

NR^6R^7 , $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ или $-\text{NR}^6\text{R}^7$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фенил и гетероциклил возможно независимо замещены группой R^{10} ;

R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) CN , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) OR^8 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) SR^8 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) NR^8R^9 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) CF_3 , $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_3 алкил) CF_3 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) NO_2 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^9$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил)(C_3 - C_6 циклоалкил), $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил)(3-6-членный гетероциклил), $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил)(5-6-членный гетероарил) или $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил)фенил, где R^2 и R^3 возможно независимо замещены группой R^{10} ;

R^4 представляет собой водород, галоген, $-\text{NR}^6$ -, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}$ -, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ -, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}$ - или $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7$ -;

R^5 отсутствует или представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-7-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, где R^5 возможно независимо замещена группой R^{10} ;

каждая из групп R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_6 циклоалкил, где указанные алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил могут быть независимо замещены галогеном, группами C_1 - C_6 алкил, оксо-группой, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{11}$ или $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; или

группы R^6 и R^7 независимо совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероциклил, возможно замещенный галогеном, оксо-группой, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или C_1 - C_6 алкилом, возможно замещенным галогеном или оксо-группой;

каждая из групп R^8 и R^9 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил могут быть независимо замещены R^{10} ; или

группы R^8 и R^9 независимо совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероциклил, возможно замещенный галогеном, оксо-группой, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или C_1 - C_6 алкилом, возможно замещенным галогеном или оксо-группой;

R^{10} независимо представляет собой водород, оксо-группу, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) CN , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) OR^{11} , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) SR^{11} , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) CF_3 , $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) NO_2 , $-\text{C}=\text{NH}(\text{OR}^{11})$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{11}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$ - C_3 алкил) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_0$

-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкил), -(C₀-C₃алкил)(3-6-членный гетероциклил), -(C₀-C₃алкил)C(O)(3-6-членный гетероциклил), -(C₀-C₃алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃алкил)фенил, где R¹⁰ может быть независимо замещен галогеном, C₁-C₆алкилом, C₂-C₆алкенилом, C₂-C₆алкинилом, оксо-группой, -CF₃, -OCF₃, -(C₀-C₃алкил)OR¹³, -(C₀-C₃алкил)NR¹³R¹⁴, -(C₀-C₃алкил)C(O)R¹³ или -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂R¹³;

R¹¹ и R¹² независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, -(C₀-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкил), -(C₀-C₃алкил)(3-6-членный гетероциклил) или -(C₀-C₃алкил)фенил, где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил и фенил могут быть независимо замещены галогеном, оксо-группой, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, C₁-C₃алкилом, -(C₀-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкилом), -(C₀-C₃алкил)фенилом, -(C₀-C₃алкил)(3-6-членным гетероциклилом) или -(C₀-C₃алкил)(5-6-членный гетероарилом); или

группы R¹¹ и R¹² совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероциклил, возможно замещенный галогеном, оксо-группой, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴ или C₁-C₆алкилом;

R¹³ и R¹⁴ независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, OH или O(C₁-C₆алкил), где указанный алкил может быть замещен галогеном, -NH₂, -N(CH₃)₂ или оксо-группой; или

группы R¹³ and R¹⁴ совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероциклил, возможно, замещенный галогеном, оксо-группой, -NH₂, -N(CH₃)₂ или C₁-C₃алкилом;

R¹⁵ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, -(C₀-C₃алкил)CN, -(C₀-C₃алкил)OR¹⁸, -(C₀-C₃алкил)SR¹⁸, -(C₀-C₃алкил)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)CF₃, -O(C₀-C₃алкил)CF₃, -(C₀-C₃алкил)NO₂, -(C₀-C₃алкил)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃алкил)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃алкил)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃алкил)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкил), -(C₀-C₃алкил)(3-6-членный гетероциклил), -(C₀-C₃алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃алкил)фенил, где R¹⁵ может быть замещен R¹⁰;

R¹⁶ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, -(C₀-C₃алкил)CN, -(C₁-C₃алкил)OR¹⁸, -(C₁-C₃алкил)SR¹⁸, -(C₁-C₃алкил)NR¹⁸R¹⁹, -(C₁-C₃алкил)CF₃, -O(C₁-C₃алкил)CF₃, -(C₂-C₃алкил)NO₂, -(C₀-C₃алкил)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃алкил)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃алкил)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃алкил)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкил), -(C₀-C₃алкил)(3-6-членный гетероциклил), -(C₀-C₃алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃алкил)фенил, где группа R¹⁶ возможно замещена R¹⁰;

R¹⁸ и R¹⁹ независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил, возможно

замещенный галогеном, оксо-группой, CN или $-NR^{20}R^{21}$; или

группы R^{18} и R^{19} совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероцикл, возможно замещенный галогеном, оксо-группой, C_1 - C_3 алкилом, CN или $-NR^{20}R^{21}$;

R^{20} и R^{21} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил;

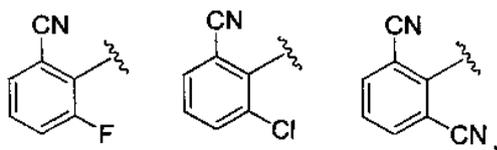
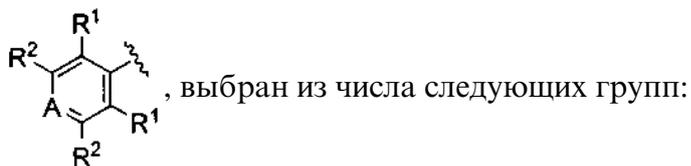
R^a представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $-(C_0$ - C_3 алкил)CN, $-(C_0$ - C_3 алкил)OR²², $-(C_0$ - C_3 алкил)SR²², $-(C_0$ - C_3 алкил)NR²²R²³, $-(C_0$ - C_3 алкил)CF³, $-O(C_0$ - C_3 алкил)CF³, $-(C_0$ - C_3 алкил)NO₂, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)R²², $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)OR²², $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)NR²²R²³, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR²²C(O)R²³, $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂R²², $-(C_0$ - C_3 алкил)NR²²S(O)₁₋₂R²³, $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂NR²²R²³, $-(C_0$ - C_3 алкил)(C_3 - C_6 циклоалкил), $-(C_0$ - C_3 алкил)(3-6-членный гетероцикл), $-(C_0$ - C_3 алкил)(5-6-членный гетероарил) или $-(C_0$ - C_3 алкил)фенил, где R^a возможно замещен R^{10} ;

R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный галогеном, оксо-группой, CN, $-OR^{24}$ или $-NR^{24}R^{25}$; или

группы R^{22} и R^{23} совместно с атомом, к которому они прикреплены, формируют 3-6-членный гетероцикл, возможно, замещенный галогеном, оксо-группой, C_1 - C_3 алкилом, CN, $-OR^{24}$ и $-NR^{24}R^{25}$; а также

R^{24} и R^{25} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный галогеном или оксо-группой.

2. Соединение по п. 1, где А представляет собой CR^3 , а Х представляет собой CR^{15} .
3. Соединение по п. 1, где А представляет собой CR^3 , а Х представляет собой N.
4. Соединение по п. 1, где одна группа R^1 представляет собой $-CN$, а другая группа R^1 независимо представляет собой F, Cl или $-CN$.
5. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой водород.
6. Соединение по п. 1, где А представляет собой CR^3 , а R^3 представляет собой водород.
7. Соединение по п. 1, где фрагмент формулы I, имеющий структуру:



где волнистая линия представляет собой точку прикрепления в формуле I.

8. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой $-NH-$ или $-NR^6C(O)-$.
9. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, возможно замещенный галогеном.

10. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой пиримидинил, возможно замещенный группой R^{10} .
11. Соединение по п. 1, где R^{10} представляет собой метил, CH_2OH , $-NHCH_3$ или $-NH_2$.
12. Соединение по п. 1, где R^{15} представляет собой водород.
13. Соединение по п. 1, где R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.
14. Соединение по п. 1, где R^a представляет собой водород.
15. Соединение по п. 1, выбранное из числа соединений примеров 1-11.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп. 1-15 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.
17. Способ профилактики, лечения или снижения тяжести заболевания или состояния, чувствительного к ингибированию киназы ТУК2 у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.
18. Соединение по любому из пп. 1-15 для применения при лечении.
19. Применение соединения по пп. 1-15 для лечения воспалительного заболевания.
20. Применение соединения по любому из пп. 1-15 для лечения астмы, воспаления кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, псориаза, аллергического ринита, атопического дерматита, контактного дерматита, реакции задержанной гиперчувствительности, волчанки или множественного склероза.
21. Применение соединения по любому из пп. 1-15 для изготовления лекарственного средства для лечения астмы, воспаления кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, псориаза, аллергического ринита, атопического дерматита, контактного дерматита, реакции задержанной гиперчувствительности, волчанки или множественного склероза.