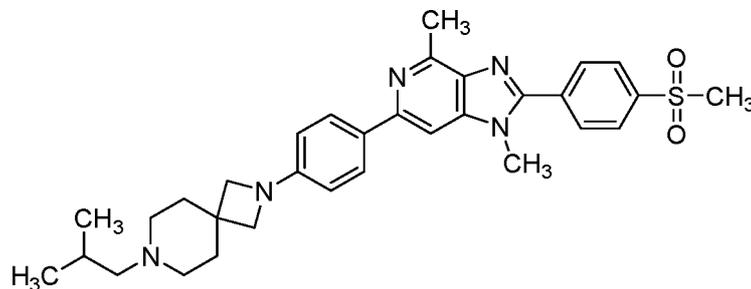
включены соединения, где G представляет собой:

R₁ представляет собой –CH₃; и L представляет собой связь.

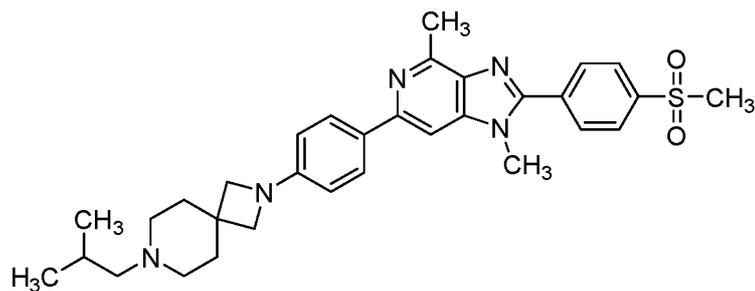
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



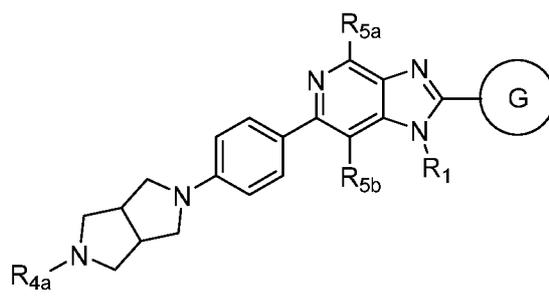
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



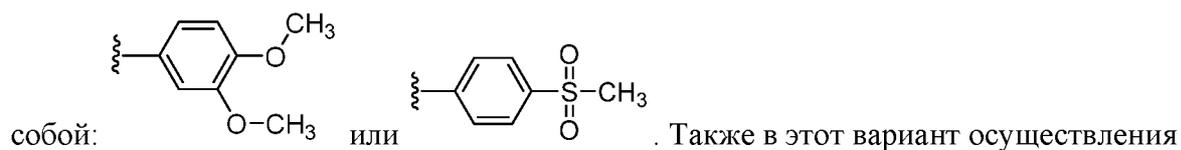
В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру Формулы (Ic):

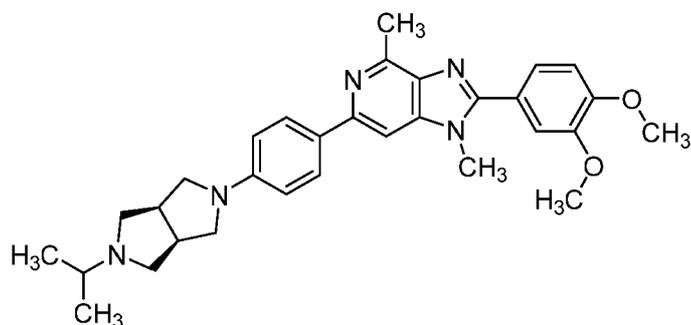


или его соль. В этот вариант осуществления включены соединения, где G представляет

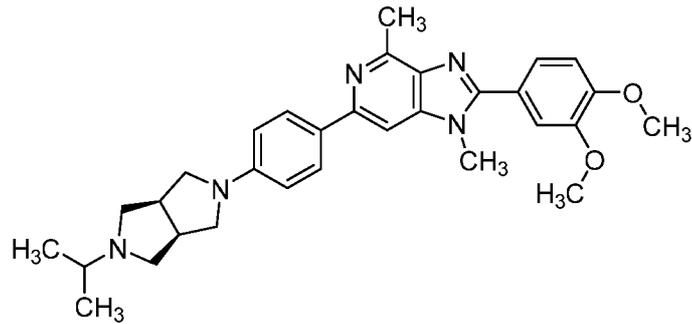


R₁ представляет собой -CH₃; и L представляет собой связь.

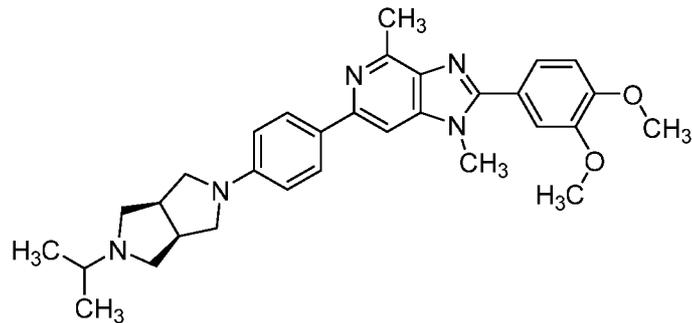
В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, имеющее структуру:



В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



В одном варианте осуществления предложена соль соединения Формулы (I), где соединение имеет структуру:



В одном варианте осуществления предложено соединение Формулы (I) или его соль, где указанное соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (1); 6-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (2); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (3); 1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (4); 6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (5); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (6); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (7); 1-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (8); 6-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (9); 6-(6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10); 6-(6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (11); 6-(6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-

с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (12); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (13); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (14); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (15); 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (16); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (17); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (18); 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (19); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (20); 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (21); 1,4-диметил-6-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (26); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (27); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (28); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (29); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (30); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (31); 6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (32); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (33); 2-метил-1-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропан-2-ол (34); 6-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (35); 6-(1-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (36); 2-метил-1-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ол (37); 6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (38); 6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-

(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (39); 1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-2-ол (40); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (41); 6-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (42); 6-(2-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (43); 7-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (44); 1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (45); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (46); N-циклопропил-1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)-N-метилпиперидин-4-амин (47); 4-(1-(4-(1-циклопропил-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)морфолин (48); N-(1-бензилазетидин-3-ил)-4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензамид (49); 6-(4-(5-(4-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (50); 4-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)амино)пиперидин-1-ил)(о-толил)метанон (51); 4-(3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропил)морфолин (52); 4-(1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)морфолин (53); 4-(1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)морфолин (54); 4-(3-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропил)морфолин (55); 4-(2-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)морфолин (56); 6-(4-(6-изобутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (57); 1-(6-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (58); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (59); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

(60); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (61); 1-циклопропил-6-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (62); 6-(4-(7-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (63); 6-(4-(2-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (64); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (65); 6-(4-((3aR,6aS)-5-циклобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (66); 6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (67); 6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (68); 6-(4-((3aR,6aS)-5-циклобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (69); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (70); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (71); 6-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (72); 6-(4-(2-изобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (73); 6-(4-(2-циклобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (74); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (75); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (76); 6-(4-(6-циклобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (77); 6-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (78); 6-(4-(6-циклобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (79); 6-(4-(2-циклобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (80); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-

ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (81); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (82); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (83); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (84); 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изобутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (85); 1-циклопропил-6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (86); 1-циклопропил-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (87); 1-циклопропил-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (88); 1-циклопропил-6-(4-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (89); 1-циклопропил-6-(4-(6-изобутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (90); 1-(7-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (91); 1-(7-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (92); 1-((3aR,6aS)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ол (93); 1-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ол (94); 6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (95); 6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (96); 1-(6-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (97); 6-(4-(7-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (98); 6-(4-(2-изобутил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (99); 1-(2-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-метилпропан-2-ол (100); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-(2-метоксиэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-

диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (101); 2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-6-(4-(6-(оксетан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (102); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-(2-метоксиэтил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (103); 6-(4-(6-(2-метоксиэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (104); 6-(4-(2-(2-метоксиэтил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (105); 2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-6-(4-(2-(оксетан-3-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (106); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(6-(оксетан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (107) или 1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(2-(оксетан-3-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (108).

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,6$ мкМ.

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,1$ мкМ.

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,05$ мкМ.

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,025$ мкМ.

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,015$ мкМ.

В одном варианте осуществления предложены соединения Формулы (I), имеющие значения $TLR9 IC_{50} \leq 0,01$ мкМ.

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

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

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений по

настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

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

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

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, как определено выше, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

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

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

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

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

Ниже перечислены определения различных терминов, применяемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, поскольку они применяются во всем описании изобретения (если они не ограничены иным образом в

конкретных случаях) либо по отдельности, либо как часть большей группы.

Во всем описании специалистом в данной области могут быть выбраны группы и их заместители для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с условным обозначением, применяемым в данной области техники,



применяется в структурных формулах в данном документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Термины «галло» и «галоген» в контексте данного документа относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «оксо» относится к группе =O.

Термин «алкил» в контексте данного документа относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с нормальной прямой цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и i-пропил), бутил (например, n-бутил, i-бутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда числа встречаются в нижнем индексе после символа «C», нижний индекс более конкретно определяет количество атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, «C₁₋₆ алкил» обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью с от одного до шести атомами углерода.

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

Термин «цианоалкил» включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной прямой цепью, замещенные одной или более цианогруппами. Например, «цианоалкил» включает -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄ цианоалкил.

Термин «гидроксиалкил» включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной прямой цепью, замещенные одной или более гидроксильными

группами. Например, «гидроксиалкил» включает $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксиалкил.

Термин «аминоалкил» включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной прямой цепью, замещенные одной или более аминогруппами. Например, «аминоалкил» включает $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и C_{1-4} аминоалкил.

Термин «алкокси» в контексте данного документа относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, « C_{1-3} алкокси» обозначает алкоксигруппы с 1-3 атомами углерода.

Термины «фторалкокси» и «-О(фторалкил)» представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь ($-\text{O}-$). Например, « C_{1-4} фторалкокси» предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 и C_4 фторалкокси групп.

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

Термин «циклоалкил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа «С», этот нижний индекс с большей конкретностью определяет количество атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа. Например, « C_{3-6} циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы с 3-6 атомами углерода.

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

Соединения Формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, ссылка на соединение по изобретению подразумевает ссылку на одну или более его солей. Термин «соль(и)» обозначает кислые

и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение Формулы (I) содержит как основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (то есть, нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит существенного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако другие соли могут быть полезны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут применяться во время получения, и, таким образом, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений Формулы (I) могут быть образованы, например, путем реакции соединения Формулы (I) с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, например, в той, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Перечни подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примерные соли присоединения кислот включают ацетаты (например, образованные уксусной кислотой или тригалоуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные бромистым водородом), гидроиодиды, малеаты (образованные 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 (например, упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и тому подобное.

Примерные основные соли 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, органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин,

дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-добензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные 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. Для получения соединений Формулы (I) в виде аморфных твердых веществ может применяться лиофилизация.

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

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в 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 для получения композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 99% соединения Формулы (I) соответственно («по существу чистое»), которая затем используется или применяется для составления рецептуры, как описано в данном документе. Такие «по существу чистые» соединения Формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и формирование в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение направлено на воплощение

стабильных соединений.

«Терапевтически эффективное количество» предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению в отдельности, или количества заявленной комбинации соединений, или количества соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективного для действия в качестве ингибитора TLR9 или эффективного для лечения или предотвращения расстройств, связанных с фиброзным заболеванием или расстройством, нарушением регуляции желчных кислот, таким как патологический фиброз.

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

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

ПОЛЕЗНОСТЬ

Соединения по настоящему изобретению полезны для ингибирования рецептора TLR9.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот у пациента, нуждающегося в таком лечении, и при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, расстройства 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 фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, расстройства 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, одним другим типом терапевтического агента.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ вызова агонистического эффекта в отношении рецептора TLR9 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние связано с дисфункцией TLR9, включая патологический фиброз, рак, воспалительные расстройства, метаболические или холестатические расстройства.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчных протоков, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние связано с клеточно-пролиферативными расстройствами, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рост солидной опухоли или неоплазию. В других вариантах осуществления рак включает метастазы опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак поражает печень, желчный пузырь, тонкую кишку, толстую кишку, почку, простату, мочевой пузырь, кровь, кость, мозг, молочную железу, центральную нервную систему, шейку матки, ободочную кишку, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовой тракт, голову, гортань, легкое, мышечную ткань, шею, слизистую оболочку полости рта или носа, яичник, поджелудочную железу, кожу, селезенку, желудок, яичко или щитовидную железу. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкемию, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примеры заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью TLR9, которые можно предотвратить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются ими, инъекцию трансплантата, фиброзные расстройства (например, фиброз печени, фиброз почек), воспалительные расстройства

(например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные расстройства (например, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные расстройства, воспалительные расстройства, а также клеточно-пролиферативные расстройства, которые подходят для предупреждения или лечения с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, 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, гиподисфункцию печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, нейропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, фиброз, индуцированный вирусной инфекцией, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз спинномозгового канала, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, болезнь Крона или системную красную волчанку;

келоидное образование в результате атипичного заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и фибромы. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, 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, одним другим типом терапевтического агента.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему 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 настоящее изобретение относится к комбинированному получению соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному получению соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом (агентами), например, одним или более антифибротическими и/или противовоспалительными терапевтическими агентами.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), применяемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных способах применения, выбран из одного или более, предпочтительно, от одного до трех следующих терапевтических агентов: ингибиторы рецепторов TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы рецепторных киназ сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное анти $\alpha_v\beta_6$ интегриновое моноклональное антитело (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 с-Jun аминотерминальной киназы (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), тетразамещенное 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 рецептора тахикинина NK1 (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), цинтредекин бесудотокс, человеческое рекомбинантное ДНК-производное, моноклональное антитело IgG1 каппа к соединительному фактору роста, полностью человеческое антитело IgG1 каппа, селективные к СС-хемокиновому лиганду 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), агенты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропия и ипратропия бромид), β_2 адренергические агонисты (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессивные агенты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчных протоков и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз миокарда, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, полезные для лечения таких фиброзных состояний, включают, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, ОСА, GS-9674 и LJM452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринор,

пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин αV (например, абитузумаб) и конъюгаты желчной кислоты/жирной кислоты (например, арамхол). Ингибиторы TLR9 различных вариантов осуществления настоящего изобретения также могут применяться в комбинации с одним или более 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 рецепторов GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы ФАК (например, GSK-2256098), обратные агонисты рецептора 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), применяемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированном применении, выбирают из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Когда термины «состояние, связанное с TLR9» или «заболевание или расстройство, связанное с TLR9» применяются в контексте настоящего документа, каждый подразумевает включение всех состояний, указанных выше, как если бы они были воспроизведены подробным образом, а также любых других состояний, на которые влияет ингибирование TLR9.

Вышеуказанные другие терапевтические агенты, применяемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в количествах, указанных в *Physicians' Desk Reference* (PDR), или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) может быть введен до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить состояния, связанные с TLR9.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические агенты, описанные

выше, и рецептуры могут быть составлены, например, с применением известных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательных веществ, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т. д.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области технологии приготовления лекарственных средств.

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

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

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

В данное изобретение также включен класс фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы (I) и один или более нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ (совместно именуемых в настоящем документе как вещества-«носители») и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения Формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем,

предпочтительно, в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению могут, например, быть введены перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интратерально в стандартных дозированных составах, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и основы лекарственного средства. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например, стеарат магния, и распадающееся вещество, такое как кросповидон. Смесь носителей может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной лекарственной формы или инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно изготавливается в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от около 0,1 до 1000 мг, предпочтительно, от около 0,25 до 250 мг и, более предпочтительно, от около 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с применением стандартных методик.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может, например, быть доставлена перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных лекарственных средств. Примеры пероральных лекарственных средств включают, но не ограничиваются ими, например, таблетки, троше, пастилки для рассасывания, водные и масляные суспензии, растворимые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любыми способами, известными в данной области, для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые лекарственные средства, фармацевтическая композиция по изобретению может содержать, по меньшей мере, один

агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчителей, антиоксидантов и консервантов.

Например, таблетка может быть приготовлена путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и распадающиеся агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть или без покрытия, или покрыта известными способами либо для маскировки неприятного вкуса горького на вкус лекарственного средства, либо для замедления распада и абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым поддерживая действие активного ингредиента в течение более длительного периода. Типичные водорастворимые маскирующие вкус вещества включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные замедляющие вещества включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы. Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть приготовлены путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин. Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и, по меньшей мере, одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть приготовлена, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные вспомогательные вещества, подходящие для изготовления водной суспензии, включают, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и

аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтилен оксидетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один консервант, такой как, например, этил и н-пропил п-гидроксibenзоат; по меньшей мере, один краситель; по меньшей мере, один ароматизатор и/или, по меньшей мере, один подсластитель, включая, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) или в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к масляной суспензии может быть добавлен, по меньшей мере, один из подсластителей, уже описанных выше, и/или, по меньшей мере, один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать, по меньшей мере, один консервант, включая, но не ограничиваясь ими, например, антиоксидант, такой как, например, бутилгидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I), по меньшей мере, с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере, одним суспендирующим агентом и/или, по меньшей мере, одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты являются такими, как уже описано выше. Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы могут также содержать, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители, ароматизаторы и красители. Эмульсия, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) может, например, быть

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

Соединения Формулы (I), например, могут также доставляться внутривенно, подкожно и/или внутримышечно путем любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Типичные инъекционные формы включают, но не ограничиваются ими, например, 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 в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекций. Эти растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с применением одного или более носителей или разбавителей, указанных для применения в составах для перорального введения, или с применением других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в

воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (то есть, каптизолом), солюбилизацией соразстворителем (то есть, пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (то есть, Tween 80).

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

Стерильная инъекцируемая микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения масляной фазы, содержащей соединение Формулы (I), со смесью воды и глицерина; и 3) обработки этой комбинации для образования микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть приготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензия может быть приготовлена с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть приготовлена с применением стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или суспендирующей среды, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые могут применяться в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-

альфа-токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF) или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, динатрийгидрофосфат, калийгидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также преимущественно могут применяться для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе.

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

Количество вводимых соединений и схема приема для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению зависит от множества факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, степень тяжести заболевания, путь и частоту введения, а также конкретное применяемое соединение. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но может быть определен согласно обычной практике с применением стандартных методик. Суточная доза от около 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно, от около 0,0025 до около 50 мг/кг массы тела и, наиболее предпочтительно, от около 0,005 до 10 мг/кг массы тела, может быть действенной. Суточная доза может быть введена от одной до четырех доз

в день. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу на двухдневный цикл.

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

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

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. В контексте данного документа изделие предназначено для включения, но не ограничивается ими, наборов и упаковок. Изделие по настоящему изобретению содержит (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где композиция содержит первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, в которой указано, что данная фармацевтическая композиция может применяться для лечения сердечно-сосудистого заболевания, диуреза и/или натрийуреза. В другом варианте осуществления в листовке-вкладыше в упаковку указано, что данная фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения сердечно-сосудистого заболевания, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит изделие в своих границах.

Первый контейнер представляет собой емкость, применяемую для размещения

фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, доставки и/или оптовой продажи или продажи частному лицу. Первый контейнер предназначен для включения бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тюбика (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, применяемого для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

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

Листовка-вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, ярлык или другой листок с текстом, в котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация обычно будет определяться регулирующим органом, контролирующим область, в которой должен продаваться товар (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Предпочтительно, на листовке-вкладыше в упаковку конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Листовка-вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно, листовка-вкладыш в упаковку представляет собой материал для печати (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик на клеевой основе), на котором была сформирована необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

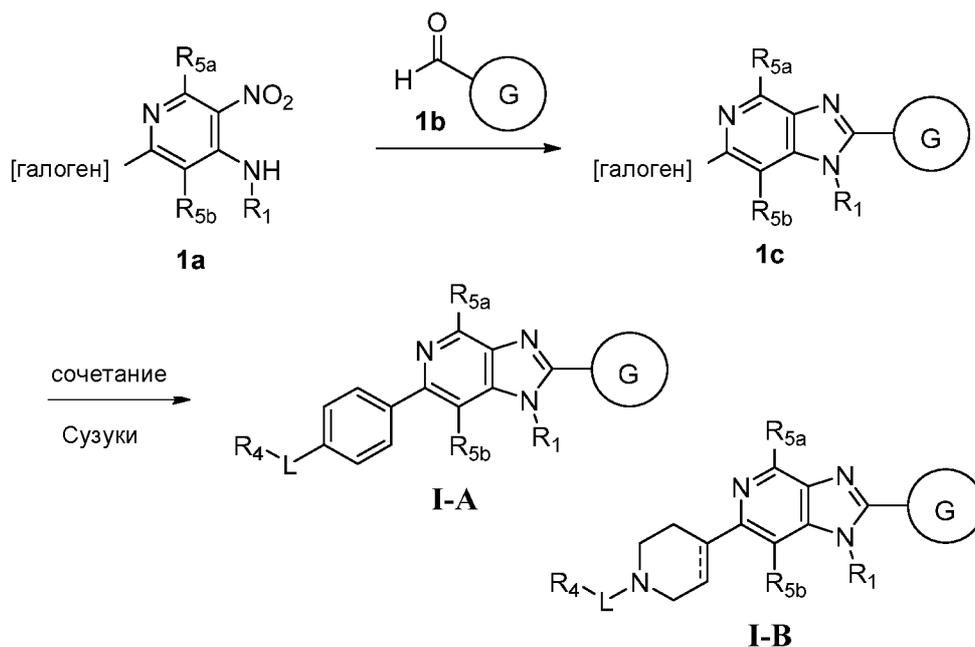
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему

изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, что является понятным специалистам в данной области.

Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже.

Реакции и методики, описанные в этом разделе, проводятся в растворителях, соответствующих реагентам и применяемым материалам, и подходят для проводимых преобразований. Кроме того, при описании методик синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбираются в качестве стандартных условий для этой реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза является понятным, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и в этом случае должны применяться альтернативные методики. Иногда это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является 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 «галоген» в этой схеме относится к любому галогену, который специалист в данной области сочтет подходящим для достижения предполагаемого преобразования. Соединение 1a может вступать в реакцию с альдегидом 1b в присутствии гидросульфита натрия в подходящем растворителе (например, EtOH, MeOH, DMSO, NMP) при нагревании, чтобы получить соединение 1c. В зависимости от природы заместителя R_1 может потребоваться сначала восстановить нитрогруппу соединения 1a. Восстановление может быть осуществлено с применением типичного нитровосстанавливающего агента (например, порошка Fe, дигидрата хлорида олова, каталитического гидрирования) с последующей циклизацией с альдегидом 1b в присутствии метабисульфита натрия в подходящем растворителе (например, NMP, DMSO, EtOH) при нагревании для получения соединения 1c. Соединение 1c может вступать в реакцию с соответствующим боронатным эфиром или бороновой кислотой с применением стандартных условий сочетания Сузуки для получения соединений Формулы I-A и I-B.

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения, применяемые при получении соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с применением способов, показанных в следующих примерах и соответствующих способах. Методики и условия, применяемые в этих примерах, и конкретные соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, как могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные материалы и

реагенты, применяемые в этих примерах, когда они не получены с помощью способа, описанного в настоящем документе, обычно либо коммерчески доступны, либо указаны в химической литературе, либо могут быть получены с применением способов, описанных в химической литературе. Изобретение далее определено в следующих Примерах. Следует иметь в виду, что Примеры даны только в качестве иллюстрации. Из вышеприведенного обсуждения и Примеров специалист в данной области может установить существенные признаки изобретения и, без отступления от его сущности и объема, может вносить различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным видам применения и условиям. В результате изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными здесь ниже, а определено прилагаемыми к данному документу пунктами формулы изобретения.

В приведенных примерах фраза «высушенный и концентрированный» обычно относится к высушиванию раствора в органическом растворителе над либо сульфатом натрия, либо сульфатом магния, с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для обеспечения стабильности вещества).

Химические наименования определяли с помощью ChemDraw Professional, версия 20.1.0.110 (PerkinElmer Informatics, Inc.). Применяли следующие сокращения:

AcOH	уксусная кислота
aq.	водный
brine	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
pet ether	петролейный эфир
g	грамм (граммы)
h	час (часы)

min	минута (минуты)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC/MS	жидкостная хроматография / масс-спектрометрия
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
TLC	тонкослойная хроматография
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
<i>rac</i> -biNAP	(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
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-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном

ПОЛУЧЕНИЕ

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

Методы аналитической ЖХ/МС

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

Метод 2: колонка: XBridge C18, 2,1 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; детектирование: УФ (220 нм) и МС (ЭРИ⁺).

Метод 3: колонка: XBridge C18, 2,1 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; 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;

детектирование: УФ (220 нм) и МС (ЭРИ⁺).

Метод 4: колонка: Waters Acquity ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% ТФА; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% ТФА; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В за 1 мин, затем 0,50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 5: колонка: HALO С18, 3,0 x 30 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% ТФА; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% ТФА; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В за 1,3 мин, затем 0,50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 6: колонка: L-column3 С18, 3,0 x 30 мм, частицы 2,0 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В за 1,2 мин, затем 0,60 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 7: колонка: Shim-pack Scepter С18, 3,0 x 50 мм, частицы 3,0 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,04% NH₄OH; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В за 1 мин, затем 0,60 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 8: колонка: HALO С18, 3,0 x 30 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% ТФА; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% ТФА; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% В за 2 мин, от 50% В до 100% В за 0,4 мин, затем 0,40 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 9: колонка: Shim-pack Scepter С18, 3,0 x 33 мм, частицы 3,0 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 50% В до 95% В за 2 мин, затем 0,70 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: МС и УФ (254/220 нм).

Метод 10: колонка: Waters Acquity ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В за 3 мин, затем 0,50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220, 254 нм).

Методы препаративной ВЭЖХ

Метод А препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge С18, 200 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: (переменный; в зависимости от субстрата) % В за

20 минут, затем 0 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировался сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

Метод В препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge C18, 200 x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; градиент: (переменный; в зависимости от субстрата) % В за 20 минут, затем 0 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировался сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

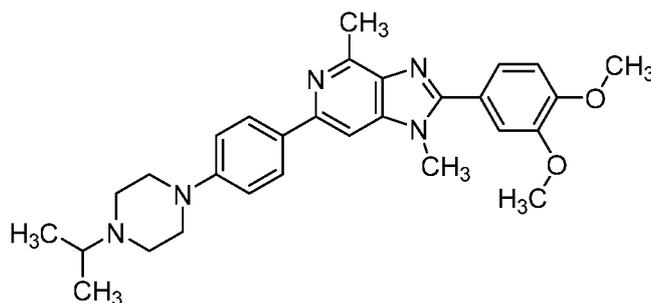
Метод С препаративной ВЭЖХ: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В за 4,5 минут; длина волны: 254/210 нм; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировался сигналами МС и УФ. Чистые фракции объединяли и концентрировали под вакуумом для удаления органических растворителей. Остаточный водный раствор высушивали путем лиофилизации для получения конечного продукта.

Метод D препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex AXIA C18, 30 x 100 мм; частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 90% H₂O/10% MeOH-10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 10% H₂O/90% MeOH-10 mM NH₄OAc; метод: Grad.Solv.System: от 100% А: от 0% В до 0% А: 100% В; детектирование при 220 нм; градиент 10 мин.

Метод E препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex AXIA C18, 30 x 100 мм; частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 90% H₂O/10% MeCN/0,1% TFA; подвижная фаза В: 10% H₂O/90% MeCN/0,1% TFA; метод: Grad.Solv.System: от 100% А: от 0% В до 0% А: 100% В; детектирование при 220 нм; градиент 10 мин.

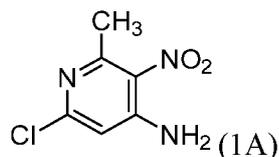
ПРИМЕР 1

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



(1)

Стадия А. Промежуточное соединение 1А. Получение 6-хлор-2-метил-3-нитропиридин-4-амина



В грушевидную колбу объемом 500 мл добавляли 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амин (7,0 г, 34 ммоль) и DMF (100 мл). Раствор дегазировали N_2 , затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (3,9 г, 3,4 ммоль) с последующим добавлением порциями раствора триметилалюминия (2,0 М в толуоле) (19 мл, 37 ммоль). Сосуд продували N_2 , и смесь перемешивали при $70^\circ C$. Через 3 ч реакцию смесь охлаждали и разделяли в ледяной воде (500 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 220 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 100 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 18 ммоль, 53% выход) в виде оранжевого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,77-6,54 (m, 1H), 6,07-5,76 (m, 2H), 2,72 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 187,9; время удерживания 1,110 мин.

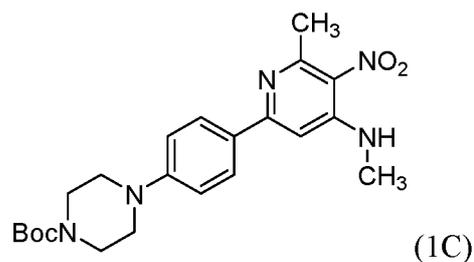
Стадия В. Промежуточное соединение 1В. Получение 6-хлор-N,2-диметил-3-нитропиридин-4-амина



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли Промежуточное соединение 1А (3,3 г, 18 ммоль) и DMF (200 мл). Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, затем добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (0,84 г, 21 ммоль). После перемешивания при указанной выше температуре в течение 30 мин добавляли по каплям MeI (1,1 мл, 18 ммоль), растворенный в DMF (5 мл). Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере N_2 . Через 18 ч реакцию останавливали насыщенным NH_4Cl (100 мл), дополнительно разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от

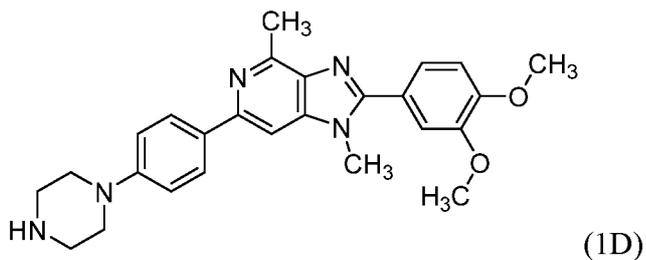
0% В до 50% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 6,7 ммоль, 37% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 6,82-6,76 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 201,8; время удерживания 1,317 мин.

Стадия С. Промежуточное соединение 1С. Получение трет-бутил 4-(4-(6-метил-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли Промежуточное соединение 1В (2,3 г, 6,7 ммоль), трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (3,1 г, 8,0 ммоль), XPhos Pd G3 (0,17 г, 0,20 ммоль), 1,4-диоксан (60 мл) с последующим добавлением фосфата калия трехосновного (5,0 г, 24 ммоль), растворенного в воде (10 мл). Сосуд продували N_2 , и реакционную смесь перемешивали при 85°C . Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc ; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 5,2 ммоль, 78% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,97-7,93 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 4H), 3,30-3,27 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 3H), 1,51 (s, 9H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 428,2; время удерживания 1,443 мин.

Стадия D. Промежуточное соединение 1D. Получение 2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридина, 2 HCl соль



В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 1C (0,55 г, 1,9 ммоль), NMP (10 мл), гидросульфит натрия (0,67 г, 3,9 ммоль) с последующим добавлением 3,4-диметоксибензальдегида (0,21 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C. Через 18 ч смесь охлаждали, абсорбировали на целите, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (картридж с силикагелем GOLD C18 с обращенной фазой, 150 г; А = вода:MeCN:TFA 90:10:0,05%, В = вода:MeCN:TFA 10:90:0,05%; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 130 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Остаток затем растворяли в MeOH (10 мл) и растворе HCl (4 М в диоксане) (10 мл) и перемешивали. Через 1 ч растворитель концентрировали, остаток совыпаривали с толуолом, и продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 1,3 ммоль, 99% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,22-8,17 (m, 1H), 7,92-7,92 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 6H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,47-3,43 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 444,0; время удерживания 0,979 мин.

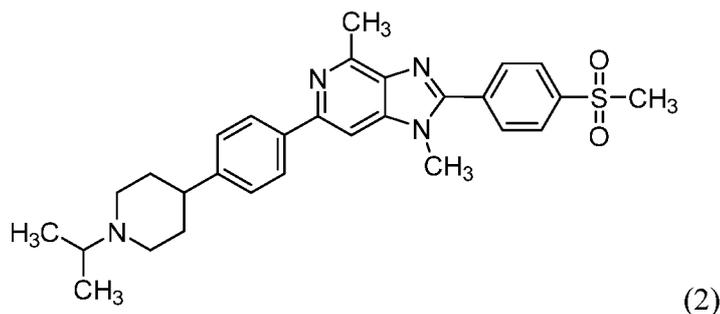
Стадия Е. Получение Примера 1

В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 1D (130 мг, 0,17 ммоль), пропан-2-он (48 мг, 0,83 ммоль), AcOH (10 мкл, 0,18 ммоль), сульфат магния (300 мг, 2,5 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (180 мг, 0,83 ммоль), и смесь перемешивали. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли 10% IPA/ CHCl_3 (40 мл) и фильтровали. Фильтрат разделяли в растворе KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 10% IPA/ CHCl_3 (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,066 ммоль, 39% выход). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): наблюдаемая масса: 486,1; время удерживания 1,51 мин. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 3): наблюдаемая масса: 486,1; время удерживания 1,06 мин.

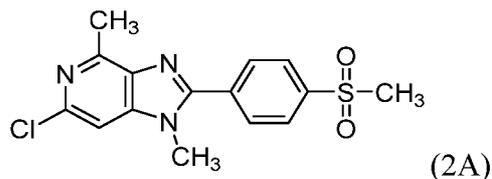
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09-8,02 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 6H), 3,25-3,17 (m, 3H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 3H), 1,05-0,91 (m, 6H).

ПРИМЕР 2

6-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

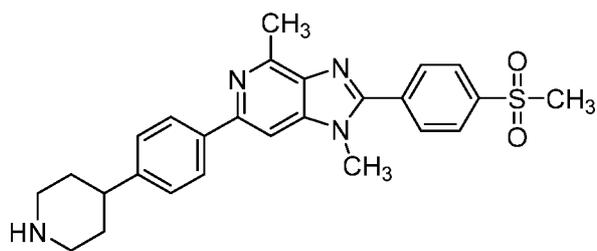


Стадия А. Промежуточное соединение 2А. Получение 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



В вials объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 1В (1,2 г, 4,7 ммоль), NMP (20 мл), гидросульфит натрия (2,4 г, 14 ммоль) с последующим добавлением 4-(метилсульфонил)бензальдегида (0,86 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл) и высушивали над MgSO_4 . Смесь фильтровали, концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 10% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 4,1 ммоль, 87% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 3H), 3,26-3,22 (m, 3H), 2,84-2,81 (m, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 335,8; время удерживания 1,185 мин.

Стадия В. Промежуточное соединение 2В. Получение 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



Смесь Промежуточного соединения 2A (180 мг, 0,54 ммоль), трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,64 ммоль), XPhos Pd G3 (45 мг, 0,054 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0,938 мл, 1,876 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали и нагревали в закрытой виае при 90°C в течение 10 ч. При охлаждении до комнатной температуры смесь выливали в воду (100 мл). Осадок собирали методом вакуумной фильтрации, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением целевого Промежуточного соединения. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): наблюдаемая масса: 561,1; время удерживания 0,876 мин. Полученное Промежуточное соединение растворяли в DCM (10 мл) и охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли TFA (10 мл, 130 ммоль) в течение 2 мин. После перемешивания при указанной выше температуре в течение 1 ч, растворитель концентрировали. К остатку добавляли 1,5 М раствор K_3PO_4 (15 мл) и DCM (40 мл). Полученный в результате осадок собирали методом вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при 60°C с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,33 ммоль, 61% выход) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,19 (s, 2H), 8,18-8,10 (m, 5H), 7,36 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,01-3,98 (m, 3H), 3,36-3,31 (m, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 3H), 2,78-2,69 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): наблюдаемая масса: 461,1; время удерживания 0,624 мин.

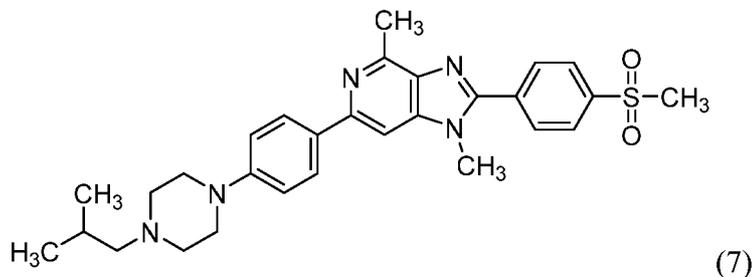
Стадия С. Получение Примера 2

К раствору Промежуточного соединения 2B (35 мг, 0,076 ммоль), пропан-2-она (18 мг, 0,30 ммоль), сульфата магния (180 мг, 1,5 ммоль) и уксусной кислоты (0,044 мл, 0,76 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (73 мг, 0,34 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение 24 ч смесь фильтровали, и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,022 ммоль, 29% выход) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,23-8,18 (m, 2H), 8,15 (s, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 3H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,34-2,20 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,16-0,91 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): наблюдаемая масса: 503,4; время

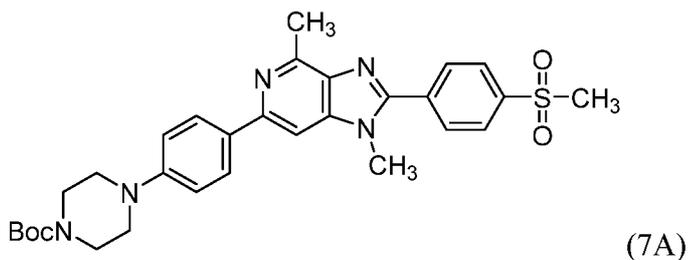
удерживания 1,421 мин.

ПРИМЕР 7

6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

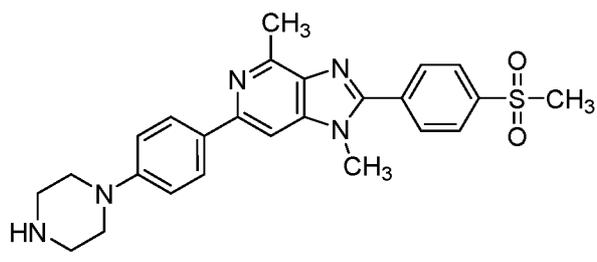


Стадия А. Промежуточное соединение 7А. Получение трет-бутил 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



К перемешанному раствору Промежуточного соединения 2А (190 мг, 0,57 ммоль) и трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (659 мг, 1,7 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли K_2CO_3 (234 мг, 1,7 ммоль), воду (1 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (47,8 мг, 0,06 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали азотом (3х) и перемешивали при 90°C. Через 18 ч смесь охлаждали, концентрировали под пониженным давлением, и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,39 ммоль, 69% выход) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 562,3; время удерживания 0,808 мин.

Стадия В. Промежуточное соединение 7В. Получение 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина, 2 HCl соль



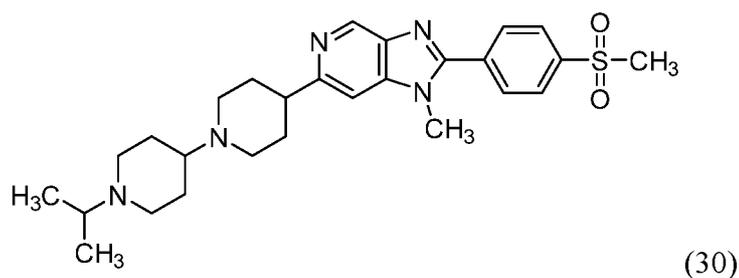
К перемешанному раствору Промежуточного соединения 7A (220 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане) (5 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 462,2; время удерживания 0,526 мин.

Стадия С. Получение Примера 7

К перемешанному раствору Промежуточного соединения 7B (80 мг) в DCM (8 мл) добавляли 2-метилпропанол (50 мг, 0,69 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (73,5 мг, 0,69 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 25°C. Через 2 ч смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Органическую фазу объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод С) с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг, 0,042 ммоль, 22% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20-8,04 (m, 6H), 8,01 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 4H), 2,11 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 518,3; время удерживания 0,86 мин.

ПРИМЕР 30

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



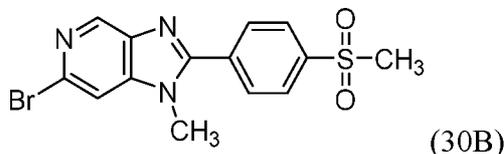
Стадия А. Промежуточное соединение 30А. Получение 2-бром-N-метил-5-нитропиридин-

4-амина



К раствору 2-бром-5-нитропиридин-4-амина (3 г, 13,7 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NaN (600 мг, 15 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин к реакционной смеси добавляли CH₃I (1,95 г, 13,7 ммоль), смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали. Через 24 ч реакционный раствор разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл), промывали ледяной водой (3 x 50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрования органический слой концентрировали под пониженным давлением. Остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:1 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 12,1 ммоль, 88% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 6): наблюдаемая масса: 232/234; время удерживания 0,629 мин.

Стадия В. Промежуточное соединение 30В. Получение 6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



К смеси Промежуточного соединения 30А (200 мг, 0,86 ммоль) и 4-метилсульфонилбензальдегида (318 мг, 1,72 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (2 мл) добавляли Na₂S₂O₄ (450 мг, 2,58 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 48 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc; 0-100% в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,41 ммоль, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 366,0/368,0; время удерживания 0,794 мин.

Стадия С. Промежуточное соединение 30С. Получение трет-бутил 4-[1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

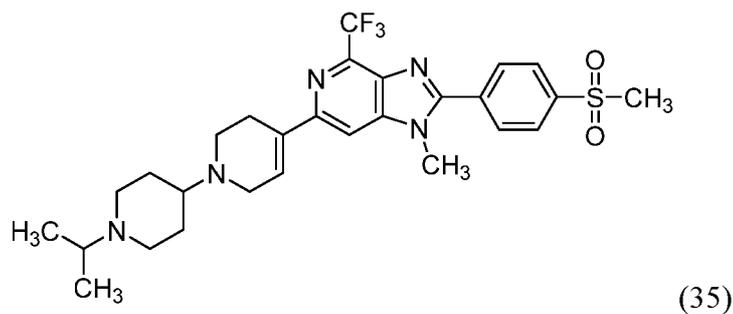
2 часов. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования, промывали EtOAc и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 371,2; время удерживания 0,487 мин.

Стадия F. Получение Примера 30

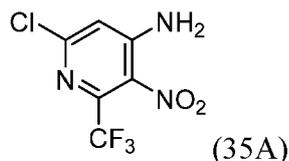
К раствору Промежуточного соединения 30E (80 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли TEA (0,07 мл, 0,49 ммоль), NaBH_3CN (31 мг, 0,49 ммоль), раствор ZnCl_2 (2 М в THF) (0,08 мл, 0,16 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-он (69 мг, 0,49 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при 60°C. Через 18 ч раствор концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод С) с получением указанного в заголовке соединения (69,8 мг, 0,13 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (s, 1H), 8,22-8,09 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,88-2,63 (m, 4H), 2,34-2,16 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 496,3; время удерживания 0,550 мин.

ПРИМЕР 35

6-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



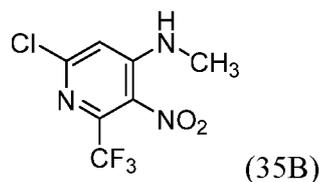
Стадия А. Промежуточное соединение 35А. Получение 6-хлор-3-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амина



К раствору 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амина (2 г, 9,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли KF (680 мг, 11,7 ммоль) и CuI (2,2 г, 11,58 ммоль). К этой смеси добавляли метил 2-хлор-2,2-дифтор-ацетат (4 г, 27,68 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали азотом

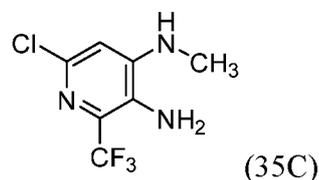
(3х) и перемешивали при 90°C. Через 48 ч реакционный раствор охлаждали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), промывали водой (3 x 50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрования органический слой концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 17% выход) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 6): наблюдаемая масса: 240,2/242,2; время удерживания 1,877 мин.

Стадия В. Промежуточное соединение 35В. Получение 6-хлор-N-метил-3-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амина



Раствор Промежуточного соединения 35А (400 мг, 1,92 ммоль) в DMF (5 мл) дегазировали азотом (3х). К этой смеси добавляли 60% NaH (80 мг, 2 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут добавляли MeI (240 мг, 1,69 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали водой (3 x 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 2:3 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,82-7,81 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H).

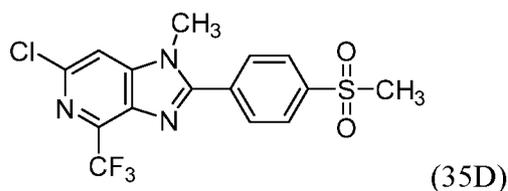
Стадия С. Промежуточное соединение 35С. Получение 6-хлор-N-метил-2-(трифторметил)пиридин-3,4-диамина



К раствору Промежуточного соединения 35В (190 мг, 0,74 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли воду (2 мл) и Na₂S₂O₄ (260 мг, 1,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), промывали водой (3 x 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 2:3 в качестве элюента) с получением

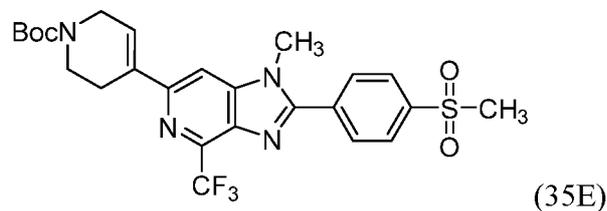
указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,618 ммоль, 84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6,56-6,55 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,33-5,25 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 226,1/228,1; время удерживания 0,798 мин.

Стадия D. Промежуточное соединение 35D. Получение 6-хлор-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



К раствору Промежуточного соединения 35C (140 мг, 0,62 ммоль) в DMF (5 мл) и воде (0,1 мл) добавляли 4-метилсульфонилбензальдегид (120 мг, 0,65 ммоль). К этой смеси добавляли оксон (385 мг, 0,63 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу промывали водой (3 x 50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 2:3 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 74% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,36 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 390,1/392,1; время удерживания 0,884 мин.

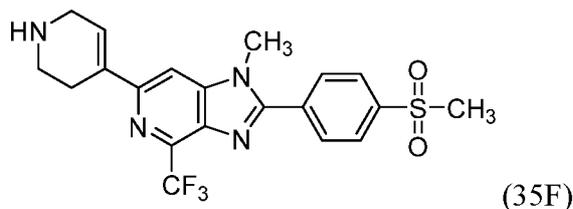
Стадия E. Промежуточное соединение 35E. Получение трет-бутил 4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



К раствору Промежуточного соединения 35D (170 мг, 0,44 ммоль) и (1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил) (170 мг, 0,93 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (170 мг, 1,23 ммоль). К этой смеси добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35 мг, 0,04 ммоль), смесь дегазировали азотом (3x) и перемешивали при 90°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали водой (3 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле (этилацетат в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,374 ммоль, 85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 537,2; время удерживания 1,074 мин.

Стадия F. Промежуточное соединение 35F. Получение 1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина, HCl соль



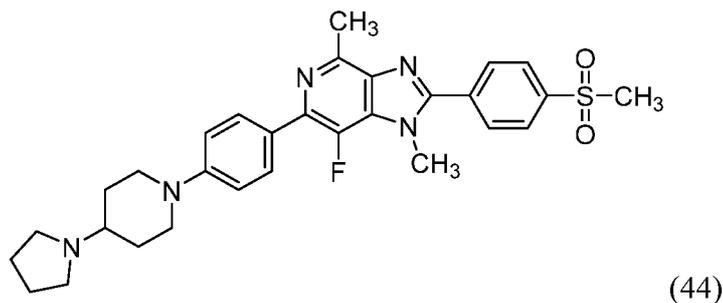
К раствору Промежуточного соединения 35E (200 мг, 0,37 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане) (2,5 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч растворитель концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 437,1; время удерживания 0,646 мин.

Стадия G. Получение Примера 35

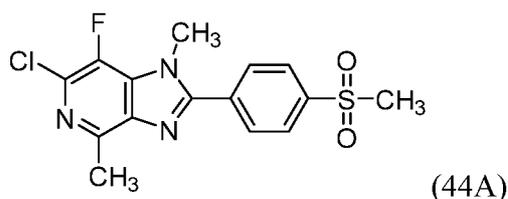
К смеси Промежуточного соединения 35F (50 мг) и 1-изопропилпиперидин-4-она (65 мг, 0,46 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли AcOH (0,01 мл, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (150 мг, 0,71 ммоль). Через 3 ч растворитель концентрировали, и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод C) с получением указанного в заголовке соединения (7,3 мг, 11% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 8,22 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,44 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 562,2; время удерживания 2,142 мин.

ПРИМЕР 44

7-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 44А. Получение 6-хлор-7-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина



К перемешанному раствору Промежуточного соединения 2А (500 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабисцикло[2,2.2]октан бис(тетрафторборат) (1,05 г, 2,98 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 90°C в атмосфере азота. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали, и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир / EtOAc = 1:1 в качестве элюента) и препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 60% В за 5,2 мин; длина волны: 210 нм) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,0849 ммоль, 5,7% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20-8,10 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 7): наблюдаемая масса: 354,1/356,1; время удерживания 1,381 мин.

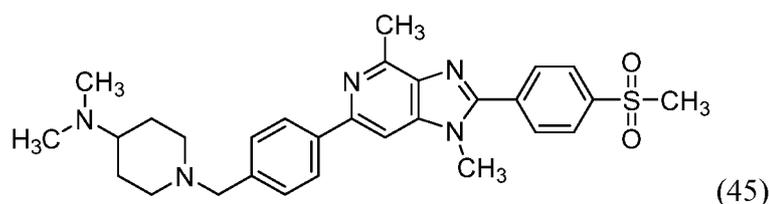
Стадия В. Получение Примера 44

К раствору Промежуточного соединения 44А (25 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляли K₃PO₄ (45 мг, 0,21 ммоль), 4-пирролидин-1-ил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин (50 мг, 0,14 ммоль) и XPhos Pd G3 (6 мг, 0,01 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали азотом (3x) и перемешивали при 90°C. Через 2 ч смесь охлаждали, концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод С) с получением указанного в заголовке соединения (13,7 мг, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,15 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 8,08-7,86 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 5H), 2,68 (s, 4H), 2,39-2,19

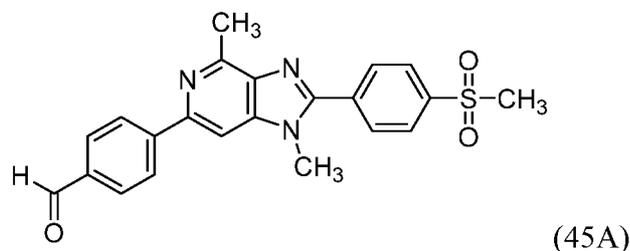
(m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 548,2; время удерживания 1,368 мин.

ПРИМЕР 45

1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин



Стадия А. Промежуточное соединение 45А. Получение 4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензальдегида



К раствору Промежуточного соединения 2А (150 мг, 0,45 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (155,5 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) и воде (0,9 мл) добавляли K_2CO_3 (185,2 мг, 1,34 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (51,6 мг, 0,04 ммоль). Смесь дегазировали азотом (3х) и перемешивали при 90°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали DCM (3 x 25 мл). Объединенные органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM / метанол = 10:1 в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 0,34 ммоль, 76% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,08 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,24-8,14 (m, 4H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 5): наблюдаемая масса: 406,1; время удерживания 0,625 мин.

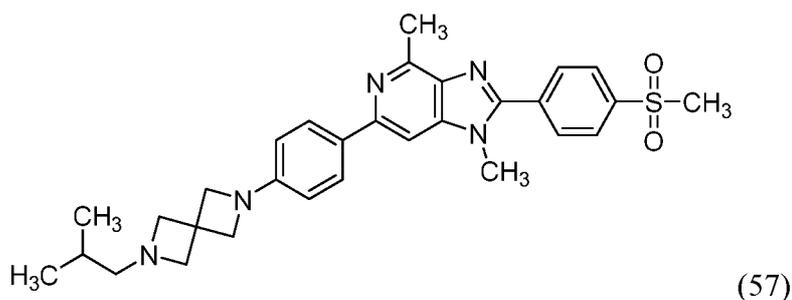
Стадия В. Получение Примера 45

К раствору Промежуточного соединения 45А (60 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли N,N-диметилпиперидин-4-амин (56,9 мг, 0,44 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (94,1 мг, 0,44 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакционную

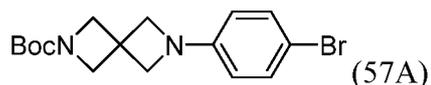
смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод С) с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, 0,038 ммоль, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,22-8,13 (m, 7H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,88-2,82 (s, 5H), 2,16 (s, 6H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,72 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 518,4; время удерживания 0,47 мин.

ПРИМЕР 57

6-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



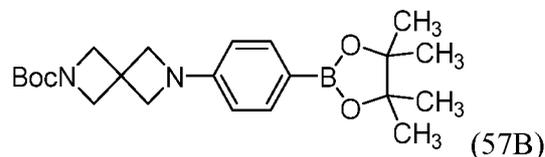
Стадия А. Промежуточное соединение 57А. Получение трет-бутил 6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат, соль щавелевой кислоты (6 г, 20,81 ммоль), 1,4-дibромбензол (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 вакуумировали и продували N₂, 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 x 150 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (220 г картридж с силикагелем; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 100 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 14,15 ммоль, 68% выход) в виде желтовато-коричневого

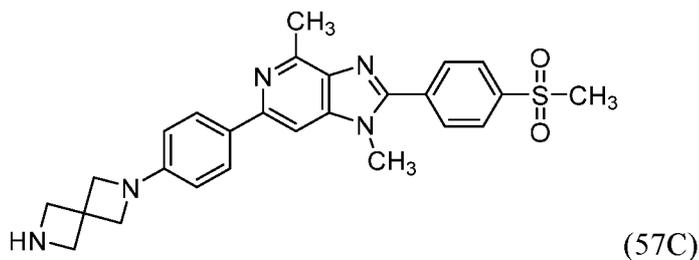
твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 352,9; время удерживания 2,180 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,32-7,24 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,85 (s, 4H), 3,99-3,91 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Стадия В. Промежуточное соединение 57В. 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 объемом 500 мл добавляли Промежуточное соединение 57А (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 N_2 , добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (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 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc ; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,06 г, 10,14 ммоль, 72% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 401,0; время удерживания 2,297 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) 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 57С. Получение 6-(4-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина, 2 TFA соль



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли Промежуточное соединение 2А (0,75 г, 2,233 ммоль), Промежуточное соединение 57В (1,207 г, 3,02 ммоль), фосфат калия трехосновный (0,948 г, 4,47 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Сосуд продували N_2 ,

затем добавляли XPhos Pd G3 (0,057 г, 0,067 ммоль), сосуд снова продували, 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, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученное промежуточное соединение растворяли в DCM (10 мл), добавляли TFA (6,88 мл, 89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 2 ч растворитель концентрировали, остаток совыпаривали с толуолом (2x), и продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 0,713 ммоль, 32% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 474,0; время удерживания 0,915 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,18-8,13 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,77-6,68 (m, 2H), 4,41-4,34 (m, 4H), 4,25-4,21 (m, 4H), 4,12-4,08 (m, 3H), 3,28-3,24 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 3H).

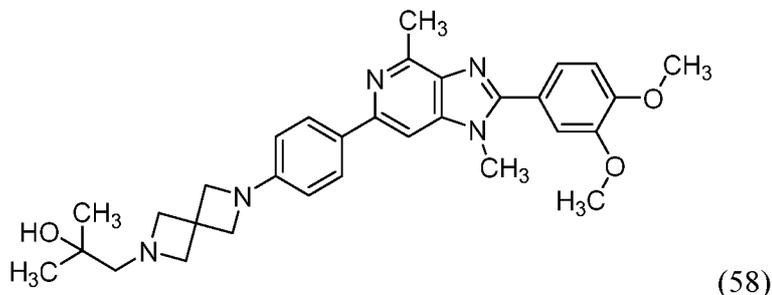
Стадия D. Получение Примера 57

В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 57A (0,5 г, 0,713 ммоль), MgSO₄ (0,429 г, 3,56 ммоль), DMF (20 мл), AcOH (0,041 мл, 0,713 ммоль) с последующим добавлением изобутиральдегида (0,257 г, 3,56 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,755 г, 3,56 ммоль), виалу закрывали, и реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч растворитель фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод E). Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток разделяли в 10% IPA/CHCl₃ (20 мл) и растворе KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (316,3 мг, 0,597 ммоль, 84% выход) в виде желтого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота 99%; наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 1,009 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 1,318 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,99-3,95 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 7H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 1H), 0,90-

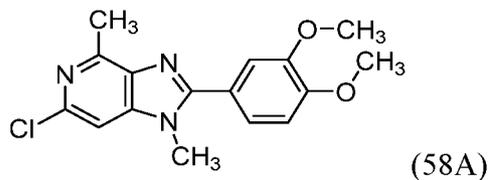
0,80 (m, 6H).

ПРИМЕР 58

1-(6-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол

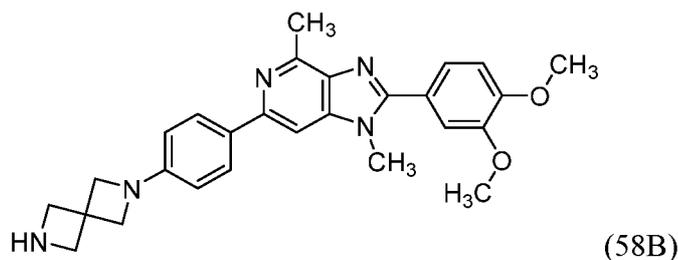


Стадия А. Промежуточное соединение 58А. Получение 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



В вials объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 1В (1,15 г, 4,68 ммоль), NMP (20 мл), гидросульфит натрия (2,443 г, 14,03 ммоль) с последующим добавлением 3,4-диметоксибензальдегида (0,777 г, 4,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали водой, рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 4,25 ммоль, 91% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 317,9; время удерживания 1,226 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,95 (d, J = 2,8 Гц, 6H), 3,89 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 58В. Получение 6-(4-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина, 2 ТФА соль



В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 58А (0,24 г, 0,755 ммоль), Промежуточное соединение 57В (0,363 г, 0,906 ммоль), фосфат калия трехосновный (0,321 г, 1,511 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Сосуд продували N_2 , затем добавляли XPhos Pd G3 (0,019 г, 0,023 ммоль), сосуд снова продували, 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, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Полученное промежуточное соединение растворяли в DCM (10 мл), добавляли TFA (1,164 мл, 15,11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали. Через 2 ч растворитель концентрировали, остаток совыпаривали с толуолом (2x), и продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,439 ммоль, 58% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 456,2; время удерживания 0,999 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 4,37 (s, 3H), 4,23 (s, 4H), 4,08 (s, 4H), 3,97 (d, $J = 4,3$ Гц, 6H), 3,11 (s, 3H).

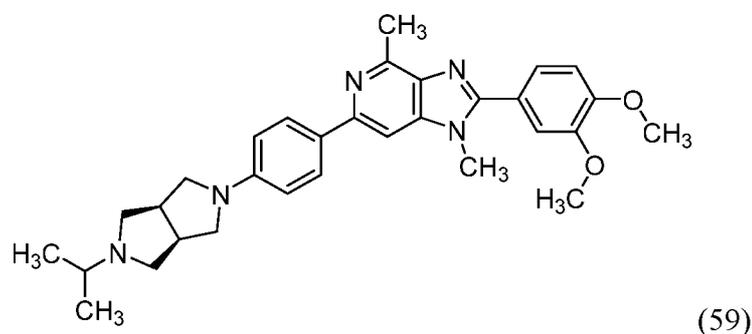
Стадия С. Получение Примера 58

В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 58В (80 мг, 0,117 ммоль), K_2CO_3 (64,7 мг, 0,468 ммоль), MeOH (5 мл) с последующим добавлением 2,2-диметилоксирана (12,66 мг, 0,176 ммоль). Виалу закрывали, и смесь перемешивали при 80°C . Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D). Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток разделяли в 10% IPA/ $CHCl_3$ (20 мл) и растворе KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/ $CHCl_3$ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (24,9 мг, 0,046 ммоль, 39%

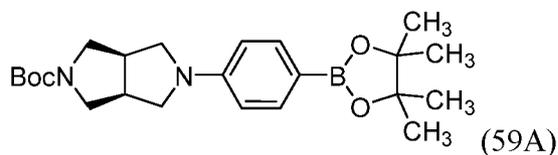
выход) в виде белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 1,028 мин. (Метод 10): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 528,1; время удерживания 1,294 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 9,8$ Гц, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,49-3,36 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,05 (s, 7H).

ПРИМЕР 59

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



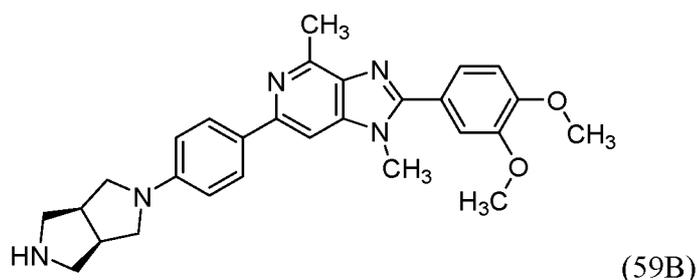
Стадия А. Промежуточное соединение 59А. Получение трет-бутил (3aR,6aS)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,5 г, 7,07 ммоль), 2-(4-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,999 г, 7,07 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл), трет-бутоксид натрия (1,494 г, 15,54 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,183 г, 0,212 ммоль). Сосуд вакуумировали, продували N_2 , и смесь перемешивали при 100°C . Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = EtOAc ; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,22 г, 5,36 ммоль, 76% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1):

наблюдаемая масса: 415,0; время удерживания 2,489 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,59 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,72-3,62 (m, 3H), 3,60-3,45 (m, 3H), 3,11-3,01 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 12H) (один протон перекрыт).

Стадия В. Промежуточное соединение 59В. Получение 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с] пиридина, 2 HCl соль



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли Промежуточное соединение 58А (0,2 г, 0,629 ммоль), Промежуточное соединение 59А (0,391 г, 0,944 ммоль), фосфат калия трехосновный (0,267 г, 1,259 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Сосуд продували N_2 , затем добавляли XPhos Pd G3 (0,016 г, 0,019 ммоль), сосуд снова продували, 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, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и растворе HCl (4 М в диоксане) (1,573 мл, 6,29 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворитель концентрировали, остаток совыпаривали с толуолом, и продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 0,479 ммоль, 76% выход) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 470,1; время удерживания 1,028 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4); сдвиг 8,13 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 3,6$ Гц, 6H), 3,73-3,64 (m, 3H), 3,63-3,54 (m, 5H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

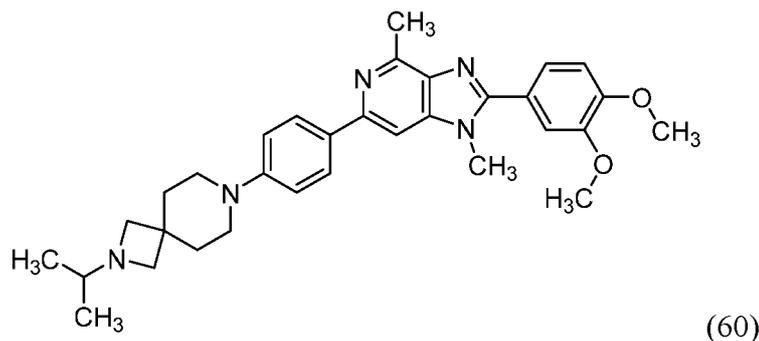
Стадия С. Получение Примера 59

В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 59В (80 мг, 0,170 ммоль), MgSO_4 (103 мг, 0,852 ммоль), DMF (5 мл), AcOH (9,75 мкл, 0,170 ммоль) с последующим добавлением пропан-2-она (49,5 мг, 0,852 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (181 мг, 0,852 ммоль), виалу закрывали, и

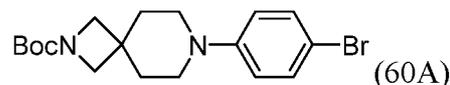
реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/CHCl₃ (40 мл), фильтровали, и фильтрат промывали раствором KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл). Водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (20 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод E). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток разделяли в 10% IPA/CHCl₃ (20 мл) и растворе KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/CHCl₃ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (50,77 мг, 0,098 ммоль, 58% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 512,4; время удерживания 1,086 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 512,4; время удерживания 1,375 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,77-6,65 (m, 2H), 3,93-3,90 (m, 3H), 3,89-3,85 (m, 6H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,74-2,62 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 6H) (три протона перекрыты).

ПРИМЕР 60

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



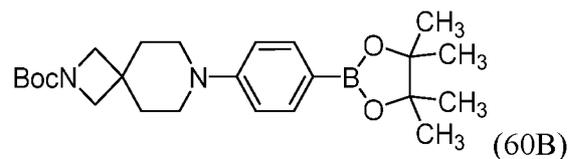
Стадия А. Промежуточное соединение 60А. Получение трет-бутил 7-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилат (4 г, 17,67 ммоль), 1,4-дибромбензол (6,25 г, 26,5 ммоль), *rac*-biNAP (1,101 г, 1,767 ммоль), трет-бутоксид натрия (2,72 г, 28,3 ммоль) с последующим добавлением

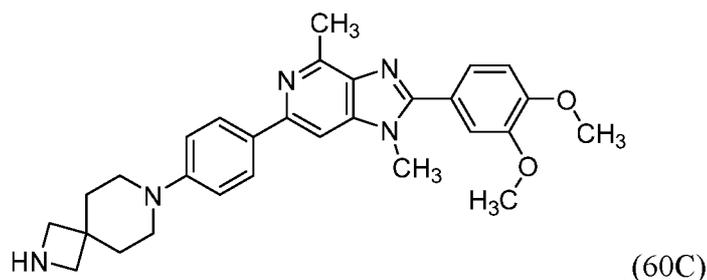
толуола (100 мл). Смесь вакуумировали и продували N_2 , затем $Pd_2(dba)_3$ (0,809 г, 0,884 ммоль) добавляли. Сосуд продували N_2 и перемешивали при $100^\circ C$. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (220 г картридж с силикагелем; А = гексан, В = $EtOAc$; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 100 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 14,95 ммоль, 85% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 383,0; время удерживания 1,826 мин. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 60В. 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 объемом 250 мл добавляли Промежуточное соединение 60А (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 N_2 , добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1,221 г, 1,495 ммоль), сосуд снова продували, и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2 x 100 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = гексан, В = $EtOAc$; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 9,57 ммоль, 64% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 429,1; время удерживания 1,968 мин. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 60С. Получение 6-(4-(2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина, 2 TFA соль



В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 58А (0,3 г, 0,944 ммоль), Промежуточное соединение 60В (0,607 г, 1,416 ммоль), фосфат калия трехосновный (0,401 г, 1,888 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Сосуд продували N_2 , затем добавляли XPhos Pd G3 (0,024 г, 0,028 ммоль), сосуд снова продували, и реакционную смесь перемешивали при $85^\circ C$. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 80 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и TFA (5 мл) и перемешивали. Через 18 ч растворитель концентрировали, остаток совыпаривали с толуолом (2x), и продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,86 г, 0,943 ммоль, 100% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 484,2; время удерживания 1,018 мин. 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,14-8,08 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 3H), 4,03-4,00 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 6H), 3,96-3,93 (m, 5H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,14-3,10 (m, 3H).

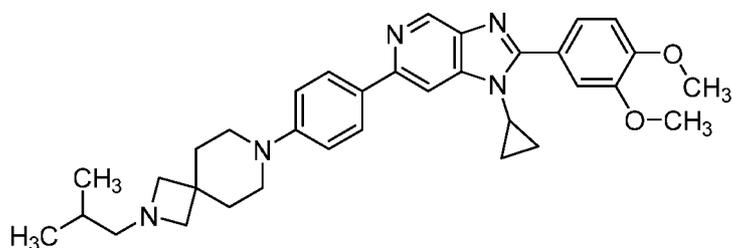
Стадия D. Получение Примера 60

В виалу объемом 40 мл добавляли Промежуточное соединение 60С (140 мг, 0,153 ммоль), $MgSO_4$ (92 мг, 0,767 ммоль), DMF (5 мл), AcOH (8,78 мкл, 0,153 ммоль) с последующим добавлением пропан-2-она (44,6 мг, 0,767 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (163 мг, 0,767 ммоль), виалу закрывали, и реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли 10% IPA/ $CHCl_3$ (40 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток разделяли в 10% IPA/ $CHCl_3$ (20 мл) и растворе KOH (10% водный насыщенный с твердым NaCl) (20 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали 10% IPA/ $CHCl_3$ (10 мл), органическую фазу объединяли, промывали

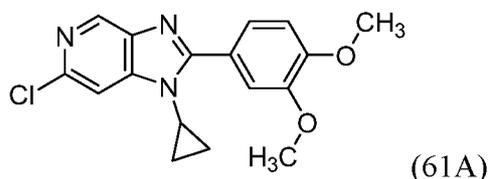
рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (27,1 мг, 0,051 ммоль, 33% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания 1,049 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания 1,391 мин. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,38-3,30 (m, 3H), 3,22-3,15 (m, 4H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 6H).

ПРИМЕР 61

1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 61А. Получение 6-хлор-1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 6-хлор-N4-циклопропилпиридин-3,4-диамин (2,6 г, 14,16 ммоль), 3,4-диметоксибензальдегид (2,59 г, 15,57 ммоль), метабисульфит натрия (5,38 г, 28,3 ммоль) с последующим добавлением NMP (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2 x 125 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции, соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г, 3,85 ммоль, 27% выход) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): наблюдаемая масса: 330,0; время удерживания 0,809 мин. 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ

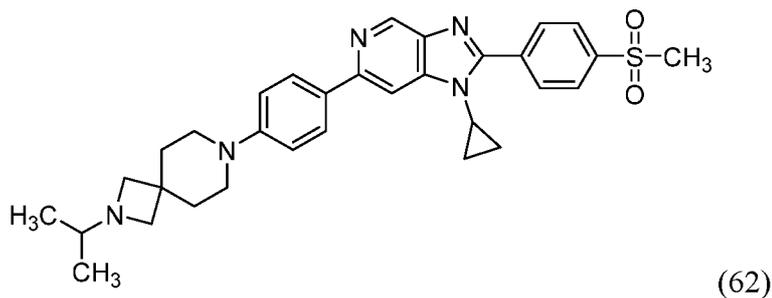
9,68-9,64 (m, 1H), 9,15-9,12 (m, 2H), 8,98-8,96 (m, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 5,1$ Гц, 6H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H).

Стадия В. Получение Примера 61

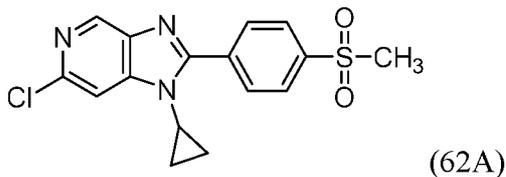
Пример 61 получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 552,1; время удерживания 1,72 мин. (Метод 3): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 552,3; время удерживания 1,34 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 2,0$ Гц, 6H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 3H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,71-0,68 (m, 1H).

ПРИМЕР 62

1-циклопропил-6-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 62А. Получение 6-хлор-1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 6-хлор-N4-циклопропилпиридин-3,4-диамин (2,6 г, 14,16 ммоль), 4-(метилсульфонил)бензальдегид (2,87 г, 15,57 ммоль), метабисульфит натрия (5,38 г, 28,3 ммоль) с последующим добавлением NMP (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч смесь охлаждали, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 125 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 120 г; А = DCM, В = MeOH; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 85 мл/мин). Фракции,

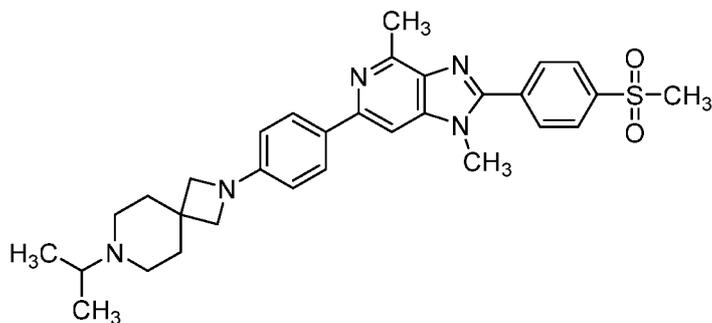
соответствующие продукту, объединяли, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 1,006 ммоль, 7% выход) в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 347,9; время удерживания 1,319 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 9,65 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 9,13 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,94 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,61 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H).

Стадия В. Получение Примера 62

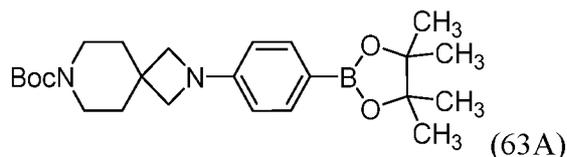
Пример 62 получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 1,4 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 556,1; время удерживания 1,01 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H), 0,77-0,69 (m, 2H).

ПРИМЕР 63

6-(4-(7-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



Стадия А. Промежуточное соединение 63А. Получение трет-бутил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата



Промежуточное соединение 63А получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 428,1; время удерживания 2,519 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,66-7,48 (m, 2H), 6,48-6,39 (m,

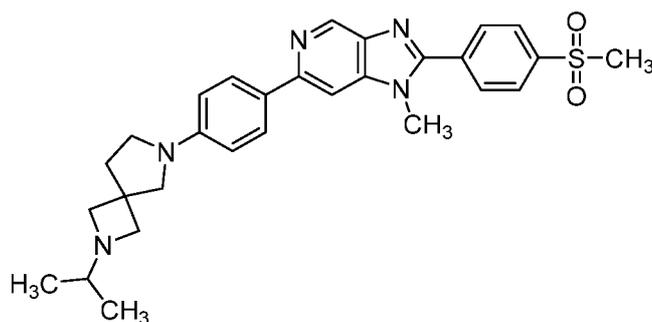
2H), 3,67 (s, 4H), 3,48-3,42 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

Стадия В. Получение Примера 63

Пример 63 получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 0,980 мин. (Метод 10): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 544,1; время удерживания 1,239 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,24-8,17 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,34-3,33 (m, 4H), 2,81-2,77 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,12-0,90 (m, 7H).

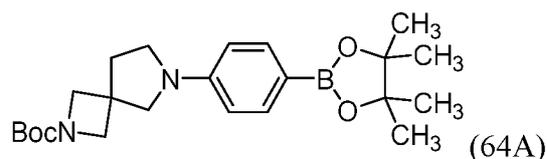
ПРИМЕР 64

6-(4-(2-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



(64)

Стадия А. Промежуточное соединение 64А. Получение трет-бутил 6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-2-карбоксилата



(64A)

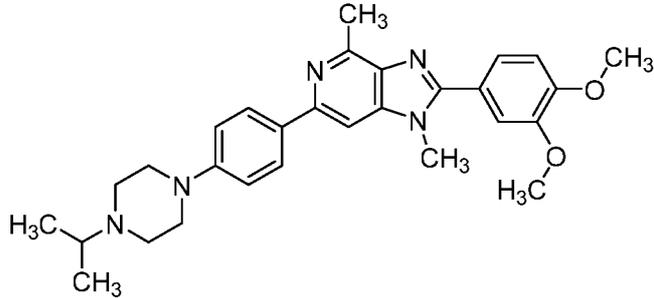
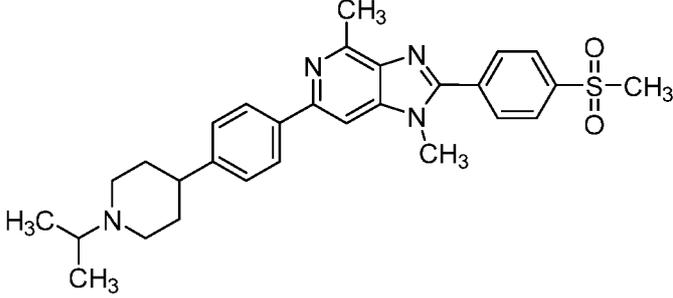
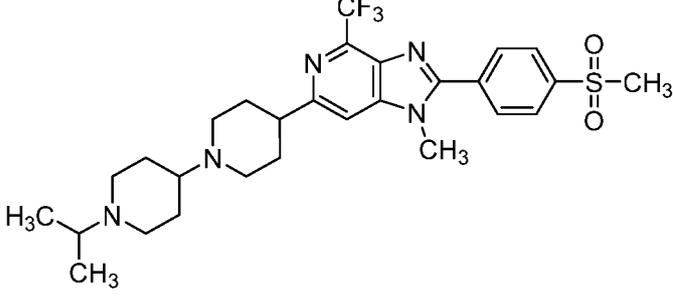
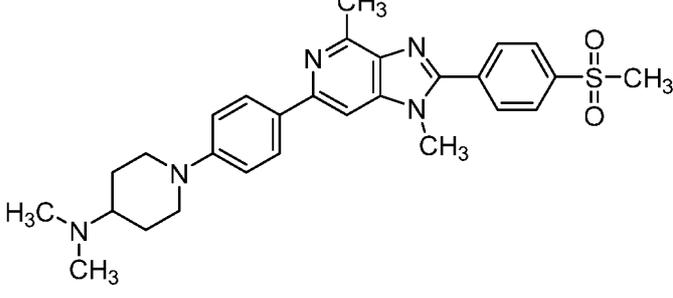
Промежуточное соединение 64А получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): наблюдаемая масса: 415,0; время удерживания 2,418 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,57 (s, 2H), 6,55 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,01-3,87 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

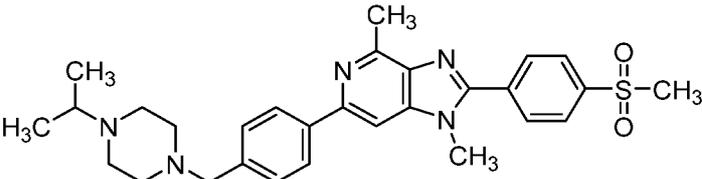
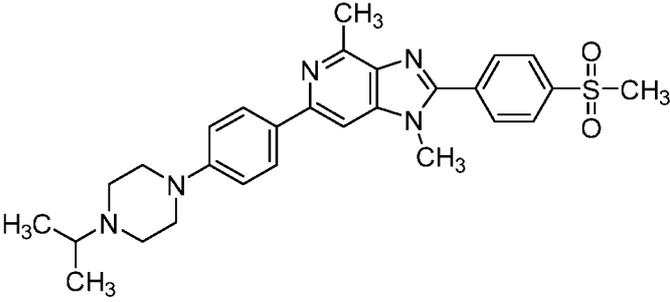
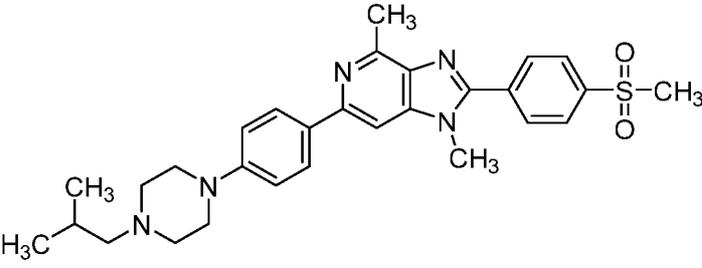
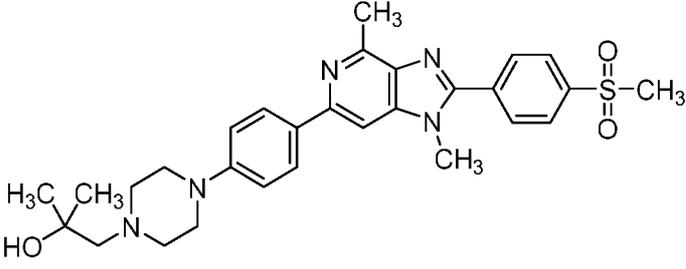
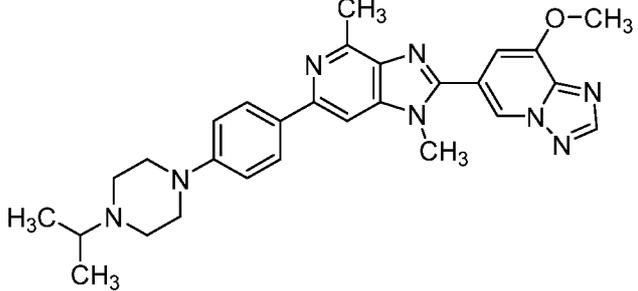
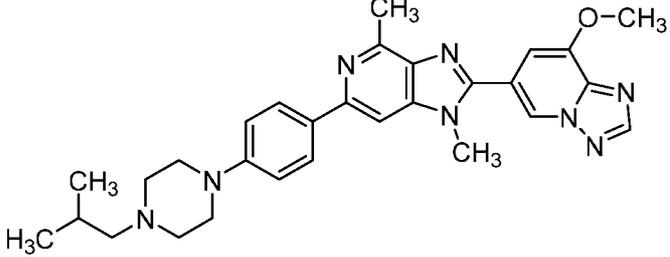
Стадия В. Получение Примера 64

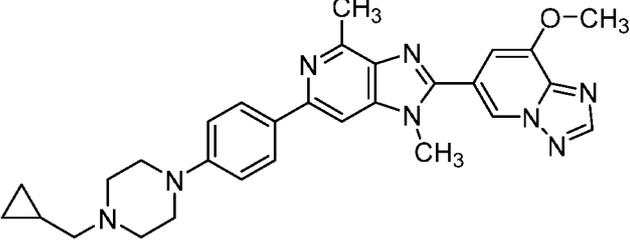
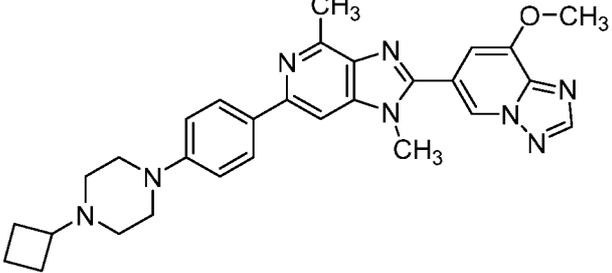
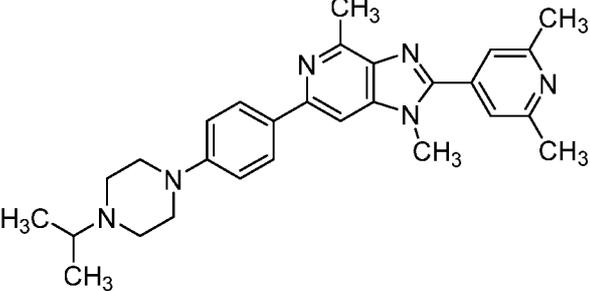
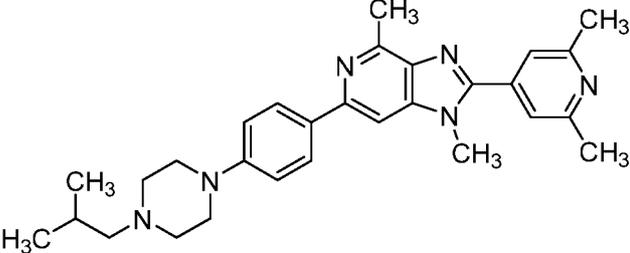
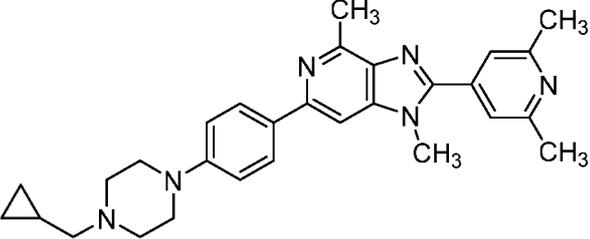
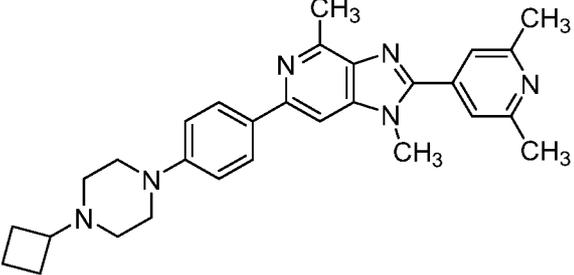
Пример 64 получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания 0,945 мин. (Метод 10): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 516,2; время

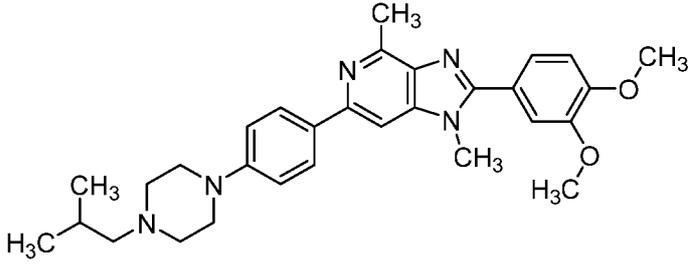
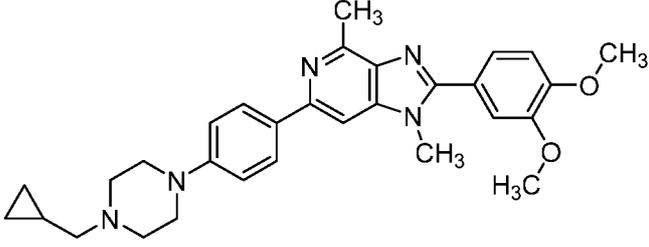
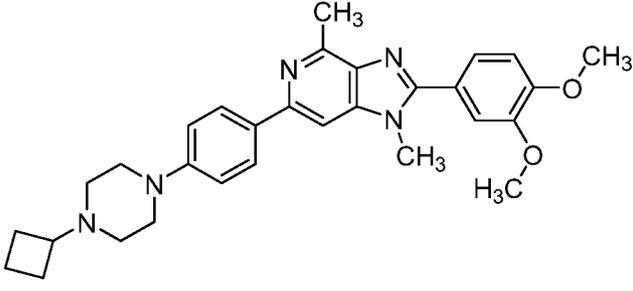
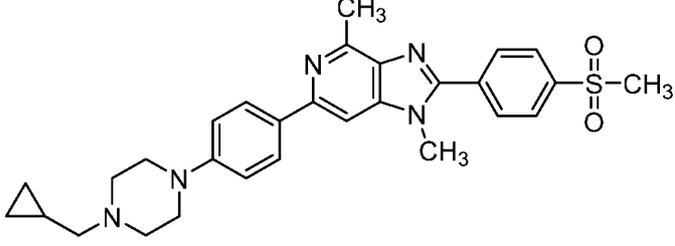
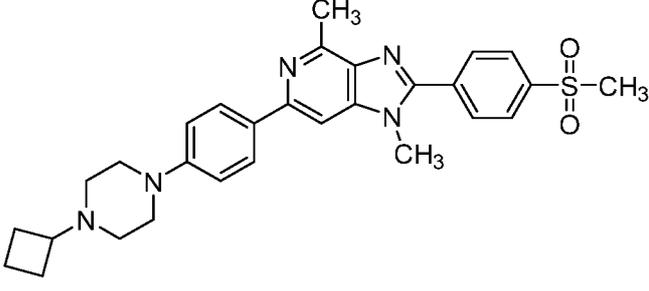
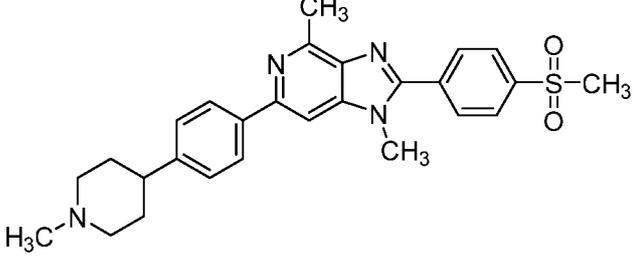
удерживания 1,211 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01-8,96 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 3H), 8,11-8,06 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,21-3,02 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 7H).

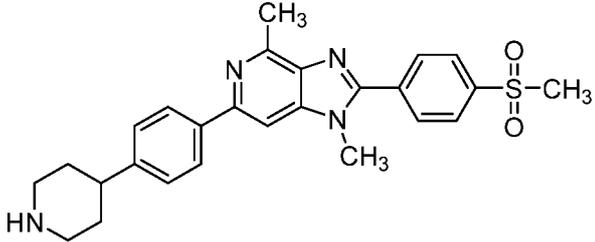
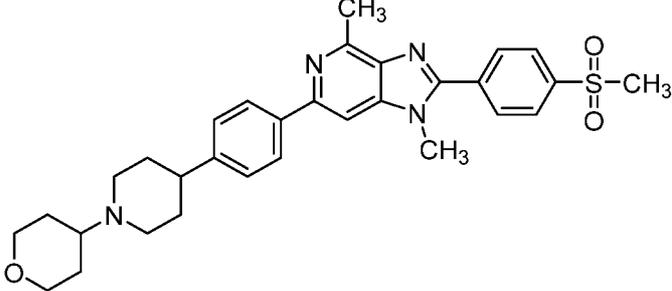
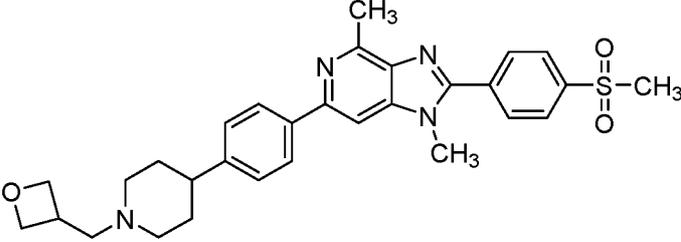
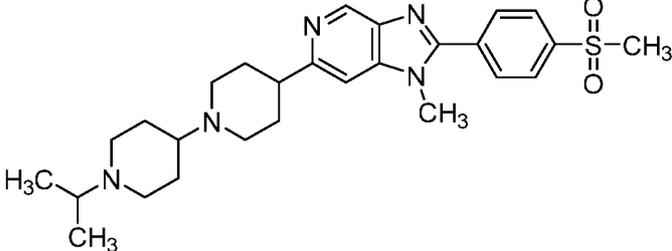
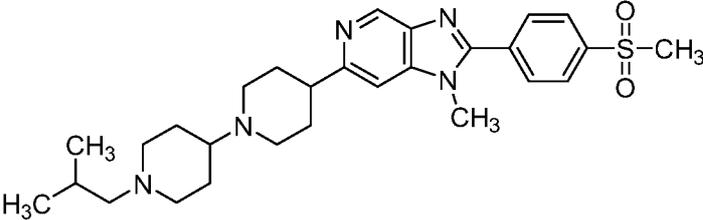
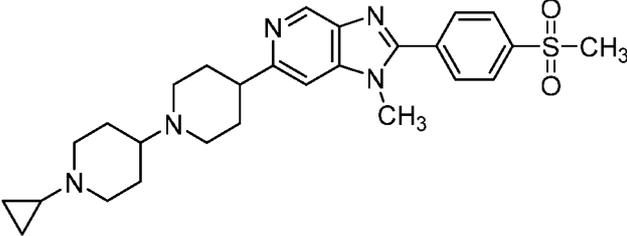
Следующие Примеры получали в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, применяя соответствующие исходные материалы, реагенты и условия.

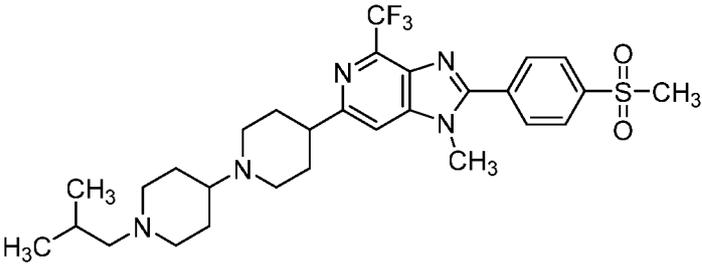
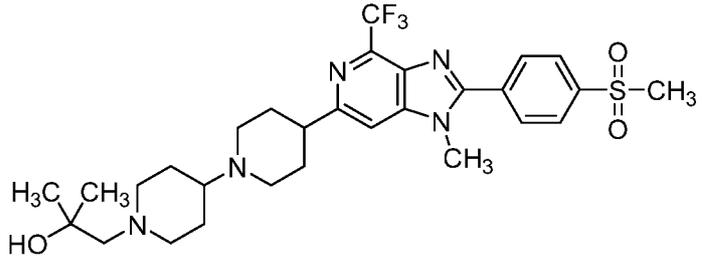
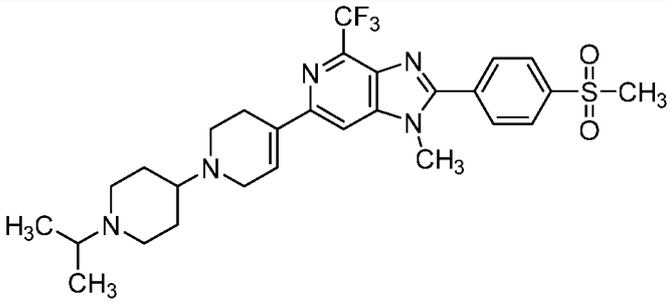
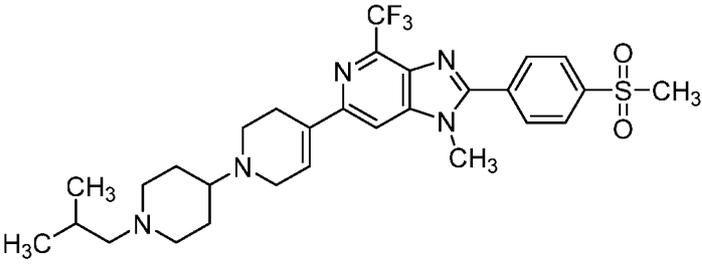
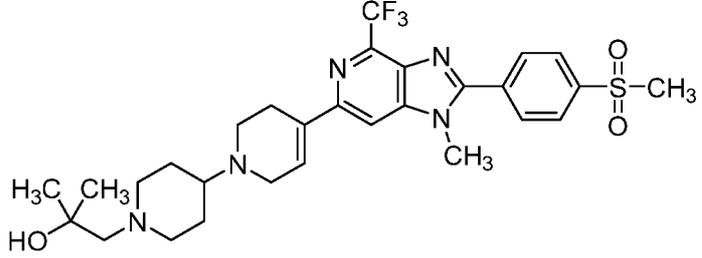
Пример No.	Структура
1	
2	
3	
4	

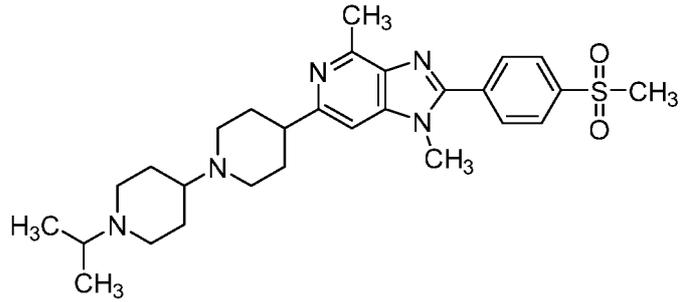
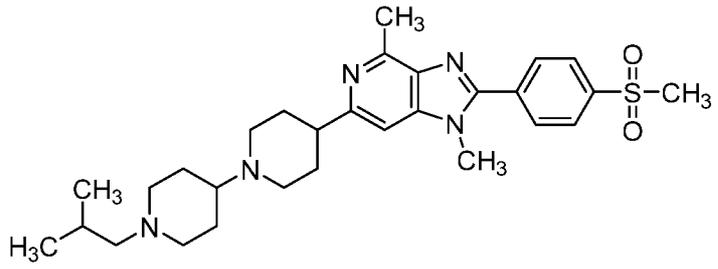
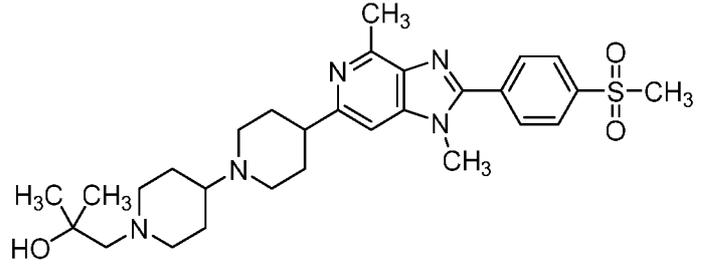
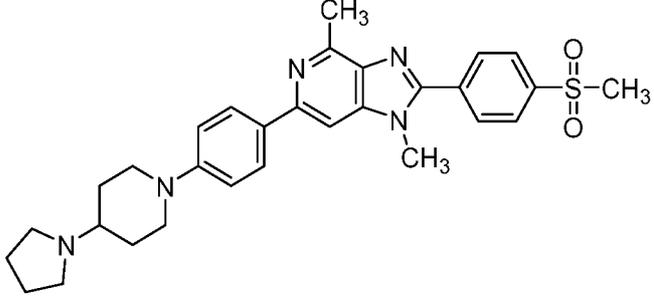
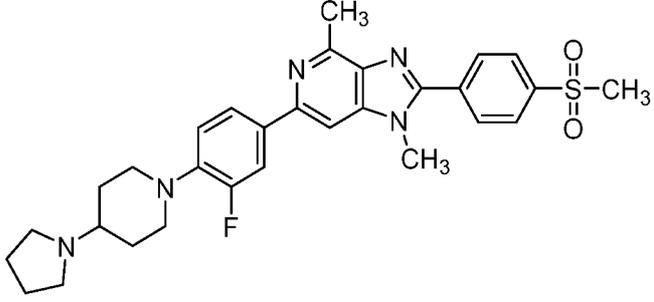
Пример №.	Структура
5	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)C(=O)S(=O)(=O)C</chem>
6	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)C(=O)S(=O)(=O)C</chem>
7	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)C(=O)S(=O)(=O)C</chem>
8	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)C(=O)S(=O)(=O)C</chem>
9	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)OC</chem>
10	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c3n5cnc45)OC</chem>

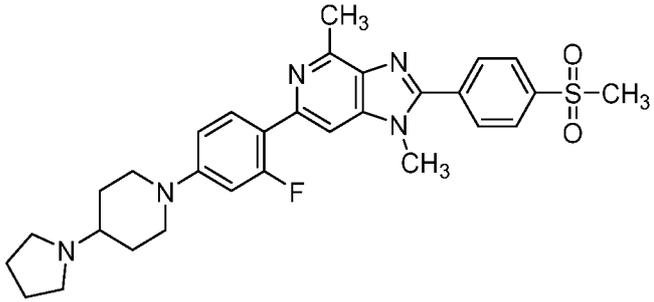
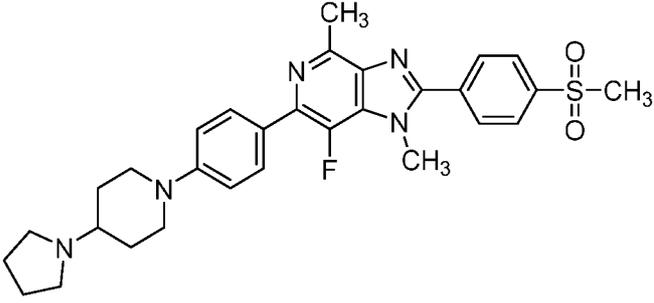
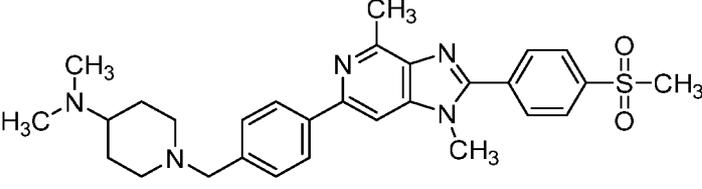
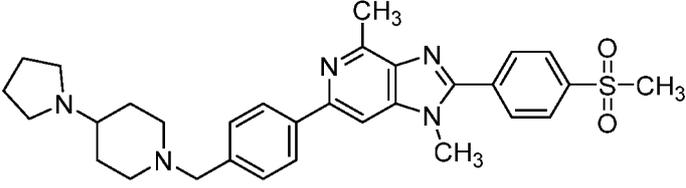
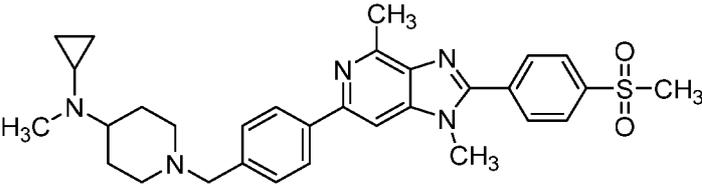
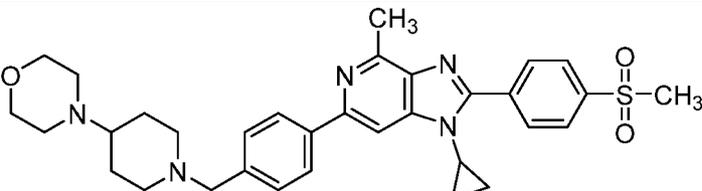
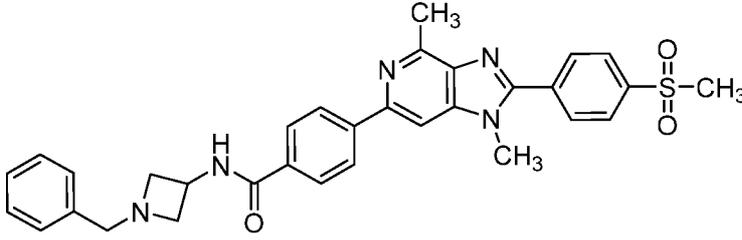
Пример No.	Структура
11	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2N1)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
12	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2N1)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
13	 <chem>CC(C)N1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem>
14	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem>
15	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2N1)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem>
16	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2N1)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem>

Пример No.	Структура
17	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(OC)=C(OC)C5</chem>
18	 <chem>CCN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(OC)=C(OC)C5</chem>
19	 <chem>C1CCN1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(OC)=C(OC)C5</chem>
20	 <chem>CCN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(S(=O)(=O)C)=C(C)C5</chem>
21	 <chem>C1CCN1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(S(=O)(=O)C)=C(C)C5</chem>
26	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN(C)C(=N4)C5=CC(S(=O)(=O)C)=C(C)C5</chem>

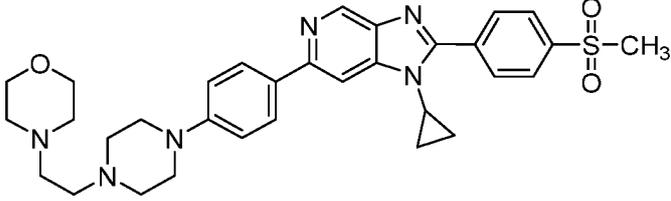
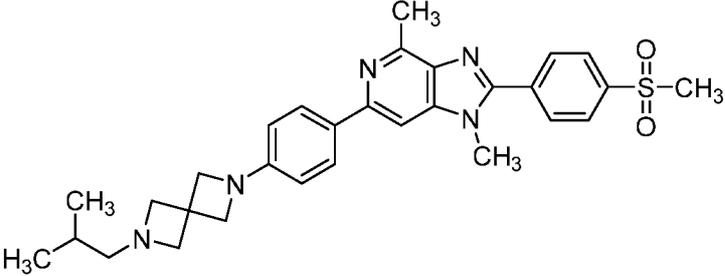
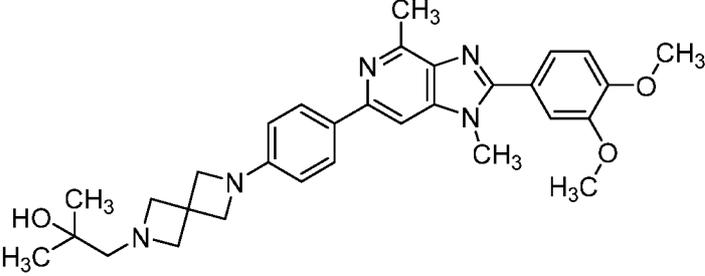
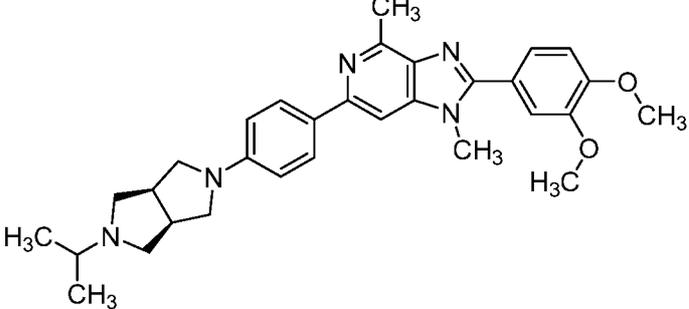
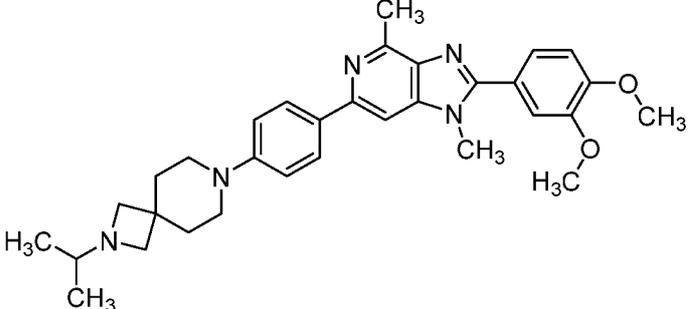
Пример No.	Структура
27	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCNCC4)C3S(=O)(=O)C</chem>
28	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCN(C4)C5CCOCC5)C3S(=O)(=O)C</chem>
29	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCN(C4)CC5OC5)C3S(=O)(=O)C</chem>
30	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCN(C4)C5CCN(C5)C6C(C)C)C3S(=O)(=O)C</chem>
31	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCN(C4)C5CCN(C5)CC6C(C)C)C3S(=O)(=O)C</chem>
32	 <chem>Cc1nc2nc(NC)nc2n1C3=CC=C(C4CCN(C4)C5CCN(C5)C6CC6)C3S(=O)(=O)C</chem>

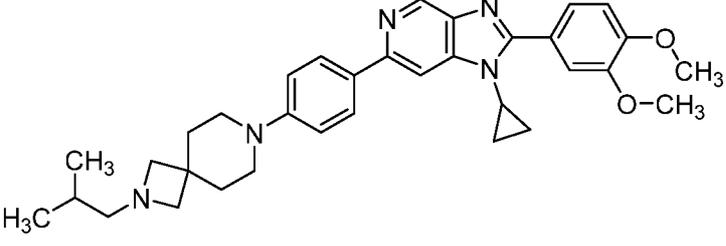
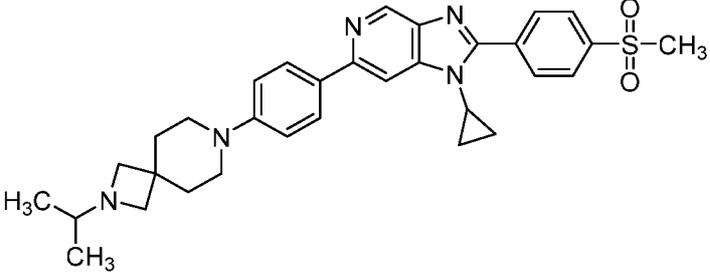
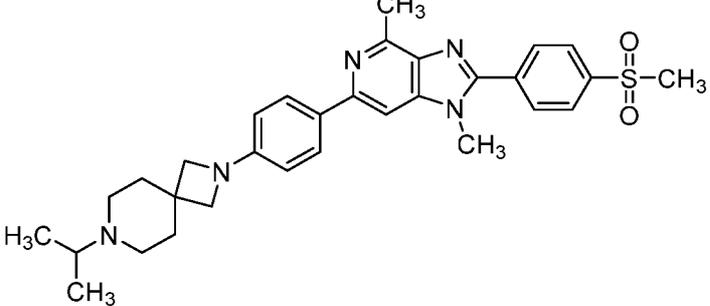
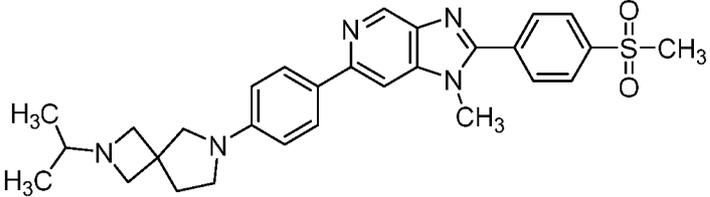
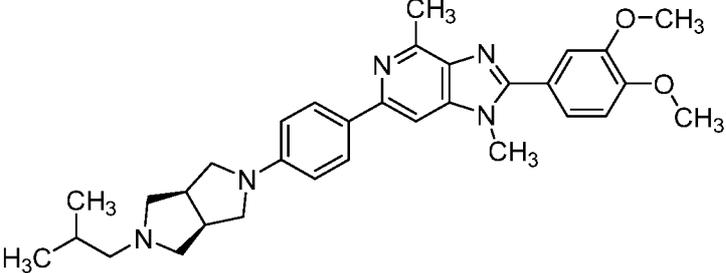
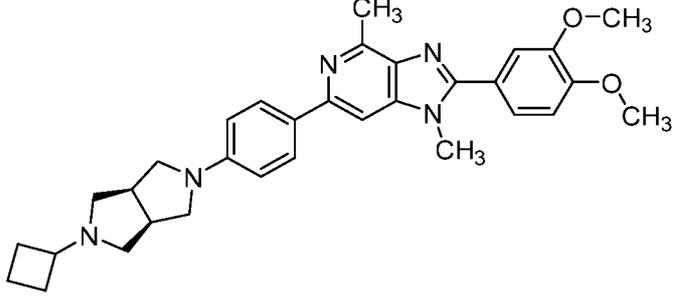
Пример No.	Структура
33	
34	
35	
36	
37	

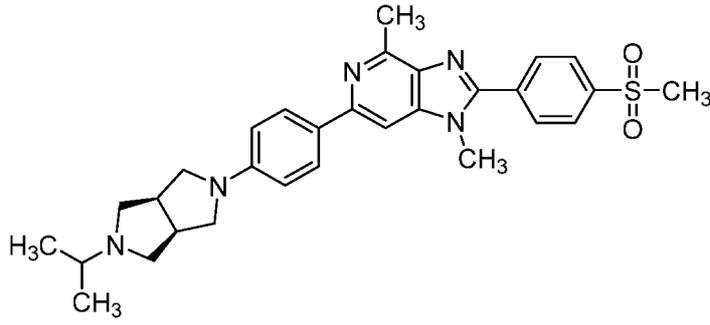
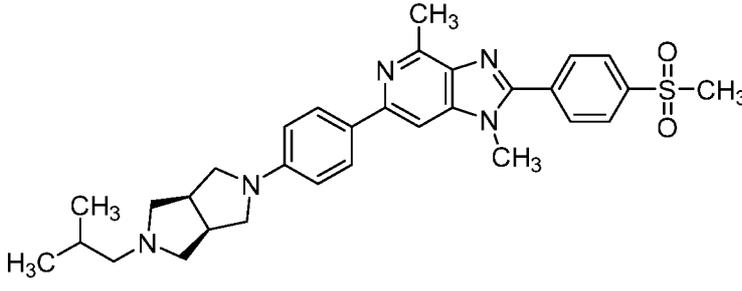
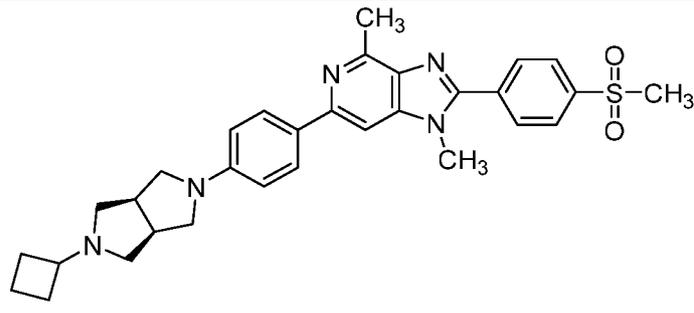
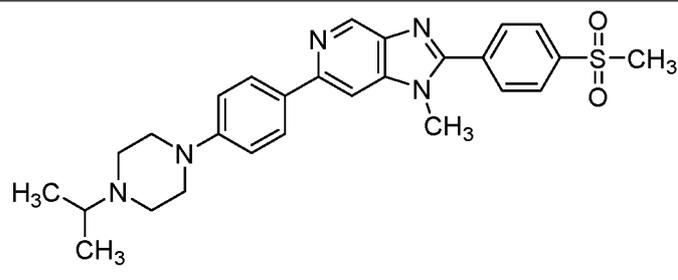
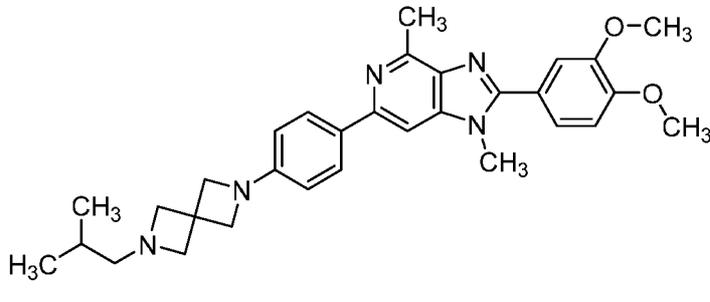
Пример No.	Структура
38	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)N2CCN(CC2)C3=CN(C)C(=O)N(C)C3=C4C=CC=C(C4)S(=O)(=O)C</chem>
39	 <chem>CC(C)CN1CCN(CC1)N2CCN(CC2)C3=CN(C)C(=O)N(C)C3=C4C=CC=C(C4)S(=O)(=O)C</chem>
40	 <chem>CC(C)(O)CN1CCN(CC1)N2CCN(CC2)C3=CN(C)C(=O)N(C)C3=C4C=CC=C(C4)S(=O)(=O)C</chem>
41	 <chem>C1CCN1N2CCN(CC2)C3=CN(C)C(=O)N(C)C3=C4C=CC=C(C4)S(=O)(=O)C</chem>
42	 <chem>C1CCN1N2CCN(CC2)C3=CN(C)C(=O)N(C)C3=C4C=CC(=C4)S(=O)(=O)C</chem>

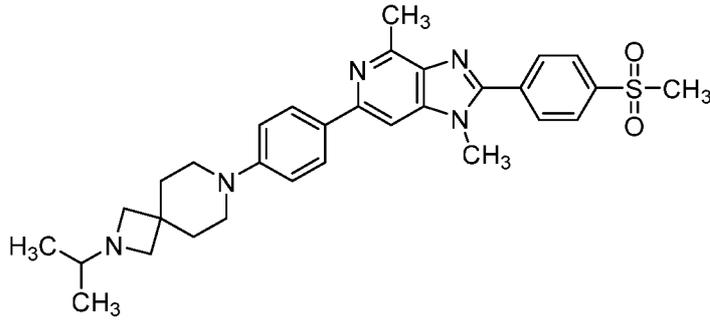
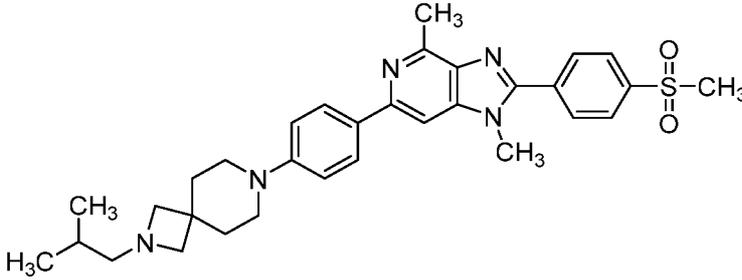
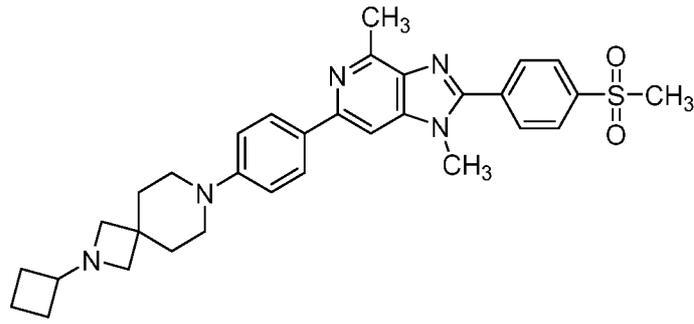
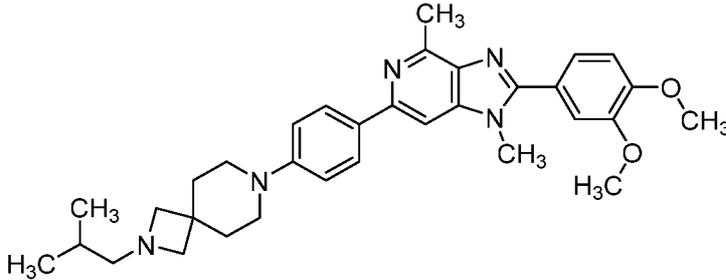
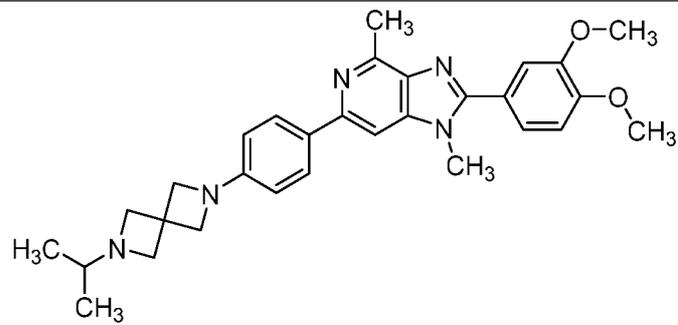
Пример No.	Структура
43	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)C5CCN5</chem>
44	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
45	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)N(C)C</chem>
46	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)C5CCN5</chem>
47	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)N(C)C5CC5</chem>
48	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)C5CCN(C5)CO</chem>
49	 <chem>CN1C=CC(=C(C1)N(C)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5</chem>

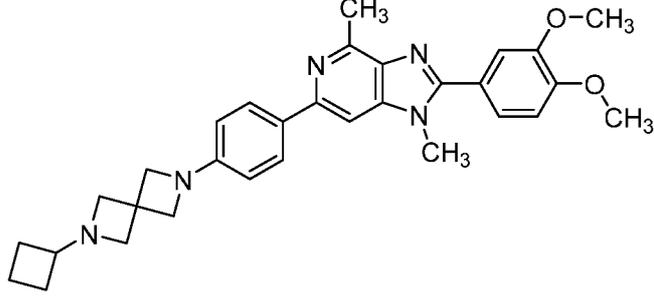
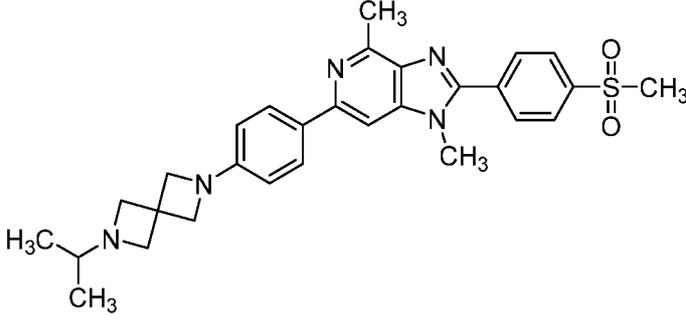
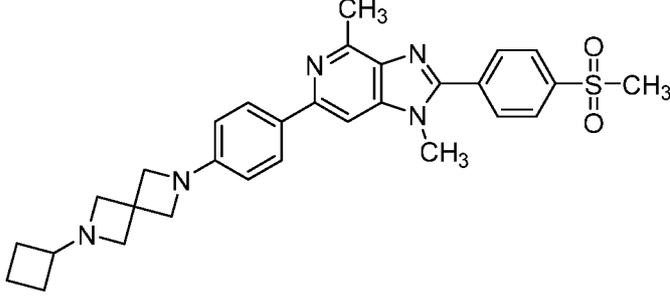
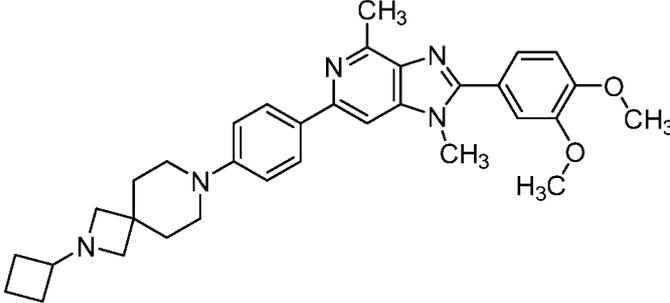
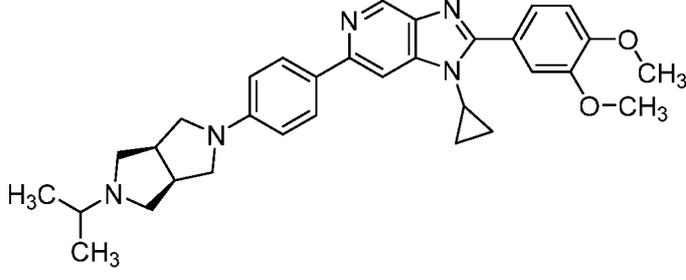
Пример No.	Структура
50	
51	
52	
53	
54	
55	

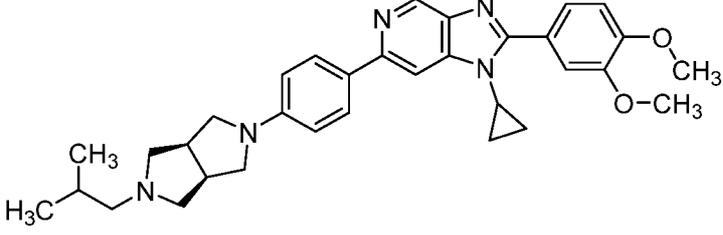
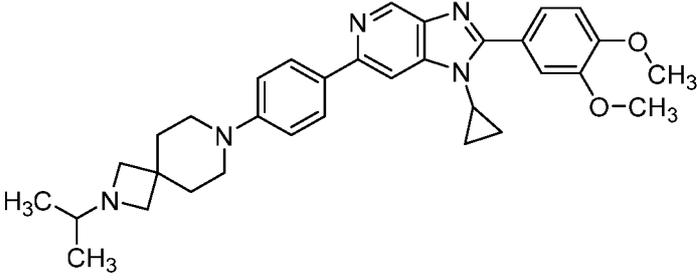
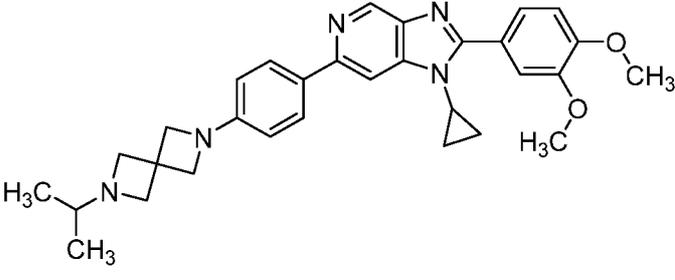
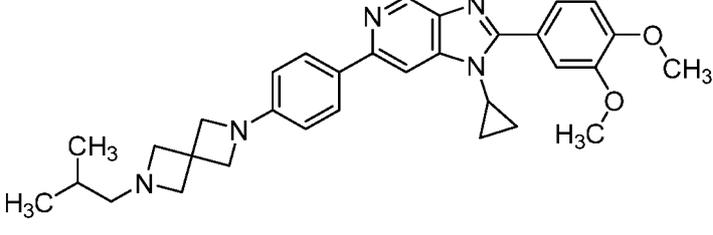
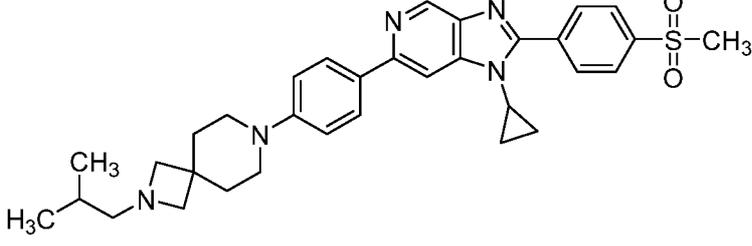
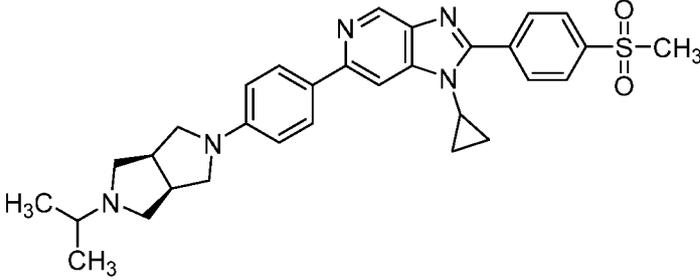
Пример No.	Структура
56	
57	
58	
59	
60	

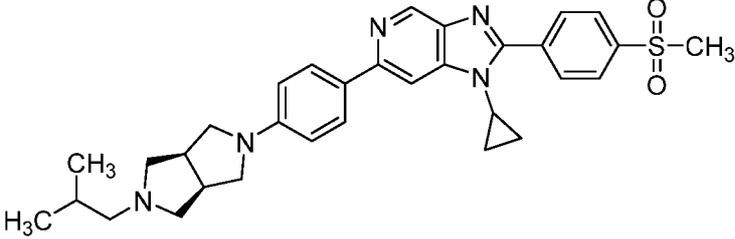
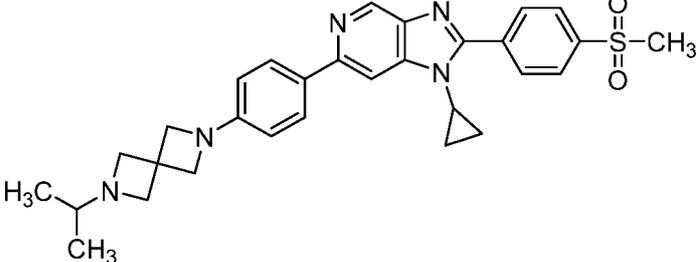
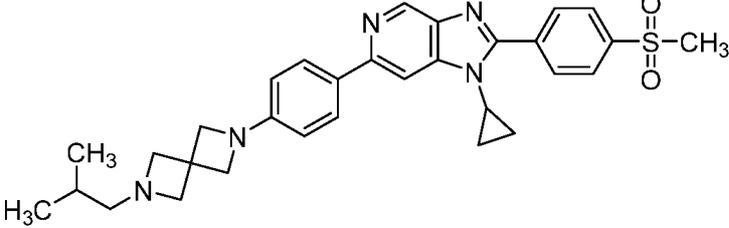
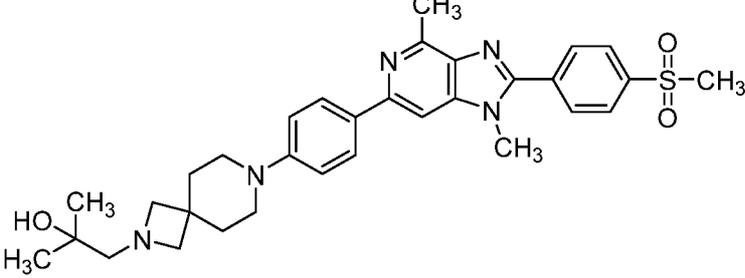
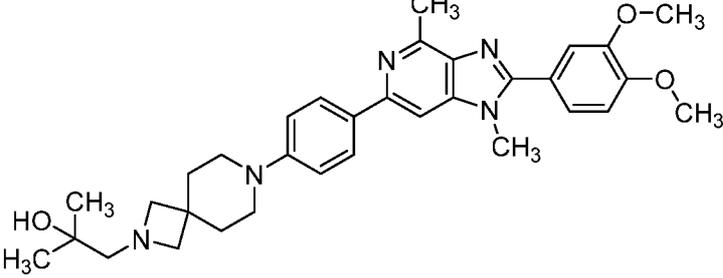
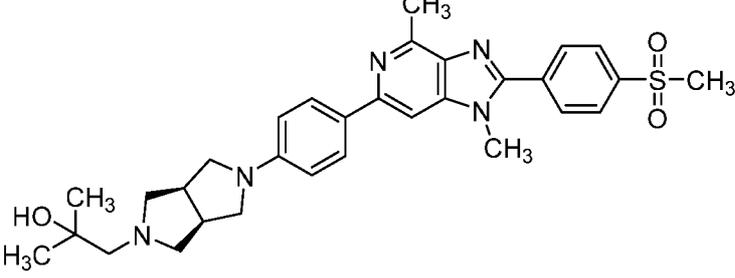
Пример No.	Структура
61	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=CC=C2N3C=NC4=CC=C(C=C34)C5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)OC</chem>
62	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=CC=C(C=C34)C5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)C</chem>
63	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC(C)=C3C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
64	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC(C)=C3C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
65	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC(C)=C3C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)OC</chem>
66	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC(C)=C3C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)OC</chem>

Пример No.	Структура
67	 <chem>CC(C)N1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4cnc5c4n(C)c5c6ccc(cc6)S(=O)(=O)C</chem>
68	 <chem>CC(C)CN1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4cnc5c4n(C)c5c6ccc(cc6)S(=O)(=O)C</chem>
69	 <chem>C1CCN1C2CCN2C3=CC=CC=C3c4cnc5c4n(C)c5c6ccc(cc6)S(=O)(=O)C</chem>
70	 <chem>CC(C)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3cnc4c3n(C)c4c5ccc(cc5)S(=O)(=O)C</chem>
71	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3cnc4c3n(C)c4c5ccc(OC)c(OC)c5</chem>

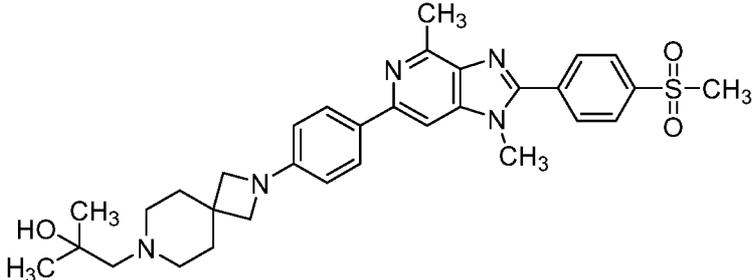
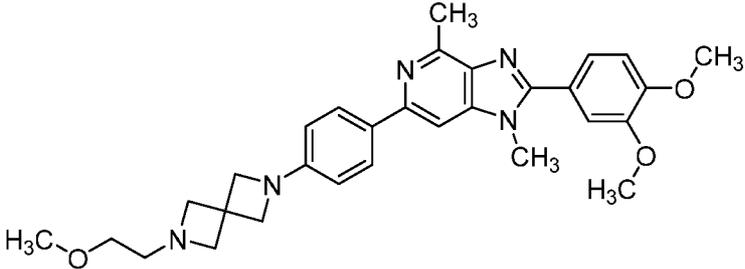
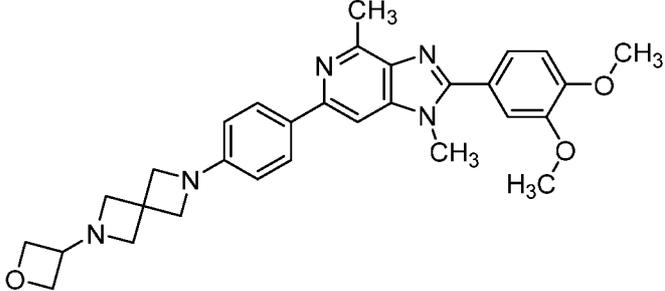
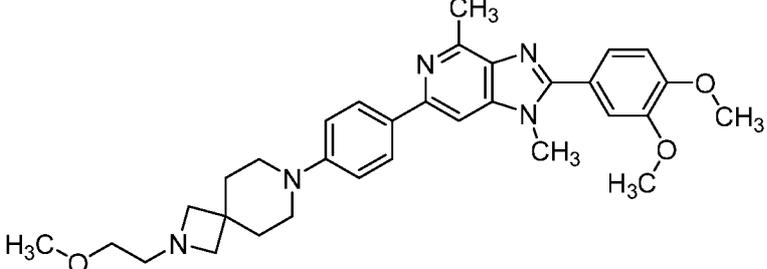
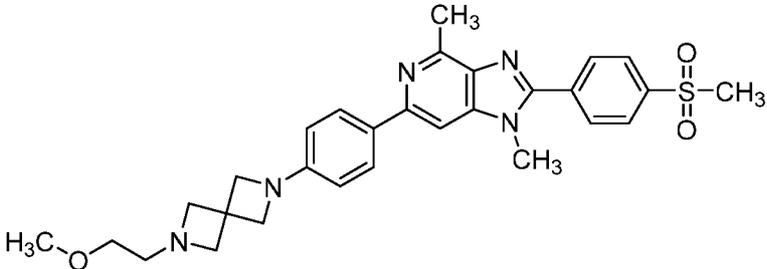
Пример No.	Структура
72	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N(C)C(=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C5CCN(C5)C(C)C)C6=CC=C(C=C6)S(=O)(=O)C</chem>
73	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N(C)C(=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C5CCN(C5)CC(C)C)C6=CC=C(C=C6)S(=O)(=O)C</chem>
74	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N(C)C(=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C5CCN(C5)C6CC(C6)C)C7=CC=C(C=C7)S(=O)(=O)C</chem>
75	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N(C)C(=C2c3ccc(OC)c(OC)c3)C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5)C6CCN(C6)CC(C)C</chem>
76	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N(C)C(=C2c3ccc(OC)c(OC)c3)C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5)C6CCN(C6)C(C)C</chem>

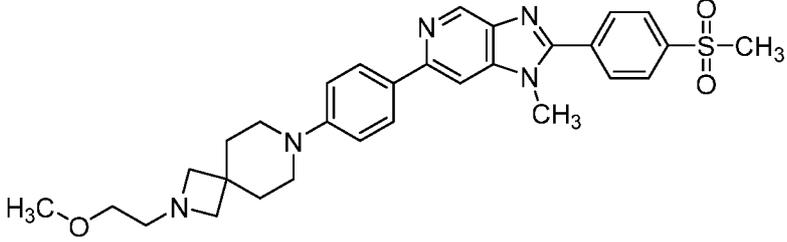
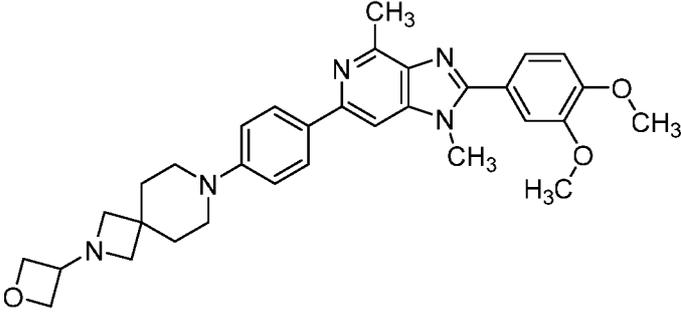
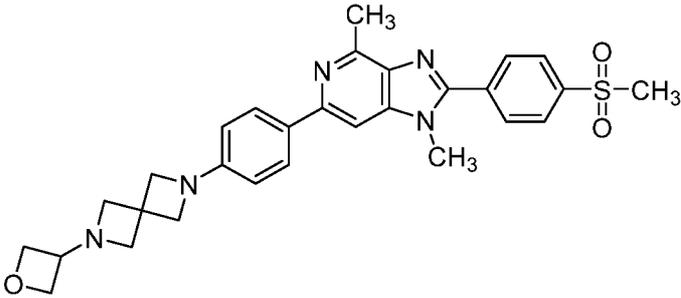
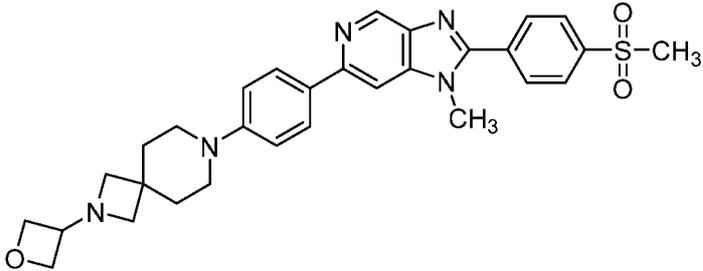
Пример No.	Структура
77	
78	
79	
80	
81	

Пример No.	Структура
82	 <chem>CC(C)CN1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(OC)c(OC)c7</chem>
83	 <chem>CC(C)N1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(OC)c(OC)c7</chem>
84	 <chem>CC(C)N1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(OC)c(OC)c7</chem>
85	 <chem>CC(C)CN1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(OC)c(OC)c7</chem>
86	 <chem>CC(C)CN1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(S(=O)(=O)C)cc7</chem>
87	 <chem>CC(C)N1CC2CCN1C2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CC6)c7ccc(S(=O)(=O)C)cc7</chem>

Пример No.	Структура
88	
89	
90	
91	
92	
93	

Пример No.	Структура
94	
95	
96	
97	
98	
99	

Пример No.	Структура
100	
101	
102	
103	
104	

Пример No.	Структура
105	
106	
107	
108	

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09-8,02 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 6H), 3,25-3,17 (m, 3H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 3H), 1,05-0,91 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): наблюдаемая масса: 486,1; время удерживания 1,51 мин. Аналитическая ЖХ/МС (Метод 3): наблюдаемая масса: 486,1; время удерживания 1,06 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,18 (m, 2H), 8,15 (s, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,34-2,20 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,16-0,91 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): наблюдаемая масса: 503,4; время удерживания 1,421 мин.
3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,19 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,16 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 6H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 564,2; время удерживания 1,027 мин.
4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21-7,99 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,68 (m, 5H), 2,30-2,15 (m, 7H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 504,15; время удерживания 0,775 мин.
5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,17-8,14 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 8H), 0,97 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 518,2; время удерживания 0,688 мин.
6	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25-8,05 (m, 6H), 8,00 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,21-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,60 (m, 5H), 1,03 (d, J = 6,4 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 504,3; время удерживания 1,075 мин.
7	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,04 (m, 6H), 8,01 (s, 1H), 7,02 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 4H), 2,11 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 518,3; время удерживания 0,86 мин.
8	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,83-2,80 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 534,3; время удерживания 0,66 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,12 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,28-3,13 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,76-2,57 (m, 4H), 1,16-0,97 (m, 6H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 95,2%; наблюдаемая масса: 497,2; время удерживания 1,17 мин. (Метод 3): чистота: 93,6%; наблюдаемая масса: 497,2; время удерживания 0,97 мин.
10	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d ₆) δ 9,11 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,90 (s, 4H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 6H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 511,1; время удерживания 1,84 мин. (Метод 3): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 511,1; время удерживания 0,98 мин.
11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,81 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,49-3,40 (m, 3H), 3,35-3,29 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,34-0,12 (m, 1H), -0,11--0,20 (m, 2H), -0,48--0,59 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 509,5; время удерживания 1,43 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 509,2; время удерживания 0,95 мин.
12	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,12 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 509,1; время удерживания 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 509; время удерживания 0,96 мин.
13	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,36-8,28 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,55 (s, 7H), 1,37-1,31 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 455,2; время удерживания 1,38 мин. (Метод 3): чистота: 95,1%; наблюдаемая масса: 455,1; время удерживания 0,89 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,51-2,48 (m, 5H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 96,5%; наблюдаемая масса: 469,2; время удерживания 2 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 469,1; время удерживания 0,9 мин.
15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,36-8,28 (m, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,26-3,05 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,51 (s, 5H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 94,7%; наблюдаемая масса: 467,4; время удерживания 1,58 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,5; время удерживания 0,88 мин.
16	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,07-3,97 (m, 3H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,48 (s, 5H), 2,29-2,13 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 2H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,5; время удерживания 1,71 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 467,2; время удерживания 0,94 мин.
17	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (br s, 1H), 7,99 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 (br d, J = 8,5 Гц, 3H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,89 (d, J = 2,3 Гц, 7H), 3,31-3,13 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 7H) (три протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 500,2; время удерживания 2,18 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 500,2; время удерживания 1,15 мин.
18	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 3,95-3,90 (m, 3H), 3,87 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,35-3,28 (m, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,28-2,21 (m, 2H), 0,97-0,81 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H), 0,17-0,07 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 498,1; время удерживания 1,71 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания 1,15 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
19	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,12-8,01 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,77 (s, 4H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания 1,78 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 498,1; время удерживания 1,08 мин.
20	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,56-2,47 (m, 4H), 2,40-2,38 (m, 4H), 2,23-2,11 (m, 2H), 0,87-0,71 (m, 1H), 0,46-0,32 (m, 2H), 0,07--0,05 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания 1,53 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516; время удерживания 1 мин.
21	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,34-3,33 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 4H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания 1,63 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 516; время удерживания 0,99 мин.
26	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,12 (m, 7H), 7,42-7,35 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,42-3,27 (m, 6H), 2,89-2,76 (m, 5H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,05-1,88 (m, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота 99%; наблюдаемая масса: 475,1; время удерживания 0,708 мин.
27	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,04 (m, 7H), 7,42-7,27 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 3H), 3,37-3,32 (m, 3H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 3H), 2,77-2,70 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота 95,7%; наблюдаемая масса: 461,1; время удерживания 0,659 мин.
28	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,01 (m, 7H), 7,42-7,31 (m, 2H), 4,13-3,84 (m, 5H), 3,35-3,33 (m, 4H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,36-1,39 (m, 10H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота 98,7%; наблюдаемая масса: 545,1; время удерживания 0,668 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
29	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 8,17-8,09 (m, 5H), 7,39-7,32 (m, 2H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,34 (s, 5H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 3H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота 99%; наблюдаемая масса: 531,1; время удерживания 0,723 мин.
30	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,22-8,09 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,88-2,63 (m, 4H), 2,34-2,16 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,4 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 496,3; время удерживания 0,550 мин.
31	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,22-8,09 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 3H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 9H), 1,57-1,39 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 510,3; время удерживания 0,581 мин.
32	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,87 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,08 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,95-1,88 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 3H), 0,50-0,42 (m, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,8%; наблюдаемая масса: 494,2; время удерживания 1,843 мин.
33	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,19 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,05-2,97 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 3H), 2,15-1,79 (m, 11H), 1,74-1,65 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,6 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 95,3%; наблюдаемая масса: 578,3; время удерживания 3,313 мин.
34	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,19 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,07 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,46-2,22 (m, 7H), 2,05-2,00 (m, 4H), 1,88 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,18 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 594,1; время удерживания 1,01 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
35	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,04 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,5%; наблюдаемая масса: 562,2; время удерживания 2,142 мин.
36	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,23-8,13 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,90-2,68 (m, 6H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,92-1,52 (m, 7H), 0,87 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 576,1; время удерживания 2,217 мин.
37	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 5H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 4H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,25 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 592,2; время удерживания 2,126 мин.
38	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,06 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 3H), 2,27-2,24 (m, 2H), 2,09 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,7%; наблюдаемая масса: 510,2; время удерживания 0,571 мин.
39	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,22-3,19 (m, 2H), 3,04 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 2H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,48-2,41 (m, 3H), 2,16-2,09 (m, 11H), 1,74-1,67 (m, 2H), 0,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 96,0%; наблюдаемая масса: 524,2; время удерживания 0,596 мин.
40	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22-8,07 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,35-2,18 (m, 5H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 540,2; время удерживания 0,608 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
41	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,21-8,00 (m, 7H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (d, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 5H), 2,57-2,47 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 1,199 мин.
42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,26-8,07 (m, 5H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,43 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,77-1,49 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 548,2; время удерживания 0,793 мин.
43	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23-8,11 (m, 4H), 7,96 (t, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,94-6,79 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,94-2,75 (m, 5H), 2,53-2,51 (m, 4H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,92 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,57-1,43 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 548,2; время удерживания 0,795 мин.
44	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 8,08-7,86 (m, 4H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 5H), 2,68 (s, 4H), 2,39-2,19 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 548,2; время удерживания 1,368 мин.
45	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22-8,13 (m, 7H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,88-2,82 (s, 5H), 2,16 (s, 6H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 98,2%; наблюдаемая масса: 518,4; время удерживания 0,47 мин.
46	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22-8,14 (m, 7H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,83-2,78 (s, 5H), 2,49-2,35 (m, 4H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 97,0%; наблюдаемая масса: 544,4; время удерживания 0,477 мин.
47	Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота: 89%; наблюдаемая масса: 544,3; время удерживания 0,638 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
48	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,21-8,10 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,87 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,74 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 2H) (три протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 97,0%; наблюдаемая масса: 586,3; время удерживания 0,611 мин.
49	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,87 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,37-8,28 (m, 3H), 8,22 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,39-7,22 (m, 5H), 4,61-4,45 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,85 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 9): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 566,3; время удерживания 1,367 мин.
50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 4H), 8,15 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,28 – 3,11 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 8): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 582,3; время удерживания 0,481 мин.
51	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,17 (m, 2H), 8,17-8,11 (m, 5H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34-7,00 (m, 4H), 4,50-4,20 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,33-3,25 (m, 4H), 3,11-2,90 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 4H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,86-1,60 (m, 1H), 1,39-1,11 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 9): чистота: 99,1%; наблюдаемая масса: 608,25; время удерживания 0,908 мин.
52	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,03 (dd, J = 13,2, 8,7 Гц, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,40-3,31 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,62-2,44 (m, 8H), 1,89-1,79 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота: 97,3%; наблюдаемая масса: 589,3; время удерживания 0,699 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
53	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 8,16-8,10 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 4H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,82 (s, 5H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,23-1,89 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,57-1,32 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 574,3; время удерживания 0,621 мин.
54	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,31-8,04 (m, 7H), 7,53-7,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,70-3,44 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,49-2,36 (m, 3H), 2,25-2,06 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 2H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 4): чистота: 97,8%; наблюдаемая масса: 560,3; время удерживания 0,697 мин.
55	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,03-8,98 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,10-8,05 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 3H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 6H), 2,50-2,36 (m, 8H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 601,5; время удерживания 1,55 мин. (Метод 3): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 601,6; время удерживания 1,28 мин.
56	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,16-8,07 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 7,12 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,72 (br s, 3H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,13-3,01 (m, 4H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 4H), 2,55 (s, 4H), 1,27-1,10 (m, 2H), 0,84-0,67 (m, 2H) (три протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 587,5; время удерживания 1,47 мин. (Метод 3): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 587,1; время удерживания 1,07 мин.
57	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,99-3,95 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 7H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота 99%; наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 1,009 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 1,318 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
58	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,92 (d, J = 9,8 Гц, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,49-3,36 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,05 (s, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 1,028 мин. (Метод 10): чистота: 97%; наблюдаемая масса: 528,1; время удерживания 1,294 мин.
59	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,77-6,65 (m, 2H), 3,93-3,90 (m, 3H), 3,89-3,85 (m, 6H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,74-2,62 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 6H) (три протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 512,4; время удерживания 1,086 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 512,4; время удерживания 1,375 мин.
60	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,38-3,30 (m, 3H), 3,22-3,15 (m, 4H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания 1,049 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания 1,391 мин.
61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,85 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 3H), 0,83 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,71-0,68 (m, 1H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 552,1; время удерживания 1,72 мин. (Метод 3): чистота: 95%; наблюдаемая масса: 552,3; время удерживания 1,34 мин.
62	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,1 Гц, 6H), 0,77-0,69 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 1,4 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 556,1; время удерживания 1,01 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
63	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,17 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,34-3,33 (m, 4H), 2,81-2,77 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,12-0,90 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 0,980 мин. (Метод 10): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 544,1; время удерживания 1,239 мин.
64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,01-8,96 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 3H), 8,11-8,06 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,21-3,02 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 516,1; время удерживания 0,945 мин. (Метод 10): чистота: 99,9%; наблюдаемая масса: 516,2; время удерживания 1,211 мин.
65	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (br d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 5H), 1,84-1,61 (m, 1H), 0,88 (br d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 7H) (четыре протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 91,9%; наблюдаемая масса: 526,2; время удерживания 1,83 мин. (Метод 3): чистота: 93,2%; наблюдаемая масса: 526,1; время удерживания 1,23 мин.
66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,77 (s, 4H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 7H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,02-1,82 (m, 5H), 1,74-1,60 (m, 2H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 92,9%; наблюдаемая масса: 524,1; время удерживания 1,63 мин. (Метод 3): чистота: 94,7%; наблюдаемая масса: 524,1; время удерживания 1,2 мин.
67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,08 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 3H), 3,32-3,12 (m, 7H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 4H), 1,21-0,93 (m, 6H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 96%; наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 0,928 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 1,289.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
68	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 8,17-8,04 (m, 4H), 8,01-7,95 (m, 1H), 6,89-6,69 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,33 (s, 7H), 3,25-3,03 (m, 5H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,04-0,80 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,1; время удерживания 1,017 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 1,542 мин.
69	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,17 (m, 2H), 8,16-8,05 (m, 4H), 8,00-7,95 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,53-3,42 (m, 3H), 3,35-3,32 (m, 9H), 2,79 (s, 4H), 2,32-2,10 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,84-1,59 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 1H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 542,1; время удерживания 0,989 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 542,2; время удерживания 1,415 мин.
70	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,07-9,03 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,18-8,12 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,21-2,95 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,52-2,49 (m, 4H), 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 8H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,5%; наблюдаемая масса: 490,1; время удерживания 1,34 мин. (Метод 3): чистота: 96,6%; наблюдаемая масса: 490,1; время удерживания 1,06 мин.
71	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06-8,00 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,55-6,47 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 7H), 3,87 (s, 6H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 512,4; время удерживания 1,114 мин. (Метод 10): чистота: 95,7%; наблюдаемая масса: 512,3; время удерживания 1,457 мин.
72	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,25-3,16 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,00-0,84 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 0,966 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 1,266 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 8,10-8,03 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 5H), 3,01-2,89 (m, 4H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 5H), 0,89-0,82 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 558,2; время удерживания 1,030 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 558,4; время удерживания 1,387 мин.
74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 5H), 3,14-2,98 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 6H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,29-1,21 (m, 1H), 1,08 (s, 1H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 0,992 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 1,335 мин.
75	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,41-3,24 (m, 5H), 3,13 (br s, 5H), 3,11-2,89 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 3H), 2,40-2,15 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 6H) (один протон перекрыт). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 540,3; время удерживания 1,114 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 540,3; время удерживания 1,508 мин.
76	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07-8,00 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,93-3,90 (m, 7H), 3,89-3,85 (m, 7H), 3,29-3,23 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 3H), 0,89-0,83 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания 1,044 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 498,2; время удерживания 1,351 мин.
77	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,31-3,26 (m, 4H), 3,19-3,00 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,81-1,56 (m, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 510,1; время удерживания 1,099 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 510,4; время удерживания 1,441 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
78	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,09 (m, 4H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 1H), 6,54-6,46 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,25-3,23 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 97,4%; наблюдаемая масса: 516,3; время удерживания 1,36 мин. (Метод 3): чистота: 98,9%; наблюдаемая масса: 517,1; время удерживания 1,06 мин.
79	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,05 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 4H), 3,31-3,23 (m, 6H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,79-1,52 (m, 5H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 0,965 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 1,330 мин.
80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09-8,02 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 5H), 3,13-2,86 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 6H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Гц, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 538,3; время удерживания 1,130 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 538,3; время удерживания 1,519 мин.
81	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 3,87 (d, J = 1,4 Гц, 8H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 7H), 0,77-0,67 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 524,2; время удерживания 1,101 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 524,5; время удерживания 1,387 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
82	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93-8,89 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 9H), 3,60-3,44 (m, 3H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 3H), 0,92-0,82 (m, 6H), 0,75-0,70 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 538,2; время удерживания 1,158 мин. (Метод 10): чистота: 97,2%; наблюдаемая масса: 538,2; время удерживания 1,528 мин.
83	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92-8,89 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 3,86 (d, J = 1,4 Гц, 6H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 4H), 1,24-1,17 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 0,74-0,67 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 538,5; время удерживания 1,62 мин. (Метод 3): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 538,5; время удерживания 1,28 мин.
84	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,11-9,01 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 5H), 3,95-3,85 (m, 9H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 6H), 0,81-0,72 (m, 2H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 95,7%; наблюдаемая масса: 510,2; время удерживания 1,69 мин. (Метод 3): чистота: 99,4%; наблюдаемая масса: 510,2; время удерживания 1,31 мин.
85	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02-8,94 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,69 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,73 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,64-0,56 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 99,3%; наблюдаемая масса: 524; время удерживания 1,33 мин. (Метод 3): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 524,8; время удерживания 1,75 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
86	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,03-8,98 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,24-3,17 (m, 3H), 3,01-2,95 (m, 4H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 6H), 0,75-0,70 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 570,3; время удерживания 1,54 мин. (Метод 3): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 570,1; время удерживания 1,13 мин.
87	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,38-8,31 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,09-8,05 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 3H), 3,35 (s, 5H), 3,11-2,87 (m, 4H), 1,29-1,02 (m, 10H), 0,78-0,71 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,1%; наблюдаемая масса: 542,2; время удерживания 1,002 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 542,1; время удерживания 1,257 мин.
88	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04-8,96 (m, 1H), 8,39-8,31 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 2H), 8,00-7,97 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,36-3,35 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 3H), 0,87 (br d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 7H), 0,78-0,72 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 1,058 мин. (Метод 10): чистота: 96,1%; наблюдаемая масса: 556,2; время удерживания 1,446 мин.
89	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 2H), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 6,58-6,49 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,37-3,34 (m, 5H), 1,26-1,17 (m, 3H), 0,92-0,83 (m, 7H), 0,77-0,71 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 97,1%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 0,985 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 528,2; время удерживания 1,234 мин.
90	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,37-8,26 (m, 2H), 8,17-8,09 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 6H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,28-2,09 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 3H), 0,85 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 7H), 0,77-0,70 (m, 2H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 542,2; время удерживания 1,038 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 542,1; время удерживания 1,353 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
91	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 3H), 3,33 (s, 5H), 3,24-3,16 (m, 5H), 3,15-2,99 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,12-1,02 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 574,3; время удерживания 0,913 мин. (Метод 10): чистота: 94,8%; наблюдаемая масса: 574,4; время удерживания 1,224 мин.
92	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,07-8,03 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 7H), 3,24-3,16 (m, 5H), 3,14-3,01 (m, 3H), 2,79-2,76 (m, 3H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 7H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 96,3%; наблюдаемая масса: 556,5; время удерживания 1,055 мин. (Метод 10): чистота: 94,2%; наблюдаемая масса: 556,3; время удерживания 1,349 мин.
93	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 3H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,09 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 560,4; время удерживания 0,929 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 560,4; время удерживания 1,163 мин.
94	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,10-8,01 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,22-7,11 (m, 1H), 6,81-6,63 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 3H), 3,87 (d, J = 1,0 Гц, 6H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (br s, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,09 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 95,9%; наблюдаемая масса: 542,4; время удерживания 1,037 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 542,4; время удерживания 1,392 мин.
95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04-8,98 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 3H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 3H), 3,27-3,19 (m, 5H), 3,06-2,85 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,03-0,80 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,6%; наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 0,903 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 530,2; время удерживания 1,200 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
96	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,06-8,98 (m, 1H), 8,23-8,17 (m, 3H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 3H), 3,24-3,19 (m, 5H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,61-1,45 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 6H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,3; время удерживания 0,990 мин. (Метод 10): наблюдаемая масса: 544,3; время удерживания 1,310 мин.
97	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,95-3,92 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 4H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,05 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 546,1; время удерживания 0,943 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 546,1; время удерживания 1,172 мин.
98	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,96-7,94 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,62-3,60 (m, 4H), 2,80-2,76 (m, 4H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 4H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 5H), 0,89-0,86 (m, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 558,1; время удерживания 1,028 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 558,1; время удерживания 1,443 мин.
99	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02-8,97 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 3H), 8,10-8,06 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 4H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8 Гц, 8H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 97,7%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 1,000 мин. (Метод 10): чистота: 91%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 1,322 мин.
100	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,11 (m, 4H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,28 (s, 6H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 2): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 574,3; время удерживания 1,38 мин. (Метод 3): чистота: 97,6%; наблюдаемая масса: 574,1; время удерживания 0,94 мин.

Пример №.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
101	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06-8,00 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,54-6,47 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,39-3,33 (m, 6H), 3,24-3,22 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 514,2; время удерживания 1,050 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 514,3; время удерживания 1,372 мин.
102	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,41-3,38 (m, 3H), 2,78-2,75 (m, 3H), 1,06-1,03 (m, 1H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 94,9%; наблюдаемая масса: 512,3; время удерживания 1,023 мин. (Метод 10): чистота: 92,5%; наблюдаемая масса: 512,2; время удерживания 1,378 мин.
103	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08-8,03 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 7H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 6H), 3,24-3,17 (m, 5H), 2,80-2,75 (m, 3H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 1H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 95,7%; наблюдаемая масса: 542,2; время удерживания 1,087 мин. (Метод 10): чистота: 91,2%; наблюдаемая масса: 542,2; время удерживания 1,312 мин.
104	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,17 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 6,56-6,49 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 7H), 3,37-3,32 (m, 7H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 3H), 2,81-2,77 (m, 3H) (два протона перекрыты). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 532,1; время удерживания 0,973 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 532,2; время удерживания 1,180 мин.
105	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04-9,00 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 3H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 3H), 3,37-3,34 (m, 7H), 3,26-3,19 (m, 10H), 1,86-1,76 (m, 5H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 546,2; время удерживания 0,976 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 546,1; время удерживания 1,139 мин.

Пример No.	¹ H ЯМР, Аналитическая ЖХ/МС
106	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08-8,03 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 98,4%; наблюдаемая масса: 540,2; время удерживания 1,043 мин. (Метод 10): чистота: 94,1%; наблюдаемая масса: 540,1; время удерживания 1,455 мин.
107	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,42-3,38 (m, 3H), 3,33 (s, 6H), 2,79 (s, 3H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 0,950 мин. (Метод 10): чистота: 88,6%; наблюдаемая масса: 530,1; время удерживания 1,262 мин.
108	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,03-9,00 (m, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,15 (s, 2H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 5H), 3,08-3,04 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 4H). Аналитическая ЖХ/МС (Метод 1): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,2; время удерживания 0,947 мин. (Метод 10): чистота: 99%; наблюдаемая масса: 544,1; время удерживания 1,250 мин.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакологические свойства соединений по данному изобретению могут быть подтверждены рядом биологических исследований. Приведенные ниже иллюстративные биологические исследования были проведены с соединениями по настоящему изобретению.

Репортерные анализы ингибирования TLR7/8/9

Клетки НЕК-Blue™ (InvivoGen), сверхэкспрессирующие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9 человека, применяли для скрининга ингибиторов этих рецепторов, применяя индуцибельный ген-репортер SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток/луночку), которые предварительно (с помощью ЕСНО) распределены с тестируемыми соединениями в DMSO для получения целевого дозозависимого диапазона концентраций 0,85 нМ - 50 мМ.

После 60-минутной предварительной обработки соединением при температуре 37°C в инкубаторе, клетки затем стимулировали лигандом TLR7 (гардиквимод в конечной концентрации 2,5 мМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 14,25 мМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 200 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продуцирование SEAP. После инкубации в течение 22 часов при 37°C, 5% CO₂, определяли уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (InvivoGen), культуральной среды для клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP, в соответствии со спецификациями производителя. Процент ингибирования определяли как % уменьшения сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных одним агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Пример No.	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
1	220	1000	7400
2	300	12000	36000
3	110	3100	>50000
4	120	1300	9200
5	790	7200	22000
6	800	3100	3000
7	240	7000	>50000
8	890	6400	13000
9	220	470	9100
10	1700	9600	>50000
11	420	1100	>50000
12	630	1500	>50000
13	410	1900	>50000
14	380	4500	4600
15	460	1100	18000
16	910	2100	>50000
17	460	4400	12000
18	140	1500	18000
19	820	850	>50000
20	360	2900	12000

Пример No.	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
21	450	3000	3300
26	230	6100	41000
27	1100	20000	46000
28	310	11000	>25000
29	1100	13000	>50000
30	1400	>25000	>25000
31	240	4800	>25000
32	130	n.d.	n.d.
33	590	1400	>50000
34	130	3500	>50000
35	160	3300	>50000
36	330	4100	>50000
37	1100	13000	>50000
38	130	7700	>50000
39	36	920	>50000
40	120	9100	>50000
41	110	5800	>50000
42	440	2400	>50000
43	290	3900	2300
44	2500	7800	>50000
45	72	1000	4900
46	58	1000	5500
47	230	1700	5500
48	270	3800	1700
49	810	5500	n.d.
50	530	1100	>50000
51	2300	6600	n.d.
52	28	1700	2600
53	74	3100	7600
54	240	>50000	9500
55	99	2400	640

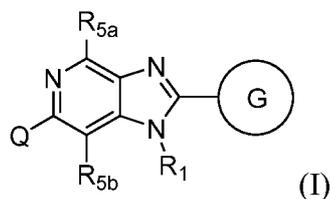
Пример No.	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
56	880	>50000	46000
57	150	4000	4800
58	89	1300	>50000
59	24	1700	21000
60	140	2300	37000
61	160	12000	12000
62	250	5100	1200
63	170	1400	5300
64	220	2800	790
65	59	5400	>50000
66	29	2300	20000
67	41	1900	1800
68	32	2000	3100
69	37	2800	5400
70	230	5300	440
71	130	1000	17000
72	160	650	6000
73	110	890	3900
74	38	1100	3700
75	97	890	28000
76	23	1800	3600
77	13	870	6900
78	130	7800	6300
79	130	1100	3700
80	61	590	15000
81	120	3000	3300
82	220	3800	4200
83	340	1800	12000
84	180	4400	2200
85	170	3200	2500
86	270	6700	3000

Пример №.	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)
87	290	1500	2000
88	330	3400	1100
89	420	1900	4500
90	440	5800	2900
91	170	5500	6800
92	1000	1500	>50000
93	79	810	2000
94	250	2600	44000
95	350	2100	890
96	240	3000	990
97	78	6200	6800
98	63	2400	>50000
99	220	3100	900
100	650	3300	2200
101	85	1800	>50000
102	320	9100	>50000
103	140	1700	>50000
104	210	7700	16000
105	600	4500	2200
106	230	4000	>50000
107	980	30000	>50000
108	740	29000	>25000

n.d. = данные отсутствуют

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

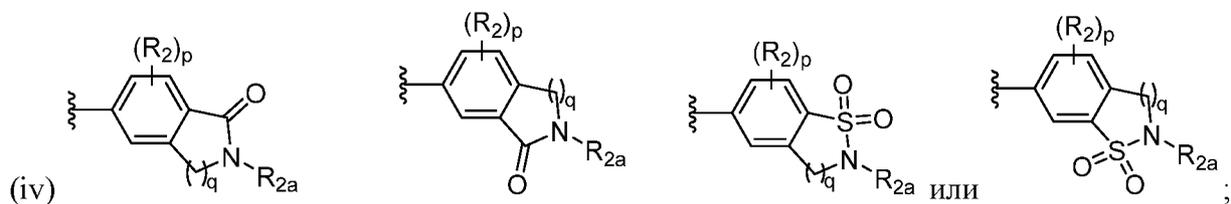
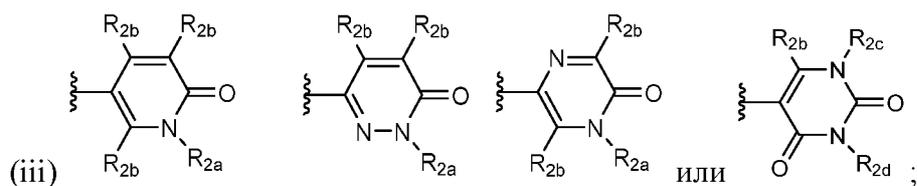
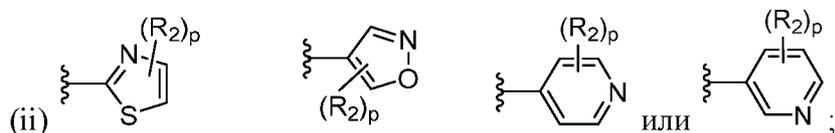
1. Соединение Формулы (I):



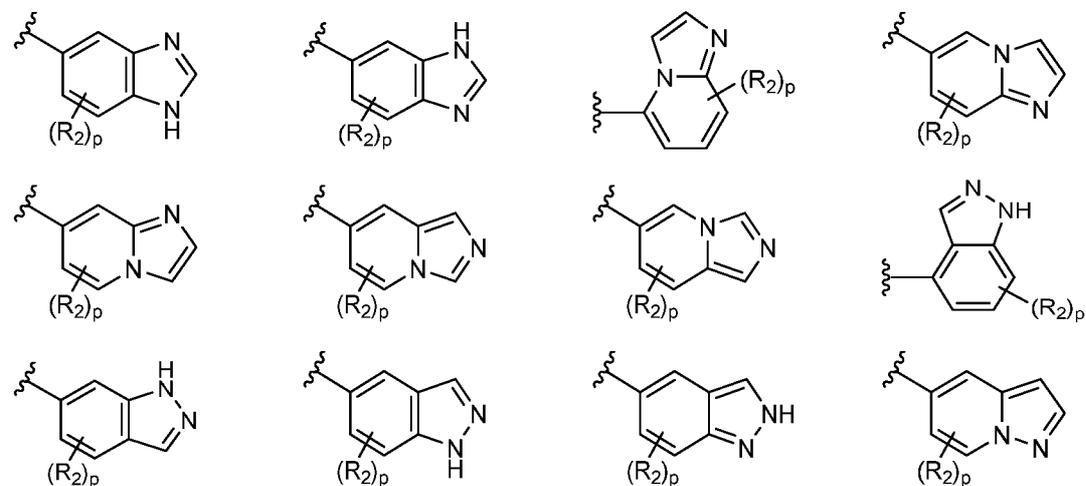
или его соль, где:

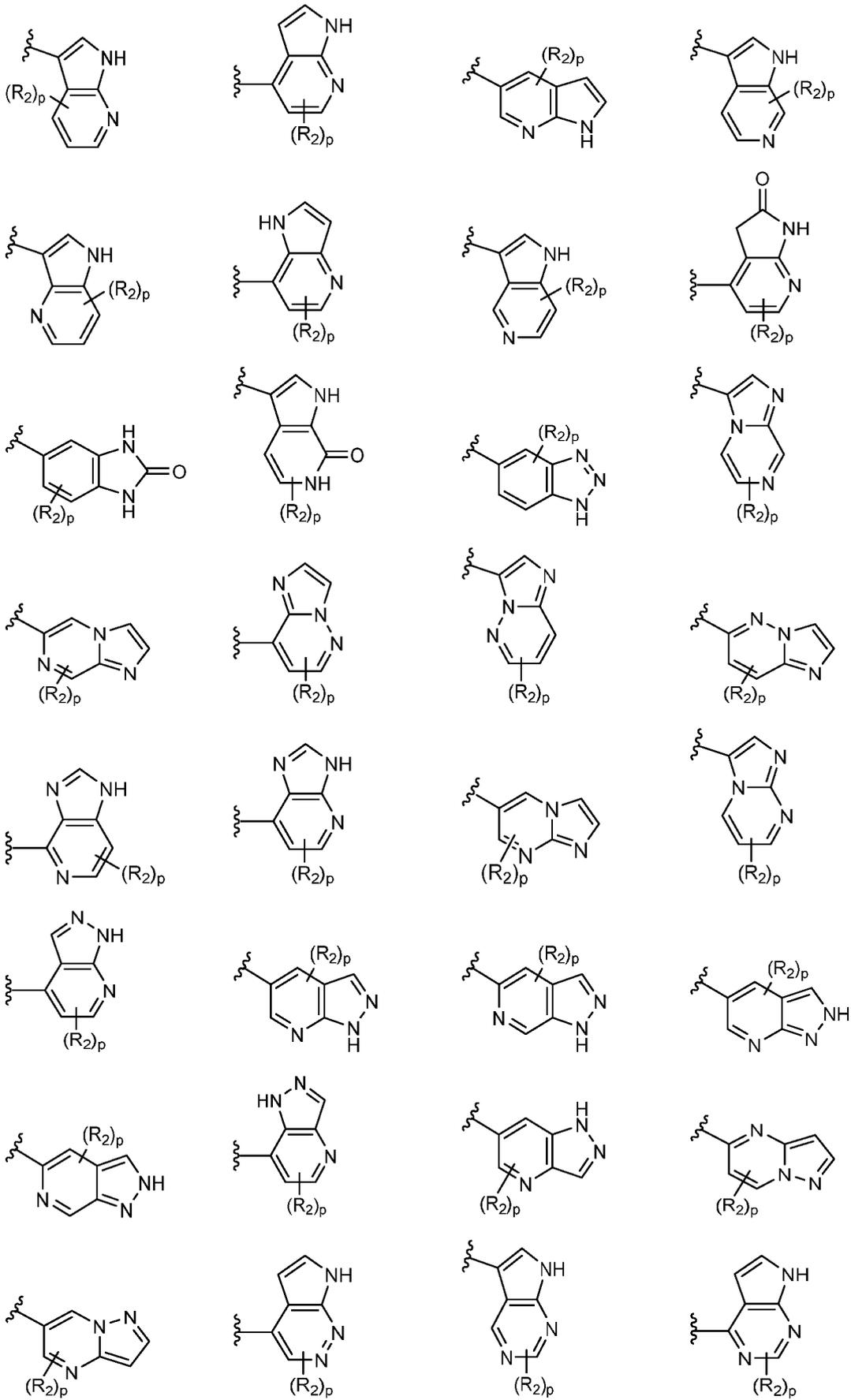
G представляет собой:

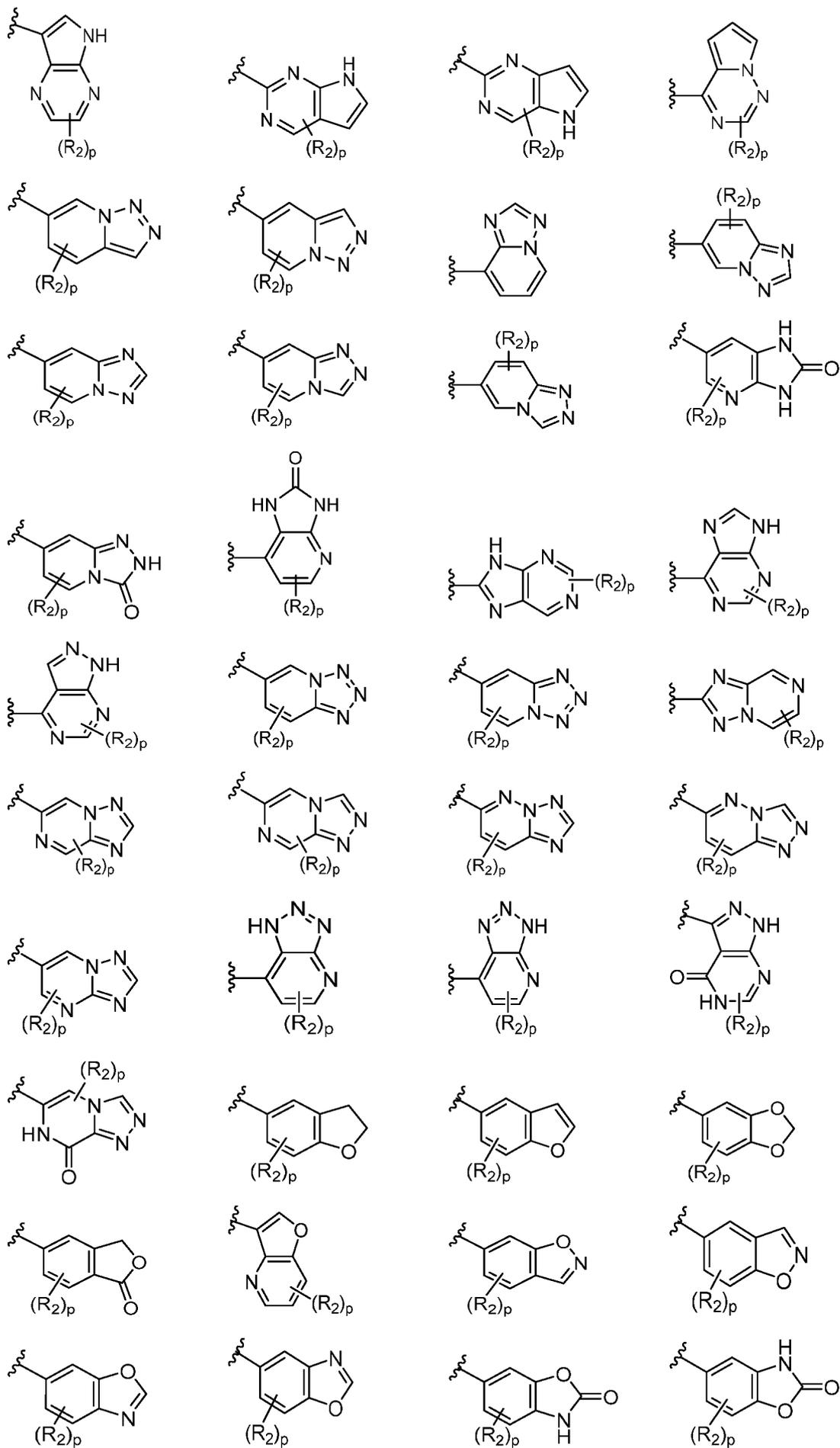
(i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, C₃₋₄ циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;

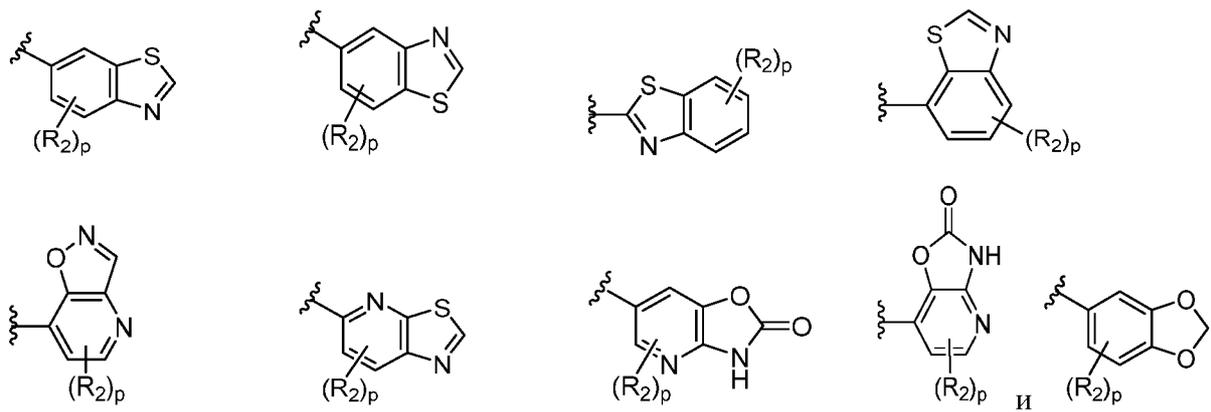


(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



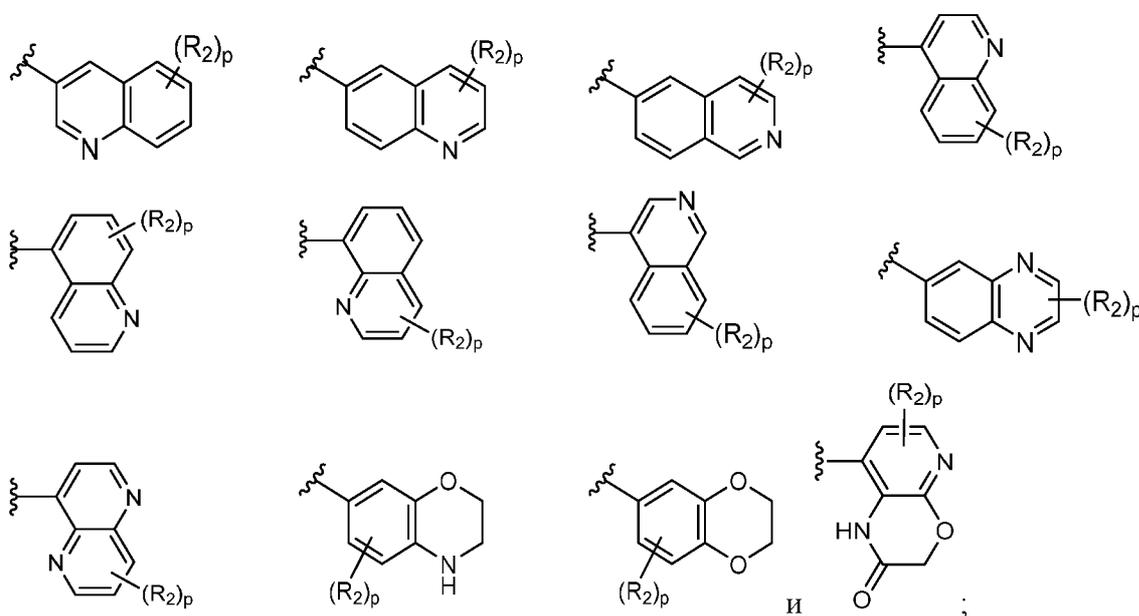






или

(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 от нуля до 2 R_4 ;

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

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

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

диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксиадиазолил, 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, галоген, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6}$ циклоалкил);

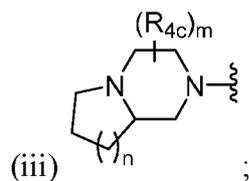
R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

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

R_4 представляет собой:

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

(ii) азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, октагидроциклопента[с]пирролил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1-3}$ (оксетанил), $-(CH_2)_{1-3}$ (фенил), $-(CH_2)_{1-3}$ (метоксипиперидинил), $-(CH_2)_{1-3}$ (морфолинил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2$ (фенил), $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-NR_yR_y$, $-NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фенил, $-C(O)$ (метилфенил) или пиперидинил, замещенный от нуля до двух 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 равно нулю, 1 или 2;

n равно нулю, 1 или 2;

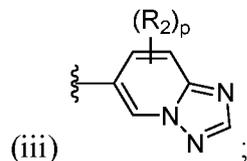
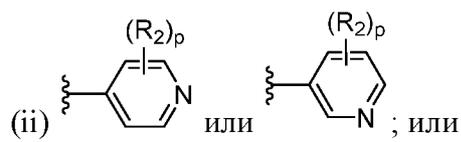
p равно нулю, 1, 2, 3 или 4; и

Q представляет собой 1 или 2.

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

G представляет собой:

(i) фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо 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 $-NHS(O)_2CH_3$;



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

L представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$ или $-C(O)NH-$;

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 азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, пиридинил, азаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,3]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен от нуля до 1 R_{4a} ;

R_{4a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (циклобутил), $-CH_2$ (оксетанил), $-CH_2$ (фенил),

$-\text{CH}_2$ (метоксипиперидинил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (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, пирролидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фенил, $-\text{C}(\text{O})$ (метилфенил) или пиперидинил, замещенный от нуля до двух заместителями, выбранными из $-\text{OH}$ или $-\text{CH}_3$;

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

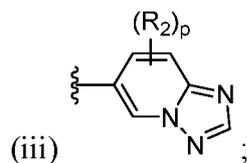
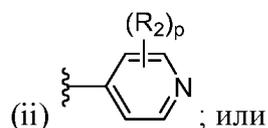
R_{5a} представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или циклопропил; и

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

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

G представляет собой:

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



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

каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$;

Q представляет собой пиперидинил, фенил или тетрагидропиперидинил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$ и от нуля до 1 R_{4b} ;

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

R_4 представляет собой азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, диазаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,5]нонанил или гексагидропирроло[3,4-с]пирролил, каждый из которых замещен нулем или 1 R_{4a} ;

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

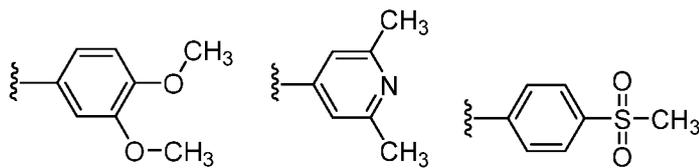
R_{4b} представляет собой F;

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

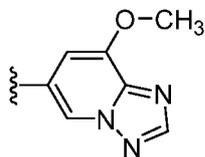
R_{5b} представляет собой водород или F; и

p равно 1 или 2.

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



G представляет собой:



или

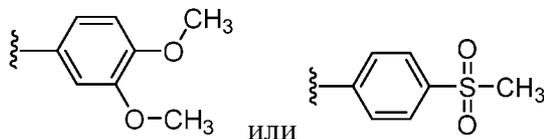
5. Соединение по п. 1 или его соль, где G представляет собой фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, C_{3-4} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{циклопропил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NR}_x\text{R}_x$ и $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

6. Соединение по п. 1 или его соль, где Q представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых замещен $-\text{L}-\text{R}_4$ и от нуля до 1 R_{4a} .

7. Соединение по п. 1 или его соль, где L представляет собой связь.

8. Соединение по п. 1 или его соль, где L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

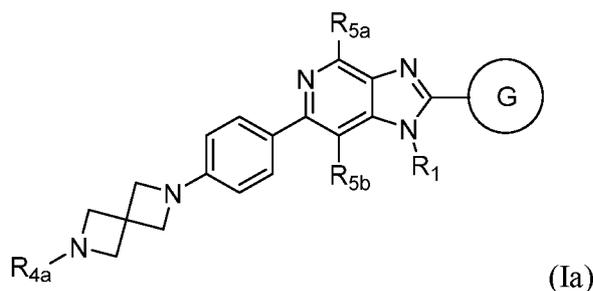
9. Соединение по п. 1 или его соль, где:



G представляет собой:

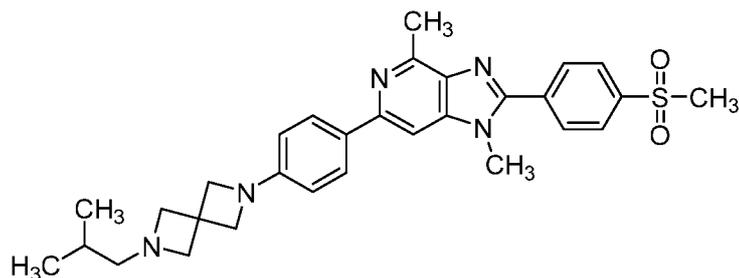
или

10. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ia)



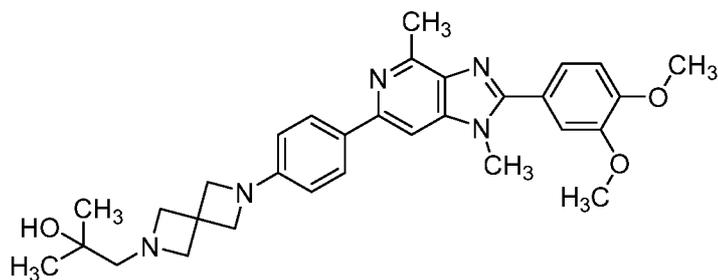
или его соль.

11. Соединение по п. 10, имеющее структуру:



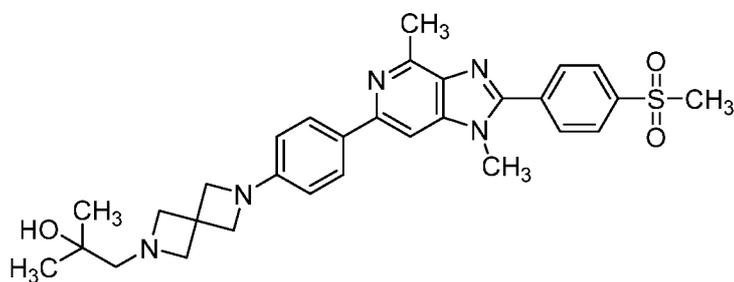
или его соль.

12. Соединение по п. 10, имеющее структуру:



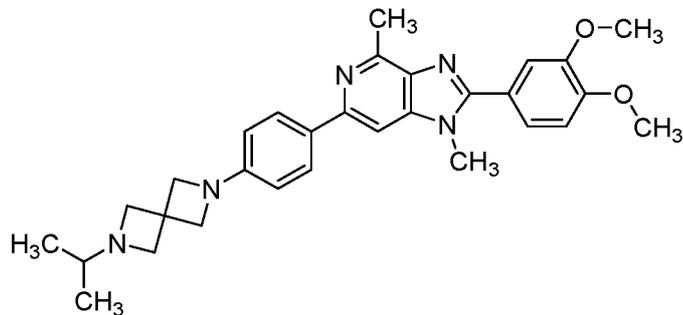
или его соль.

13. Соединение по п. 10, имеющее структуру:



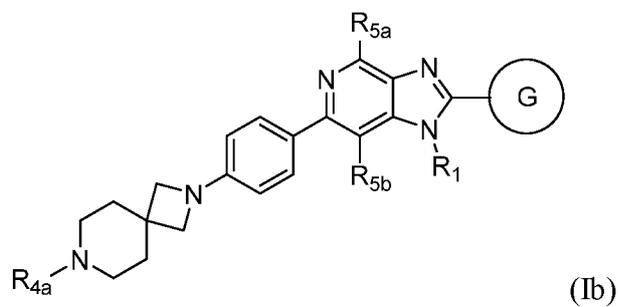
или его соль.

14. Соединение по п. 10, имеющее структуру:



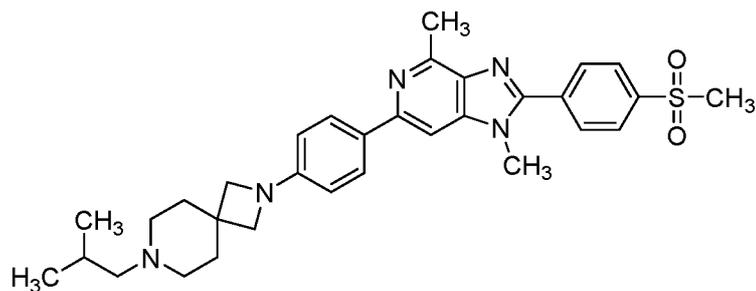
или его соль.

15. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ib)



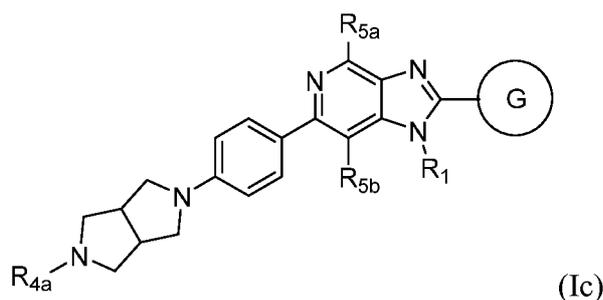
или его соль.

16. Соединение по п. 15, имеющее структуру:



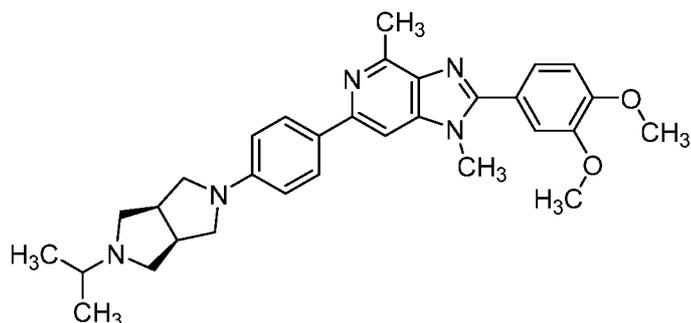
или его соль.

17. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ic)



или его соль.

18. Соединение по п. 17, имеющее структуру:



или его соль.

19. Соединение по п. 1 или его соль, где указанное соединение представляет собой:
2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (1);

6-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (2);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (3);

1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (4);

6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (5);

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-

имидазо[4,5-с]пиридин (6);

6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (7);

1-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (8);

6-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (9);

6-(6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10);

6-(6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (11);

6-(6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (12);

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (13);

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (14);

6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (15);

6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (16);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (17);

6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (18);

6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (19);

6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (20);

6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (21);

1,4-диметил-6-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (26);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-

с]пиридин (27);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (28);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (29);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (30);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (31);

6-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (32);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (33);

2-метил-1-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропан-2-ол (34);

6-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (35);

6-(1-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (36);

2-метил-1-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ол (37);

6-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (38);

6-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (39);

1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-2-ол (40);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (41);

6-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (42);

6-(2-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (43);

- 7-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (44);
- 1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (45);
- 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (46);
- N-циклопропил-1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)-N-метилпиперидин-4-амин (47);
- 4-(1-(4-(1-циклопропил-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)морфолин (48);
- N-(1-бензилазетидин-3-ил)-4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензамид (49);
- 6-(4-(5-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (50);
- (4-((4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)амино)пиперидин-1-ил)(о-толил)метанон (51);
- 4-(3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропил)морфолин (52);
- 4-(1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)морфолин (53);
- 4-(1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)морфолин (54);
- 4-(3-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропил)морфолин (55);
- 4-(2-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)морфолин (56);
- 6-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (57);
- 1-(6-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,6-diazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (58);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (59);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изопропил-2,7-diazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (60);

- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (61);
- 1-циклопропил-6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (62);
- 6-(4-(7-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (63);
- 6-(4-(2-изопропил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (64);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (65);
- 6-(4-((3aR,6aS)-5-циклобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (66);
- 6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (67);
- 6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (68);
- 6-(4-((3aR,6aS)-5-циклобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (69);
- 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (70);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изобутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (71);
- 6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (72);
- 6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (73);
- 6-(4-(2-циклобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (74);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (75);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (76);
- 6-(4-(6-циклобутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (77);

- 6-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (78);
- 6-(4-(6-циклобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (79);
- 6-(4-(2-циклобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (80);
- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (81);
- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (82);
- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-изопропил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (83);
- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (84);
- 1-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (85);
- 1-циклопропил-6-(4-(2-изобутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (86);
- 1-циклопропил-6-(4-((3aR,6aS)-5-изопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (87);
- 1-циклопропил-6-(4-((3aR,6aS)-5-изобутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (88);
- 1-циклопропил-6-(4-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (89);
- 1-циклопропил-6-(4-(6-изобутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (90);
- 1-(7-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (91);
- 1-(7-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (92);
- 1-((3aR,6aS)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ол (93);

- 1-((3aR,6aS)-5-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ол (94);
- 6-(4-(2-изопропил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (95);
- 6-(4-(2-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (96);
- 1-(6-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (97);
- 6-(4-(7-изобутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (98);
- 6-(4-(2-изобутил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (99);
- 1-(2-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-метилпропан-2-ол (100);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(6-(2-метоксиэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (101);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-6-(4-(6-(оксетан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (102);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(2-(2-метоксиэтил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (103);
- 6-(4-(6-(2-метоксиэтил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (104);
- 6-(4-(2-(2-метоксиэтил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (105);
- 2-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диметил-6-(4-(2-(оксетан-3-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (106);
- 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(6-(оксетан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (107); или
- 1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(2-(оксетан-3-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (108).

20. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из п.п. 1-19 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

21. Соединение по любому из п.п. 1-18 или его соль, или композиция по п. 20 для применения в терапии.

22. Соединение по любому из п.п. 1-18 или его соль или композиция по п. 20 при лечении воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или рака.
23. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтическая соль для применения при лечении патологического фиброза.
24. Соединение для применения по п. 23, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.
25. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза печени (PBC).
26. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).