

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 036880

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.12.30

(21) Номер заявки  
201990657

(22) Дата подачи заявки  
2017.09.06

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

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ЭНДОСОМАЛЬНЫХ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

---

(31) 62/385,726

(32) 2016.09.09

(33) US

(43) 2019.07.31

(86) PCT/IB2017/055375

(87) WO 2018/047081 2018.03.15

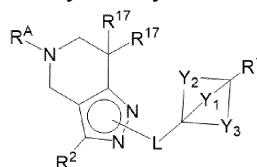
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
НОВАРТИС АГ (CH)

(56) WO-A1-2007022280  
WO-A1-2013117615

(72) Изобретатель:  
Алпер Филипп, Дин Джонатан, Цзян  
Сунчунь, Цзян Тао (US), Кнепфель  
Томас (CH), Мишелли Пьер-Ив,  
Матник Даниел, Пэй Вэй, Сайка  
Питер (US), Чжан Гобао (CN), Чжан И  
(US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение, раскрытое в данном документе, относится к 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридинильным соединениям и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридинильным соединениям формулы (A), к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений в лечении аутоиммунных заболеваний.



Формула (A)

B1

036880

036880

B1

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/385726, поданной 9 сентября 2016 г., которая включена посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте.

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридиновые соединения и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиновые соединения, их применение для ингибирования эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), их применение для ингибирования сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций и способы лечения аутоиммунных заболеваний с применением таких соединений.

### Предпосылки изобретения

Раннее обнаружение конкретных классов патогенов достигается врожденной иммунной системой с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR). Toll-подобные рецепторы (TLR) являются паттерн-распознающими рецепторами, которые играют важную роль во врожденном иммунитете, посредством распознавания вторжения микробных патогенов и инициации внутриклеточных путей передачи сигналов для стимуляции экспрессии генов, продукты которых могут контролировать врожденные иммунные ответы. В геноме человека присутствуют 10 TLR, где TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 отвечают на внеклеточные воздействия, тогда как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 отвечают на внутрицитоплазматические патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), являясь ассоциированными с эндолизосомальным компартментом.

Toll-подобные рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, присутствующие в молекулах, которые широко распространены среди патогенов, но структурно отличаются от молекул хозяина. Лигандами для таких рецепторов являются высококонсервативные микробные молекулы, такие как липополисахариды (LPS) (распознаваемые TLR4), липопептиды (TLR2 в комбинации с TLR1 или TLR6), флагеллин (TLR5), одонитевая РНК (TLR7 и TLR8), двунитевая РНК (TLR3), содержащая мотив CpG ДНК (распознаваемая TLR9) и профилин, присутствующий на уропатогенных бактериях (TLR 11). Таким образом, димеры TLR клеточной поверхности, в том числе TLR4-MD-2, TLR1-TLR2 и TLR6-TLR2, распознают микробные мембранные липиды, тогда как эндосомальные Toll-подобные рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 располагаются во внутриклеточных органеллах и распознают микробные нуклеиновые кислоты.

TLR7, TLR8 и TLR9 принадлежат к подсемейству TLR исходя из их геномной структуры, схожести последовательности и гомологии. TLR7, TLR8 и TLR9 расположены во внутриклеточных эндолизосомальных компартментах и проявляют уникальный паттерн специфической в отношении типа клеток экспрессии, которая, как полагают, ответственна за различные профили ответа на патоген.

В дополнение к распознаванию чужеродного материала TLR могут ошибочно отвечать на эндогенные продукты и вызывать аутоиммунные заболевания. TLR7 и 9, являющиеся врожденными иммунными сенсорами для микробных РНК или ДНК соответственно, вовлечены в аутоиммунные заболевания, такие как псориаз (см. Lande et al., "Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide", *Nature*, 449, p. 564-569, 2007), артрит (см. Asagiri et al., "Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis", *Science*, 319, p. 624-627, 2008) и системная красная волчанка (SLE) (см. Pisitkun, P. et al. "Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication", *Science* 312, p. 1669-72, 2006; Deane, J.A. et al., "Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation", *Immunity*, 27, p. 801-10, 2007; Christensen, S.R. et al. "Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus", *Immunity* 25, p. 417-428, 2006; Ehlers, M., et al. "TLR9/MyD88 signaling is required for class switching to pathogenic IgG2a and 2b autoantibodies in SLE", *J. Exp. Med.* 203, p. 553-561, 2006; Deane, J.A., and Bolland S. "Nucleic acid-sensing TLRs as modifiers of autoimmunity", *J. Immunol.*, 117, p. 6573-8, 2006; и Marshak-Rothstein, A., and Rifkin, I.R., "Immunologically active autoantigens: the role of toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease", *Annu. Rev. Immunol.*, 25, p. 419-441, 2007).

Было показано, что аутоиммунность усугубляется aberrантной миграцией эндогенных нуклеиновых кислот к эндолизосомам (см. Lande et al., 2007; Marshak-Rothstein and Rifkin, 2007; и Leadbetter et al., "Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors", *Nature*, 416, p. 603-607, 2002). При аутоиммунных заболеваниях, таких как SLE, эндогенная РНК и эндогенная ДНК образуют комплекс с аутоантителами к нуклеиновой кислоте или ядерным белкам, доставляются в эндосомальные компартменты посредством FcγRII-опосредованного эндоцитоза, что приводит к активации дендритной клетки (DC) и продуцированию интерферона I типа (IFN) (Barrat et al., "Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus", *J. Exp. Med.* 202, p. 1131-1139, 2005). При этом при псориазе эндогенные ДНК и РНК образуют комплексы с катионным антимикробным пептидом LL37, получают доступ к TLR7 и 9 в эндоли-

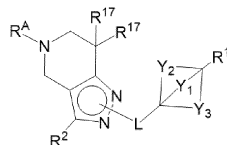
зосомах DC и индуцируют aberrantное продуцирование IFN- $\alpha$  (Ganguly et al., "Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8", J. Exp. Med. 206, p. 1983-1994, 2009; и Lande et al., 2007). При ревматоидном артрите ( $R^A$ ) в синовиальную мембрану проникают активированные иммунные клетки, преимущественно макрофаги и Т-клетки, что приводит в результате к хроническому продуцированию провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ. TNF играет центральную роль в  $R^A$ , и было показано, что ингибирование TLR8 ингибирует продуцирование TNF (см. Sandra M. Sacre et al. "Inhibitors of TLR8 Reduce TNF Production from Human Rheumatoid Synovial Membrane Cultures", J. Immun., 81, p. 8002-8009, 2008).

Вследствие их ассоциации с аутоиммунными заболеваниями было выдвинуто предположение, что TLR7, TLR8 и TLR9 являются важными терапевтическими мишенями для лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита, псориаза и других аутоиммунных заболеваний.

#### Краткое описание изобретения

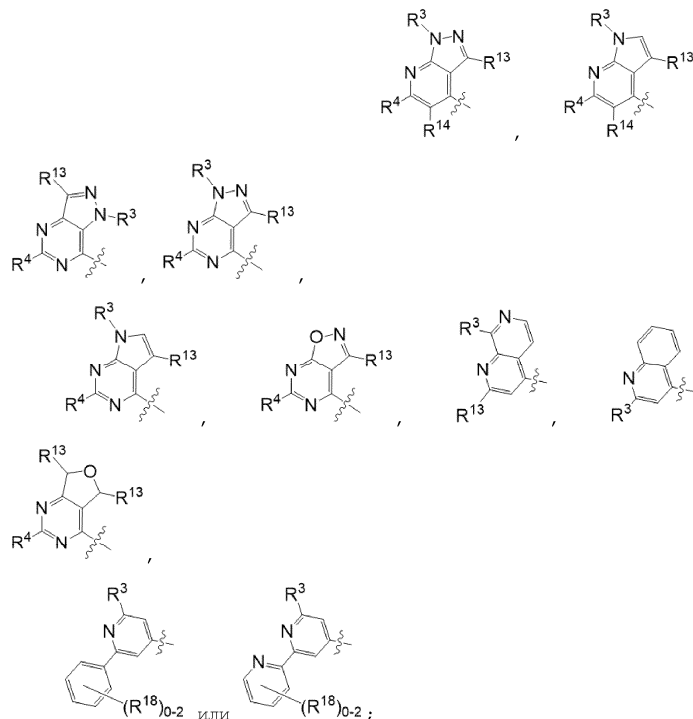
Сохраняется потребность в новых видах лечения и средствах терапии против аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с активностью TLR7, TLR8 и/или TLR9. Настоящее изобретение предусматривает соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе, которые могут ингибировать эндосомальный Toll-подобный рецептор (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любые его комбинации (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать сигнальный путь эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любые его комбинации. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения, предупреждения или снижения тяжести аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В одном аспекте настоящего изобретения представлены соединения, имеющие структуру согласно формуле (A), и их фармацевтически приемлемые соли, которые могут ингибировать эндосомальный Toll-подобный рецептор (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любые его комбинации (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). Кроме того, соединения формулы (A) могут ингибировать сигнальный путь эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любые его комбинации:



формула (A),

где  $R^A$  представляет собой



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

$Y_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$Y_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$Y_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{XCH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{X}-$ ;

X представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или O;

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_m\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{NHR}^8$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHR}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHR}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$ ,  $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CD}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{S}(=\text{O})_2$ , 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-3

члена кольца, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $R^7$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, замещенный 1-2 группами  $R^{15}$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил,  $-\text{CD}_3$  или бензил, замещенный 1-2 группами  $R^{10}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, галоген или фенил, замещенный 0-2 группами  $R^{18}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила,  $-\text{CD}_3$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;

$R^6$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил, окса-3-азабицикло[3.2.1]октан или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $R^{12}$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, галогена, гидроксила, оксо и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3  $-\text{OH}$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила,  $(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3  $-\text{OH}$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

$R^{10}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил;

$R^{11}$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1-3  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильными группами;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3  $-\text{OH}$ ;

$R^{13}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

$R^{14}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

$R^{15}$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{NHR}^8$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHR}^6$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHR}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$ ,  $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CD}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$  или  $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ ;

каждый  $R^{16}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

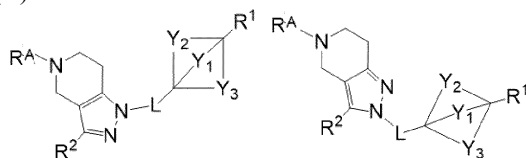
каждый  $R^{17}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

каждый  $R^{18}$  независимо выбран из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В определенных вариантах осуществления таких соединений формулы (A) представлены соединения формулы (I) и формулы (II):



формула (I),

формула (II).

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтические композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготов-

лении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9).

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с:

- i) активностью TLR7, или
- ii) активностью TLR7 и активностью TLR8, или
- iii) активностью TLR7, и активностью TLR8, и активностью TLR9.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, представляющего собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз. В одном варианте осуществления данного аспекта аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, синдром Шегрена или псориаз.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с:

- i) активностью TLR7, или
- ii) активностью TLR7 и активностью TLR8, или
- iii) активностью TLR7, и активностью TLR8, и активностью TLR9,

где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью TLR7, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью TLR7 и TLR8, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью TLR7, TLR8 и TLR9, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.

В определенных вариантах осуществления таких способов лечения аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное

заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз. В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, синдром Шегрена или псориаз.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении аутоиммунного заболевания, представляющего собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз. В одном варианте осуществления данного аспекта аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, синдром Шегрена или псориаз.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (A), формулы (I) или формулы (II) или их подформулы или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько дополнительных терапевтических средств и необязательно дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, где дополнительное терапевтическое средство независимо выбрано из противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммунодепрессивных средств, цитокинов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), противомаларийных соединений, противоревматических соединений, ингибиторов фактора активации В-клеток (BAFF), ингибиторов стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и стероидных гормонов.

### Подробное описание изобретения

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Необходимо понимать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

#### Определения.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил", используемый в данном документе, относится к полностью насыщенному углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему 1-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных" групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и гексил.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси", используемый в данном документе, относится к группе -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, где "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная" группа является такой, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси"-групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси и гексилокси.

Термин "циклоалкил", используемый в данном документе, относится к насыщенной, моноциклической, конденсированной бициклической, конденсированной трициклической или мостиковой полициклической кольцевой системе. Неограничивающие примеры конденсированных бициклических или мостиковых полициклических кольцевых систем включают бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[3.2.1]октан, бицикло[2.2.2]октан и адамантан.

Используемый в данном документе термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" относится к насыщенной моноциклической группе, содержащей по меньшей мере 3 и не более 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры таких "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильных" групп включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную и циклогексильную группы.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил", используемый в данном документе, относится к соответствующему "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилу", определенному в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила" заменен атомом галогена. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Галогеналкильные группы могут представлять собой моно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы содержат один атом йода, один атом брома, один атом хлора или один атом фтора. Кроме того, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы могут представлять собой ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы могут содержать два атома галогена, независимо выбранных из йода, брома, хлора или фтора. Более того, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы могут представлять собой поли-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атома галогена или комбинацию двух или более различных атомов галогена. Такой поли-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил может представлять собой пергалоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, где все атомы водорода соответствующего C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила были заменены на атомы галогена, и атомы галогена могут являться одинаковыми или комбинацией различных атомов галогена. Неограничивающие примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, трифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил.

Термины "галогено" или "галоген", используемые в данном документе, относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "5-6-членный гетероарил", используемый в данном документе, относится к моноциклической ароматической кольцевой структуре, имеющей 5 или 6 членов кольца, где 1-3 члена кольца независимо выбраны из гетероатомов N, O и S. Неограничивающие примеры 5-6-членных гетероариллов включают 2- или 3-фурил; 2- или 3-тиенил; 1-, 2- или 3-пирролил; 2-, 4- или 5-оксазолил; 2-, 4- или 5-тиазолил; 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил; 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил; 3-, 4- или 5-изоксазолил; 3-, 4- или 5-изотиазолил; 4- или 5-1,2,3-оксадиазолил; 4- или 5-1,2,3-триазолил; 2- или 5-1, 3, 4-тиадиазолил; 2-, 3- или 4-пиридил; 3-, 4-, 5- или 6-пиридазинил; 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил и 2- или 3-пиразинил.

Термин "гетероатомы", используемый в данном документе, относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S).

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил", используемый в данном документе, относится к моноциклической кольцевой структуре, имеющей 4-6 членов кольца, где от одного до двух членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR<sup>16</sup>, O или -S-, где R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. В предпочтительных вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклоалкил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, имеющую 4-6 членов кольца, где от одного до двух членов кольца независимо выбраны из N, NH, NR<sup>16</sup> и O, где R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. Неограничивающие примеры 4-6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают азетидинил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксетан-4-ил, тьетанил, тьетан-2-ил, тьетан-3-ил, тьетан-4-ил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил, пирролидин-5-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил, тетрагидрофуран-5-ил, тетрагидротииенил, тетрагидротииен-2-ил, тетрагидротииен-3-ил, тетрагидротииен-4-ил, тетрагидротииен-5-ил, пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил, пиперидин-6-ил, тетрагидропиранил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил, тетрагидропиран-6-ил, тетрагидротииопиранил, тетрагидротииопиран-2-ил, тетрагидротииопиран-3-ил, тетрагидротииопиран-4-ил, тетрагидротииопиран-5-ил, тетрагидротииопиран-6-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил, пиперазин-6-ил, морфолинил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил, морфолин-6-ил, тиоморфолинил, тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил, тиоморфолин-6-ил, оксатианил, оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил, оксатиан-6-ил, дитианил, дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил, дитиан-6-ил, диоксоланил, диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил, диоксолан-5-ил, тиоксанил, тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил, тиоксан-5-ил, дитиоланил, дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил, дитиолан-5-ил, пиразолидинил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил.

Термин "гидроксил", используемый в данном документе, относится к группе -ОН.

Термин "оксо", используемый в данном документе, относится к группе =O.

Термин "аутоиммунное заболевание" или "аутоиммунное нарушение", используемый в данном документе, относится к заболеваниям, где клетки неконтролируемо атакуют собственные ткани и органы организма (аутоиммунная реакция), вызывая воспалительные реакции и другие серьезные симптомы и заболевания. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний включают идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, ревматоидный артрит (R<sup>A</sup>), рассеянный склероз (MS), системный склероз, иммуноопосредованный или 1-го типа сахарный диабет, иммуноопосредованный гломерулонефрит, склеродермию, пернициозную анемию, алопецию, пузычатку, обыкновенную пузычатку, миастению гравис, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, болезнь Грейвса, псориаз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Хашимото, тиреоидит Хашимото, полимиозит, дерматомиозит, CREST-синдром, синдром Гудпасчера, смешанное заболевание соединительной ткани, псевдопаралитическую миастению гравис, симпатическую офтальмию, факогенный увеит, хронический агрессивный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунную гемолитическую анемию, болезнь Верльгофа, обыкновенное витилиго, болезнь Бехчета, коллагеновое заболевание, увеит, синдром Шегрена, аутоиммунный миокардит, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гастрит, пузычатку, синдром Гийена-Баррре, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, анкилозирующий спондилит, идиопатическую тромбоцитопению, нодозный полиартериит, первичный билиарный склероз, саркоидоз, склерозирующий холангит, артериит Такаясу, темпоральный артериит, гранулематоз Вегенера и HTLV-1-ассоциированную миелопатию.

Термины "комбинация" или "фармацевтическая комбинация", используемые в данном документе, означают продукт, который получен в результате смешивания или объединения более одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, как, например, соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, вводят субъекту одновременно в форме единого объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, как, например, соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, вводят субъекту как отдельные объекты либо одновременно, параллельно, либо последовательно без конкретных ограничений по времени, при этом та-

кое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни активных ингредиентов в организме субъекта. Последнее также применяется в отношении коктейльной терапии, например введение 3 или более активных ингредиентов.

Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция", используемые в данном документе, относятся к смеси соединения по настоящему изобретению с по меньшей мере одним и необязательно несколькими другими фармацевтически приемлемыми химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные вещества.

Используемый в данном документе термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относится к снижению проявления или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

Термин "оптический изомер" или "стереоизомер", используемый в данном документе, относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен при хиральном центре атома углерода. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении со своим партнером, представляющим собой их зеркальное отображение, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые являются совпадающими при наложении со своим партнером, представляющим собой их зеркальное отображение. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин применяют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана с помощью либо R, либо S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. Некоторые соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей и могут, таким образом, являться источником энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель", используемый в данном документе, включает любые возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подслащивающие средства, ароматизирующие средства, красители и т.п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, p. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, в терапевтических или фармацевтических композициях предполагается его применение.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, относится к соли, которая не устраняет биологическую активность и свойства соединений согласно настоящему изобретению и не вызывает значительное раздражение у субъекта, которому ее вводят.

Термин "субъект", используемый в данном документе, охватывает млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения людей, шимпанзе, человекообразных обезьян, нечеловекообразных обезьян, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры животных, отличных от млекопитающих, включают без ограничения птиц, рыб и т.п. Часто субъект представляет собой человека и может представлять собой человека, который был диагностирован как нуждающийся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9) или ассоциированного с сигнальным путем эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых комбинаций.

Термин "субъект, нуждающийся в таком лечении" относится к субъекту, который получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или в отношении качества жизни в результате такого лечения.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение или ингибирование активности фермента или белка, или

уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояния, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным в отношении:

(1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или снижения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованных эндосомальным Toll-подобным рецептором (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любыми его комбинациями (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9) или опосредованных сигнальным путем эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любыми его комбинациями, или (ii) ассоциированных с эндосомальным Toll-подобным рецептором (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любыми его комбинациями (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9) или ассоциированных с сигнальным путем эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций, или (iii) характеризующихся активностью (нормальной или аномальной) эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9); или

(2) уменьшения или ингибирования активности эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9); или

(3) снижения или ингибирования экспрессии эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9).

В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, предусмотренного в данном документе, которое при введении в клетку, или ткань, или неклоточный биологический материал, или среду, является эффективным в отношении по меньшей мере частичного уменьшения или ингибирования активности эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9) или ингибирования активности сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций.

Термины "TLR7-ингибиторы", "антагонист TLR7", "ингибитор TLR7" или "ингибиторы TLR7", используемые в данном документе, относятся к соединению по настоящему изобретению, которое ингибирует Toll-подобный рецептор 7 (TLR7). Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют как интерферон I типа, так и провоспалительные цитокины, расположенные далее по сигнальному пути TLR7.

Термины "TLR8-ингибиторы", "антагонист TLR8", "ингибитор TLR8" или "ингибиторы TLR8", используемые в данном документе, относятся к соединению по настоящему изобретению, которое ингибирует Toll-подобный рецептор 8 (TLR8).

Термины "TLR7- и TLR8-ингибиторы", "антагонисты TLR7 и TLR8", "ингибитор TLR7 и TLR8" или "ингибиторы TLR7 и TLR8", используемые в данном документе, относятся к соединению по настоящему изобретению, которое ингибирует Toll-подобный рецептор 7 (TLR7) и Toll-подобный рецептор 8 (TLR8). Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют как интерферон I типа, расположенный далее по сигнальному пути TLR7, так и провоспалительные цитокины, расположенные после NF-KB в сигнальных путях TLR7 и TLR8. "Ингибитор TLR7 и TLR8" или "антагонист TLR7 и TLR8" может быть также представлен термином "антагонист TLR7/8".

Термины "TLR7-, TLR8- и TLR9-ингибиторы", "антагонисты TLR7, TLR8 и TLR9", "ингибитор TLR7, TLR8 и TLR9" или "ингибиторы TLR7, TLR8 и TLR9", используемые в данном документе, относятся к соединению по настоящему изобретению, которое ингибирует Toll-подобный рецептор 7 (TLR7), Toll-подобный рецептор 8 (TLR8) и Toll-подобный рецептор 9 (TLR9). Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют как интерферон I типа, расположенный далее по сигнальному пути TLR7, так и провоспалительные цитокины, расположенные после NF-KB в сигнальных путях TLR7 и TLR8. "Ингибитор TLR7 и TLR8, и TLR9" или "антагонист TLR7, и TLR8, и TLR9" может быть также представлен термином "антагонист TLR7/8/9".

Термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относятся в одном варианте осуществления к снижению тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедлению, или остановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация явного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо посредством и того и другого. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к предупреждению или задержке возникновения, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

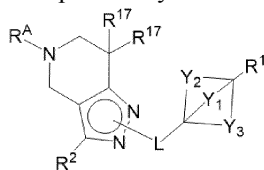
Названия соединений, предусмотренных в данном документе, получали с применением ChemDraw Ultra версии 12.0 (CambridgeSoft®) или JChem версии 5.3.1 (ChemAxon).

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению", "соединения согласно настоящему изобретению" или "соединения, предусмотренные в данном документе" относится к соединениям формулы (A), формулы (I), формулы (II) и их подформул (таким как соединения формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) и их фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также изначально образованным фрагментам.

Используемые в данном документе термины в формах единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать с охватом как форм единственного числа, так и множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия по контексту.

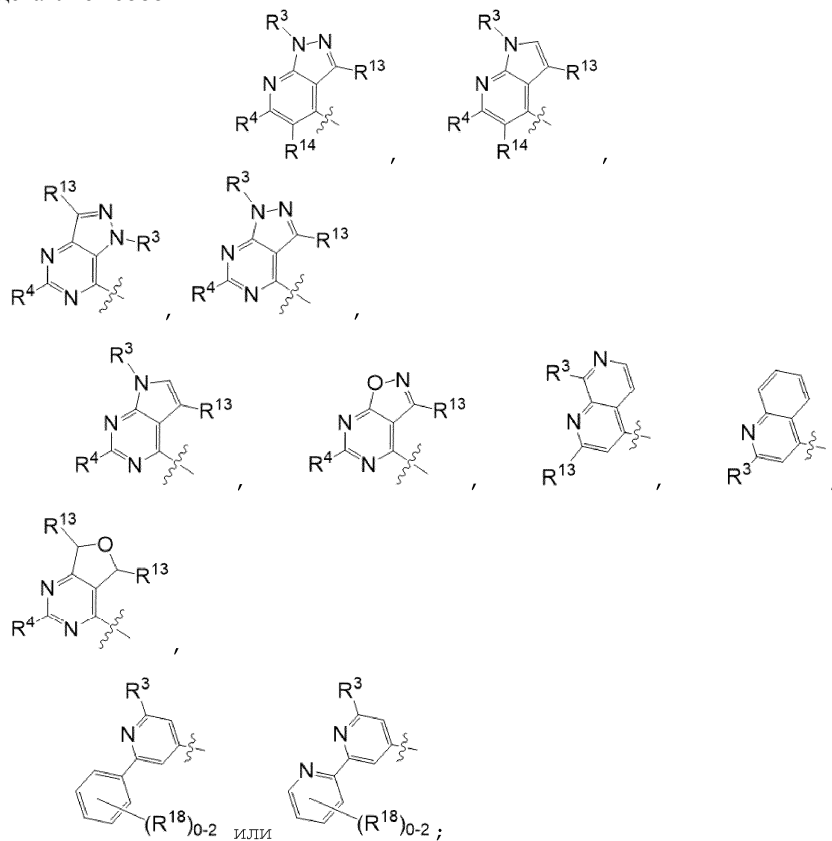
Соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, имеющие структуру формулы (A), или их фармацевтически приемлемую соль:



формула (A),

где R<sup>A</sup> представляет собой



L представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

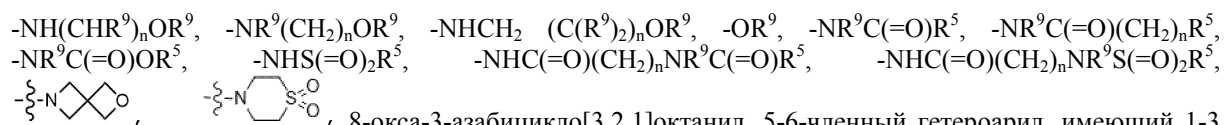
Y<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y<sub>2</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -XCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>X-;

X представляет собой -CH<sub>2</sub>- или O;

R<sup>1</sup> представляет собой -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>, -NHC(=O)OR<sup>9</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>NHR<sup>8</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>m</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NHR<sup>8</sup>, -N(R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>), -NH(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)OR<sup>11</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NHCH<sub>2</sub>(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>,



8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-3 члена кольца, независимо выбранных из N, O и S, и 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> и O, который является незамещенным или замещенными 1-2 группами R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, замещенный 1-2 группами R<sup>15</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, -CD<sub>3</sub> или бензил, замещенный 1-2 группами R<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой H, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген или фенил, замещенный 0-2 группами R<sup>18</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -CD<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, окса-3-азабицикло[3.2.1]октан или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами R<sup>12</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, гидроксила, оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного 1-3 -OH;

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, -(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного 1-3 -OH;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;

R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильными группами;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, гидроксила, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного 1-3 -OH;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>14</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>15</sup> представляет собой -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>NHR<sup>8</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHR<sup>6</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>8</sup>, -N(R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>), -NH(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)OR<sup>11</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup> или -NHCH<sub>2</sub>(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>;

каждый R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

каждый R<sup>17</sup> независимо выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

каждый R<sup>18</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

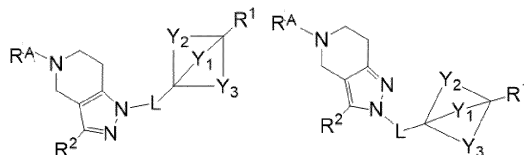
m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Определенные аспекты и примеры соединений согласно настоящему изобретению предусмотрены в следующем перечне дополнительных пронумерованных вариантов осуществления.

Необходимо понимать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение, имеющее структуру формулы (A), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль:

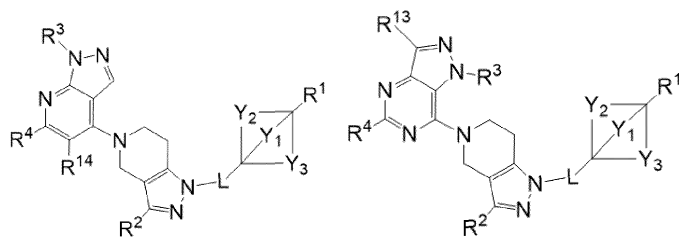


формула (I),

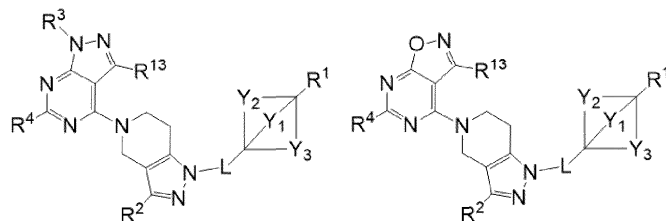
формула (II).

где Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>A</sup> являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

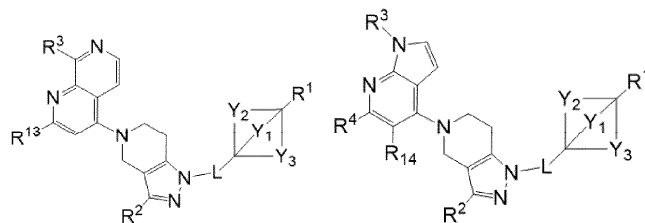
Вариант осуществления 2. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (In), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik), или его фармацевтически приемлемую соль:



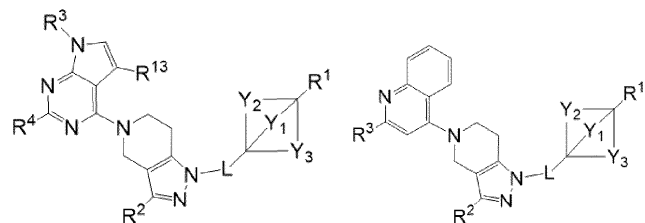
формула (Ia), формула (Ib),



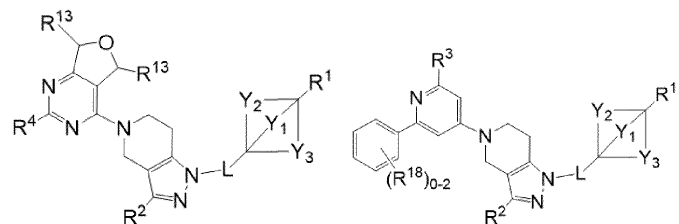
формула (Ic), формула (Id),



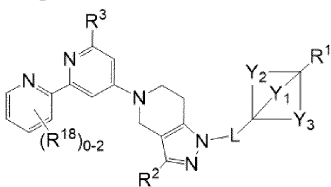
формула (Ie), формула (If),



формула (Ig), формула (Ih),



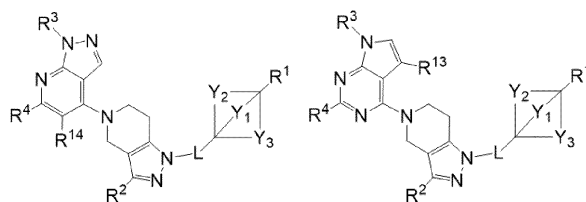
формула (Ii), формула (Ij),



формула (Ik),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{18}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

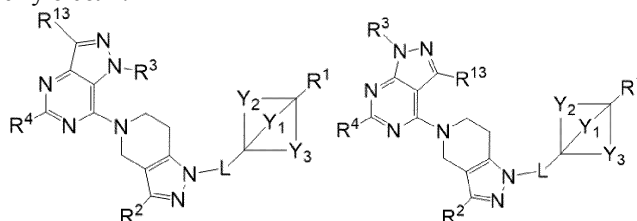
Вариант осуществления 3. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ia) или формулы (Ig), или его фармацевтически приемлемую соль:



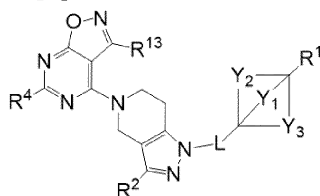
формула (Ia), формула (Ig),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

Вариант осуществления 4. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ib), формулы (Ic) или формулы (Id), или его фармацевтически приемлемую соль:



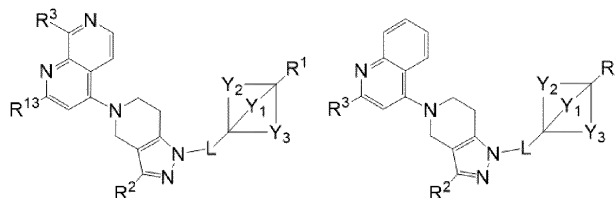
формула (Ib), формула (Ic),



формула (Id),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

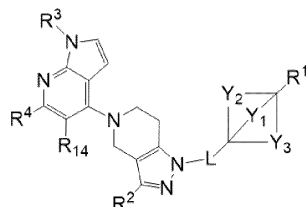
Вариант осуществления 5. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ie) или формулы (Ih), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (Ie), формула (Ih),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

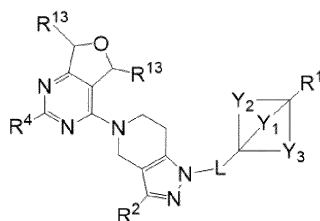
Вариант осуществления 6. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (If), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (If),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{14}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

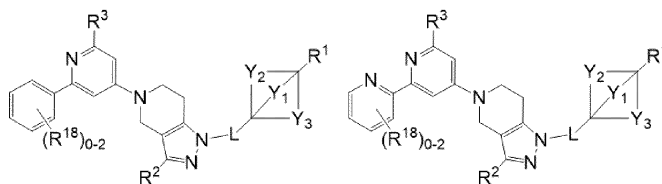
Вариант осуществления 7. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ii), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (Ii),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и каждый  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

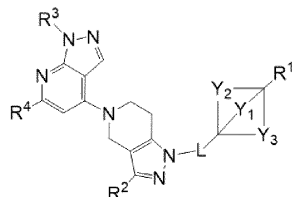
Вариант осуществления 8. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ij) или формулы (Ik), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (Ij), формула (Ik),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{18}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

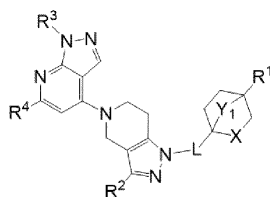
Вариант осуществления 9. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Im), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (Im),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

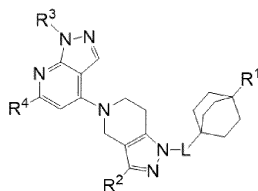
Вариант осуществления 10. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (In), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (In),

где  $Y_1$ ,  $X$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

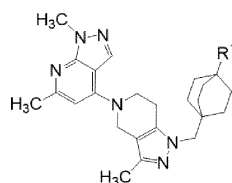
Вариант осуществления 11. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Io), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (Io),

где  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

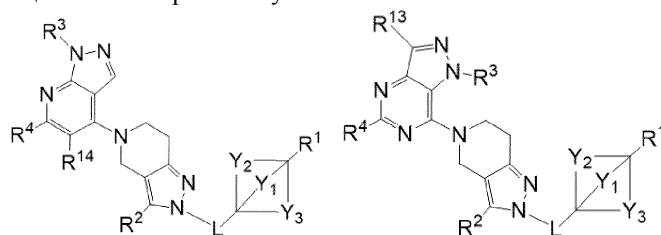
Вариант осуществления 12. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (I), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Ip), или его фармацевтически приемлемую соль:



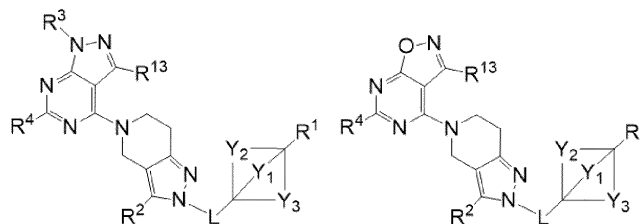
формула (Ip),

где R<sup>1</sup> является таким, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

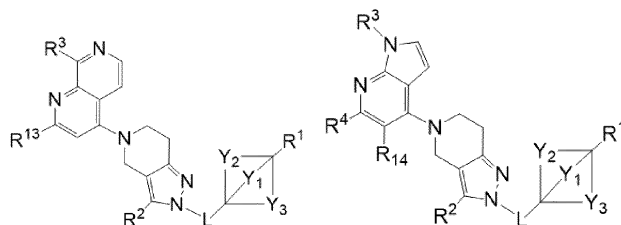
Вариант осуществления 13. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIa), формулы (IIb), формулы (IIc), формулы (IId), формулы (IIe), формулы (IIf), формулы (IIg), формулы (IIh), формулы (Iii), формулы (IIj) или формулы (IIk), или его фармацевтически приемлемую соль:



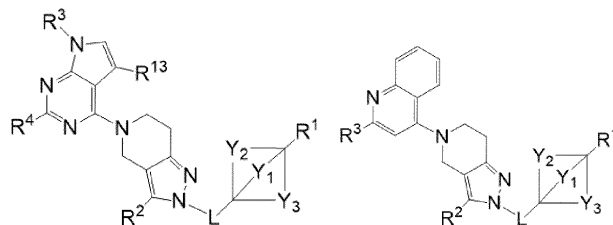
формула (IIa), формула (IIb),



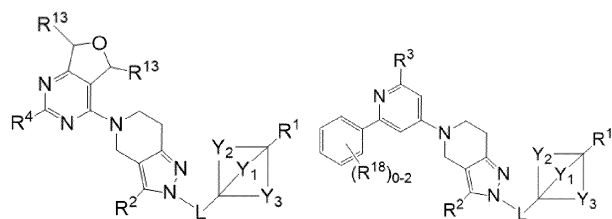
формула (IIc), формула (IId),



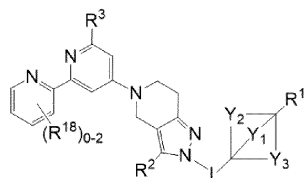
формула (IIe), формула (IIf),



формула (IIg), формула (IIh),



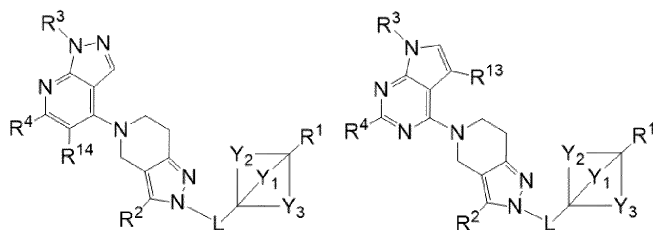
формула (IIIi), формула (IIIj),



формула (IIIk),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{18}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

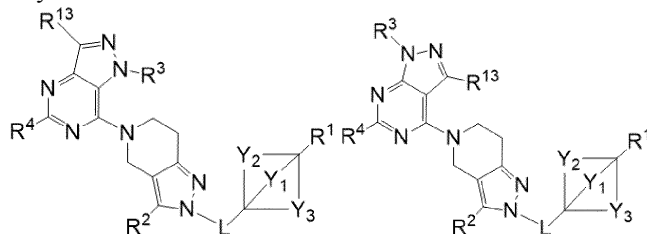
Вариант осуществления 14. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIa) или формулы (IIg), или его фармацевтически приемлемую соль:



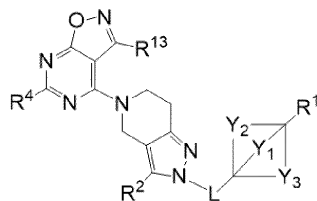
формула (IIa), формула (IIg),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

Вариант осуществления 15. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIb), формулы (IIc) или формулы (IId), или его фармацевтически приемлемую соль:



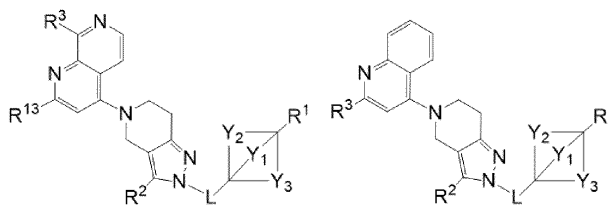
формула (IIb), формула (IIc),



формула (IId),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

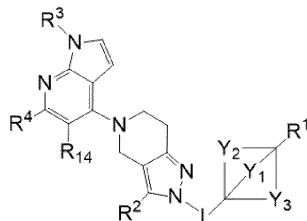
Вариант осуществления 16. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIe) или формулы (IIh), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (IIe), формула (IIh),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

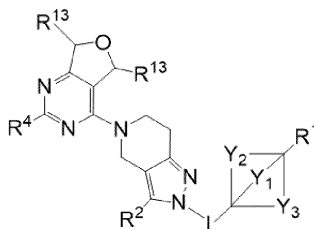
Вариант осуществления 17. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (IIf),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{14}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

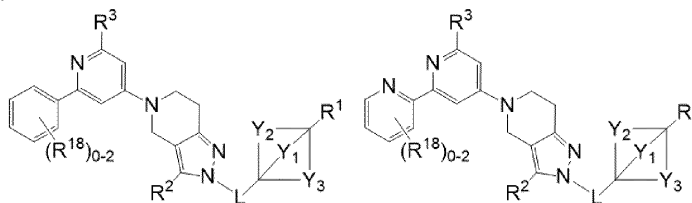
Вариант осуществления 18. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIi), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (IIi),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и каждый  $R^{13}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

Вариант осуществления 19. Соединение, имеющее структуру формулы (A) или формулы (II), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IIj) или формулы (IIk), или его фармацевтически приемлемую соль:



формула (IIj), формула (IIk),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{18}$  являются такими, как определено в данном документе для соединений формулы (A).

Вариант осуществления 20. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

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

$Y_1$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$Y_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$Y_3$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-XCH_2-$ ;

$X$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $O$ ;

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  
 $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$ ,  
 $-NHC(=O)OR^9$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  
 $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ ,  $-NR^9C(=O)R^5$ ,  $-NR^9C(=O)(CH_2)_nR^5$ ,  $-NR^9C(=O)OR^5$ ,  $-NHS(=O)_2R^5$ ,

$-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$  или  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил;

$\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $-\text{CD}_3$ ;

$\text{R}^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или галоген;

каждый  $\text{R}^5$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила,  $-\text{CD}_3$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^{12}$ ;

каждый  $\text{R}^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила,  $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;

каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

$\text{R}^{11}$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1-3  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильными группами;

каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;

$\text{R}^{13}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

$\text{R}^{14}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

каждый  $\text{R}^{16}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

каждый  $\text{R}^{17}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

каждый  $\text{R}^{18}$  независимо выбран из галогена, -CN,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 21. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

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

$\text{Y}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

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

$\text{Y}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{XCH}_2-$ ;

X представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или O;

$\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$  или  $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил;

$\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $-\text{CD}_3$ ;

$\text{R}^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или галоген;

каждый  $\text{R}^5$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила,  $-\text{CD}_3$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^{12}$ ;

каждый  $\text{R}^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила,  $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;

каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

$\text{R}^{10}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил;

каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;

$\text{R}^{13}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

$\text{R}^{14}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

каждый  $\text{R}^{16}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;

каждый  $\text{R}^{17}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

каждый  $\text{R}^{18}$  независимо выбран из галогена, -CN,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;

m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 22. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

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

$\text{Y}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

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

$\text{Y}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{XCH}_2-$ ;

X представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или O;

$\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHR}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$  или  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил;

$\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $-\text{CD}_3$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $NH_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген;  
 каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-CD_3$  и  $-(CH_2)_nOR^9$ ;  
 $R^6$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $R^{12}$ ;  
 каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$  и  $C_1$ - $C_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 $R^{13}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^{14}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 каждый  $R^{16}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 каждый  $R^{17}$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
 каждый  $R^{18}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
 m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
 n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 23. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHC(=O)OR^9$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-N(R^6R^8)$ ,  $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  $-NH(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CHR^9)_nR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$ ,  $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NR^9(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^5$ ,  $-NR^9C(=O)(CH_2)_nR^5$ ,  $-NR^9C(=O)OR^5$ ,  $-NHS(=O)_2R^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$  или  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$ .

Вариант осуществления 24. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHC(=O)OR^9$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  $-NH(CH_2)_nR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$ ,  $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NR^9(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^5$ ,  $-NR^9C(=O)OR^5$ ,  $-NHS(=O)_2R^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$  или  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$ .

Вариант осуществления 25. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHC(=O)OR^9$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ ,  $-NR^9C(=O)R^5$ ,  $-NR^9C(=O)(CH_2)_nR^5$ ,  $-NR^9C(=O)OR^5$ ,  $-NHS(=O)_2R^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$  или  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$ .

Вариант осуществления 26. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$  или  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ .

Вариант осуществления 27. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$  или  $-NHR^8$ .

Вариант осуществления 28. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$  или  $-NHR^8$ .

Вариант осуществления 29. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^1$  представляет собой  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$  или  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ .

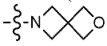
Вариант осуществления 30. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHR^6$  или  $-NH_2$ .

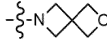
Вариант осуществления 31. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$  или

-NHR<sup>6</sup>.

Вариант осуществления 32. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где R<sup>1</sup> представляет собой -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>m</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NH(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NHCH<sub>2</sub>(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup> или -NHCH<sub>2</sub>(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>.

Вариант осуществления 33. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NHR<sup>8</sup>, -N(R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>) или -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>.

Вариант осуществления 34. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где R<sup>1</sup> представляет собой -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>NHR<sup>8</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHR<sup>6</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>8</sup>, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил,  или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> или O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами R<sup>7</sup>.

Вариант осуществления 35. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где R<sup>1</sup> представляет собой -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>m</sub>NHR<sup>5</sup>, -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, -NHR<sup>6</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -NHR<sup>8</sup>, -NH(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>, NHCH<sub>2</sub>(C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>9</sup>, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил,  или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> или O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами R<sup>7</sup>.

Вариант осуществления 36. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

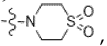
L представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y<sub>2</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -XCH<sub>2</sub>-;

X представляет собой -CH<sub>2</sub>- или O;

R<sup>1</sup> представляет собой , , -OR<sup>9</sup>, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-3 члена кольца, независимо выбранных из N, O и S, или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> или O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или -CD<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, галогена, гидроксила, оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, замещенного 1-3 -ОН;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>14</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

каждый R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

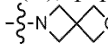
каждый R<sup>17</sup> независимо выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

каждый R<sup>18</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 37. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и

формулы (IIa-IIk), где R<sup>1</sup> представляет собой 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, , незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> и O, или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH, NR<sup>16</sup> или O, замещенный 1-2 группами R<sup>7</sup>, где каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, гидроксила и оксо.





Вариант осуществления 68. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^4$  представляет собой H,  $NH_2$  или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Вариант осуществления 69. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^4$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Вариант осуществления 70. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-(CH_2)_nOR^9$ .

Вариант осуществления 71. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-CD_3$ .

Вариант осуществления 72. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^5$  независимо выбран из метила, этила, изопропила, трет-бутила,  $-CD_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$  и  $-CH_2CH_2OCH_3$ .

Вариант осуществления 73. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^7$  независимо выбран из метила, этила и оксо.

Вариант осуществления 74. Соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib) и формулы (Ic), где каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$  и  $C_1$ - $C_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН.

Вариант осуществления 75. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^8$  независимо выбран из  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OCH_2CH_3$  и  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ .

Вариант осуществления 76. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

Вариант осуществления 77. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где каждый  $R^9$  независимо выбран из H, метила и этила.

Вариант осуществления 78. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^{13}$  представляет собой H.

Вариант осуществления 79. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Вариант осуществления 80. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^{14}$  представляет собой H.

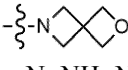
Вариант осуществления 81. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^{13}$  представляет собой H, и  $R^{14}$  представляет собой H.

Вариант осуществления 82. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где m равняется 1, 2 или 3 и n равняется 1, 2, 3 или 4.

Вариант осуществления 83. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где m равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 84. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где n равняется 1, 2, 3 или 4.

Вариант осуществления 85. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mR^6$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$ ,

$-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ , 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил,  или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  или O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $R^7$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-(CH_2)_nOR^9$ ;

$R^6$  представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH и O, или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила, гидроксила и оксо;

каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила и  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^{16}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 86. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,

$-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^8$ , 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил,  или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  или O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $R^7$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-(CH_2)_nOR^9$ ;  
 $R^6$  представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  и O, или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;  
каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила, гидроксила и оксо;  
каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила и  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ ;  
каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 87. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  
 $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$  или  $-NHR^8$ ;  
каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-(CH_2)_nOR^9$ ;  
 $R^6$  представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  и O, или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;  
каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$  и  $C_1$ - $C_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 88. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  
 $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$  или  $-NHR^8$ ;  
каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-(CH_2)_nOR^9$ ;  
каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(C(R^9)_2)_nOR^9$  и  $C_1$ - $C_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 89. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  
 $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$  или  $-NHR^6$ ;  
 $R^6$  представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $NR^{16}$  и O, или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;  
каждый  $R^9$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  
m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Вариант осуществления 90. Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), где  
L представляет собой  $-CH_2-$ ;  
 $Y_1$  представляет собой  $-CH_2CH_2-$ ;  
 $Y_2$  представляет собой  $-CH_2CH_2-$ ;  
 $Y_3$  представляет собой  $-XCH_2-$ ;  
X представляет собой  $-CH_2-$ ;  
 $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ;  
 $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^6$  представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH и O;  
 $R^{13}$  представляет собой H;  
 $R^{14}$  представляет собой H;  
каждый  $R^{17}$  представляет собой H.

Вариант осуществления 91. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксетан-3-амин;

N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(диметиламино)ацетамида;

(S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид;

(R)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид;

6-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

4-(1-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(2-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(1-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(2-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-((5-(5-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

1,6-диметил-4-(3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина;

1,3,5-триметил-7-(3-метил-1-(4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидина;

N-(2-метоксиэтил)-4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-(4-(5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолина;

2-(этиламино)-N-(4-(3-метил-5-(6-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида;

4-(4-(3-метил-5-(6-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолина;

2-(этиламино)-N-(4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида;

4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(оксетан-3-илметил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

3-(диметиламино)-N-(4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропанамида;

4-(4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолина;

4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

N-циклобутил-4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

N,N-дициклобутил-4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-

пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин; 6-метил-4- (3-метил-1- (4- (пиперидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидина;

6-метил-4- (3-метил-1- (4- (пирролидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидина;

(3- ( (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) амин) метил) оксетан-3-ил) метанола;

N- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) азетидин-3-карбоксамид;

(S) -N- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-3-карбоксамид;

(S) -N- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-2-карбоксамид;

(R) -N- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-3-карбоксамид;

(R) -N- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-2-карбоксамид;

3, 6-диметил-4- (3-метил-1- (4-морфолинобицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) изоксазоло [5, 4-d] пиримидина;

1, 3, 5-триметил-7- (3-метил-1- (4- (пиперидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидина;

1, 6-диметил-4- (3-метил-1- (4- (пиперидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидина;

4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-бис(тридейтерометил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-диметилбицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ол;

N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида;

N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонамида;

трет-бутил-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(метил)карбамата;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин;

1-метилциклопропил-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата;

3-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин;

4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

N-циклобутил-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)-N-изопропилбицикло[2.2.2]октан-1-амин;

2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пропан-1-ол;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)-N-этилбицикло[2.2.2]октан-1-амин;

5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил;

4-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин;

4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

N-(2,2-дифторэтил)-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

-((3-метил-5-(2-метилхинолин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4-((3-метил-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

1-((4-(азетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-

тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -7, 7-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-2-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- (4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) тиоморфолина 1, 1-диоксида;

5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-1-((4- (пиперидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

1- (4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) азетидин-3-ола;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N- (2-метоксиэтил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N, N-бис (2-метоксиэтил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N- (2-этоксиэтил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N, N-бис (2-этоксиэтил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N- (2-метоксиэтил) -N-метилбицикло [2.2.2] октан-1-амин;

(3S, 4R) -1- (4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) пирролидин-3, 4-диола;

(S) -1- (4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) пирролидин-3-ола;

2- ((4- ((5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-

ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) amino) -N, N-диметилацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -N-метилоксетан-3-амин;

4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N-изопропил-N-метилбицикло [2.2.2] октан-1-амин;

N-циклобутил-4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N-метилбицикло [2.2.2] октан-1-амин;

(3S, 4S) -1- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) пирролидин-3, 4-диола;

1- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -2-оксабицикло [2.2.2] октан-4-амин;

5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-1- ( (4- (пирролидин-1-ил) -2-оксабицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

4- ( (5- (6- (4-фторфенил) -1-метил-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- (4- (1- ( (4-аминобицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -3-метил-6, 7-дигидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4H) -ил) пиридин-2-ил) бензонитрила;

3-метил-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -1- ( (4- (пирролидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

2-метил-4- (3-метил-1- ( (4- (пирролидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6, 7-дигидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5 (4H) -ил) -1, 7-нафтиридина;

4- ( (5- (2- (4-фторфенил) пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (5- (2- (2-фтор-4-метилфенил) пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (5- (2- (4-метоксифенил) пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (3-метил-5- (2- (п-толил) пиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- (2- (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) этил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (5- (2, 8-диметил-1, 7-нафтиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (3-метил-5- (2-метил-6-фенилпиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (5- ( [2, 2'-бипиридин] -4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-1- ( (4- (пиперидин-1-ил) -2-оксабицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N- (1-метоксипропан-2-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N-этил-N-метилбицикло [2.2.2] октан-1-амин;

1- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -N, N-диметил-2-оксабицикло [2.2.2] октан-4-амин;

2- ( (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) амина) -1- (пиперидин-1-ил) этанона;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-

метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -2- (пирролидин-1-ил) ацетамида;

4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) -N- (2-метокси-2-метилпропил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

1- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) -N- (2-метоксиэтил) -2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин;

4- ( (5- (2-хлор-5, 7-дигидрофуран[3, 4-д]пиримидин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин;

4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -1-метилпиперазин-2-он;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -3- (диметиламино) пропанамид;

2- ( (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) амин) -1- (пирролидин-1-ил) этанон;

(R) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -2-метилморфолина;

1- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -4-метилпиперазин-2-он;

(S) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -2-метилморфолина;

(2S, 6R) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -2, 6-диметилморфолина;

(2S, 6S) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло[3, 4-б]пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4, 3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) -2, 6-диметилморфолина;

N- (циклобутилметил) -1- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -2-оксабицикло [2.2.2] октан-4-амин;

(2R, 6R) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2, 6-диметилморфолина;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (этиламино) ацетамида;

3-амино-N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) пропанамида;

6- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2-окса-6-азаспиро [3.3] гептана;

(R) -N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (метиламино) пропанамида;

(S) -N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (метиламино) пропанамида;

1- ( (4- (1H-имидазол-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридина;

(1R, 5S) -3- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -8-окса-3-азабицикло [3.2.1] октана;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (метиламино) ацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -4-метилморфолин-3-карбоксамида;

1- ( (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) amino) -2-метилпропан-2-ола;

2- (этиламино) -N- (4- ( (3-метил-5- (5-метил-1Н-пиразоло [4, 3-b] пиридин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) ацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-2-карбоксамид;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -3- (этиламино) пропанамида;

N-этил-4- ( (3-метил-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

(S) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -3-метилморфолина;

(R) -4- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -3-метилморфолина;

N- (2-метоксиэтил) -4- ( (3-метил-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) азетидин-3-карбоксамид;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (этил (метил) amino) ацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (3-фторазетидин-1-ил) ацетамида;

2- (бис (тридейтерометил) amino) -N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-

пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) ацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2-гидроксиацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетамида;

(3- ( ( (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) амино) метил) оксетан-3-ил) метанола;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (N-метилметилсульфонамидо) ацетамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (N-метилацетамидо) ацетамида;

4- ( (3-метил-5- (6-метил-1- (тридейтерометил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин; амина;

(S) -N- (4- ( (5- (1-этил-6-метил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-3-карбоксамида;

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -3- (метиламино) пропанамида;

N-циклобутил-1- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) -2-оксабицикло [2.2.2] октан-4-амин; амина;

N-циклобутил-4- ( (3-метил-5- (2-фенилпиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-

ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин; трет-бутил- (4- ( (5- (1-этил-6-метил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) карбамата; трет-бутил- (4- ( (3-метил-5- (2-метил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) карбамата; трет-бутил- (4- ( (3-метил-5- (2-метил-1, 7-нафтиридин-4-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) карбамата; трет-бутил- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.1] гептан-1-ил) карбамата; 4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин и 4- ( (5- (1-этил-6-метил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин.

**Вариант осуществления 92. Соединение формулы (А), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из**

N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) оксетан-3-амин; N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2- (диметиламино) ацетамида; (S)-N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-3-карбоксамид; (R)-N- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) морфолин-3-карбоксамид и 6- (4- ( (3-метил-5- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразоло [4, 3-d] пиримидин-7-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидро-1Н-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) -2-окса-6-азаспиро [3.3] гептана.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур определенные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению представлены в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например в форме чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от количества асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение подразумевает включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с использованием общепринятых методик. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. В случае если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (А), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) получают в качестве фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты посредством осуществления реакции соединения формулы (А), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) в форме свободного основания со стехиометрическим количеством подходящей фармацевтически приемлемой органической кислоты или неорганической кислоты или подходящего реагента анионного обмена. Некоторые соединения по настоящему изобретению способны к образованию солей присоединения кислоты ввиду присутствия аминогрупп или подобных им групп. В качестве альтернативы солевые формы соединений формулы (А), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) получают с применением солей исходных материалов или промежу-

точных соединений.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Органическая кислота или неорганические кислоты, применяемые для образования определенных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты соединений формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk), включают без ограничения сирислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, карбоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту, хлортеофиллинат, лимонную кислоту, этандисульфоновую кислоту, фумаровую кислоту, D-глицеро-O-гулогептоновую кислоту, галактаровую кислоту, галактаровую кислоту/муциновую кислоту, глюцептовую кислоту, глюкогептоновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, глутаматную кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, изэтионовую кислоту, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лаурилсерную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, мезиловую кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтойную кислоту, 1-гидроксид-2-нафтойную кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, октадекановую кислоту, олеиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, палеовую кислоту, фосфорную кислоту, полигалактуроновую кислоту, пропионовую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, сульфосалициловую кислоту, серную кислоту, винную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и трифенилуксусную кислоту.

Перечни дополнительных подходящих солей присоединения кислоты можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Германия, 2002).

Солевые формы соединений согласно настоящему изобретению можно превращать в свободные соединения посредством обработки подходящим основным средством.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) включают без ограничения такие солевые формы, как ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат и ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксетан-3-амин в такой солевой форме, как ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(диметиламино)ацетамид в такой солевой форме, как ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает (S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид в такой солевой форме, как ацетат, адипат, аскорбат, аспаргат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, *p*-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает (R)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид в такой солевой форме, как ацетат, адипат, аскорбат, аспаргат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, *p*-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает 6-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан в такой солевой форме, как ацетат, адипат, аскорбат, аспаргат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напзилат, 2-напзилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, *p*-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат или ксинафоат.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно меченых форм соединений. Изотопно меченые соединения имеют структуры, изображенные посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Настоящее изобретение включает различные изотопно меченые соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно меченые соединения являются пригодными в метаболических исследованиях (с использованием  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности,  $^{18}\text{F}$  или меченое соединение может быть особенно желательно для исследований PET или SPECT. Изотопно меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно меченых реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е.  $^2\text{H}$  или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрацию такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, можно определить по-

средством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между распространенностью изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают такие, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы можно получать из соединений согласно настоящему изобретению посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений согласно настоящему изобретению со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение дополнительно предусматривает сокристаллы, содержащие соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk).

Все способы, описанные в данном документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Применение всех возможных примеров или примерных формулировок (например, "такой как") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом предусматривает энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 50%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 60%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 70%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 80%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 90%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 95%, или энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%, в (R)-или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, применяемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде практически чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, ди-ацетилвинной кислоты, ди-О,О'-п-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с помощью фармацевтически приемлемых растворителей (в том числе воды); сле-

довательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко используемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

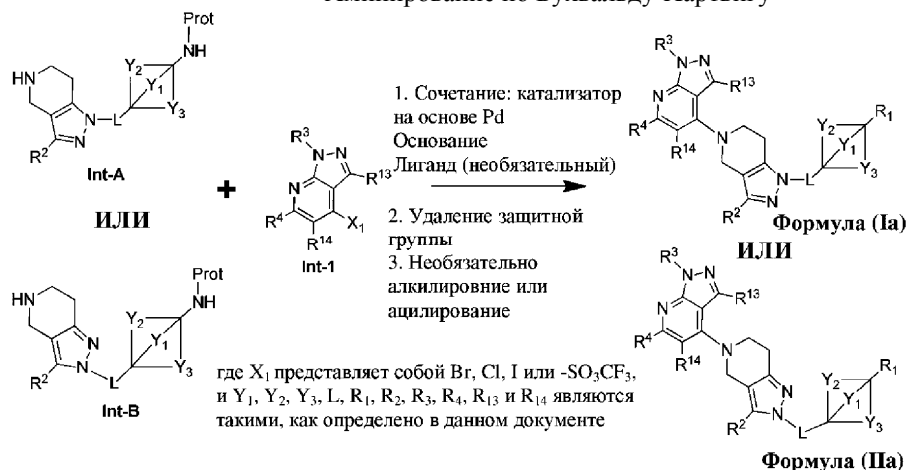
Способы получения соединений формулы (A) и ее подформулы Общие процедуры получения соединений формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) и формулы (IIa-IIk) описаны в данном документе. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например гидроксигруппы, аминогруппы, имино-, тио-или карбоксигруппы, если они необходимы в конечном продукте, могут быть защищены во избежание нежелательного участия их в реакциях. В пределах объема данного текста только легко удаляемая группа, которая не является составляющей частью конкретно требуемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначена как "защитная группа", если контекст не указывает иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross и J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4<sup>th</sup> edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 и в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характеристикой защитных групп является то, что их можно легко удалять (т.е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например, посредством сольволиза, восстановления, фотолиза или в качестве альтернативы в физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

Соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) получают посредством способов, описанных в данном документе и проиллюстрированных в примерах. Неограничивающие примеры схем синтеза, применяемых для получения соединений согласно настоящему изобретению, проиллюстрированы на схемах 1 и 2.

На схеме 1 проиллюстрирован один вариант осуществления получения соединений формулы (A), формулы (I) и формулы (II) с применением аминирования по Бухвальду-Хартвику, где катализируемое Pd перекрестное сочетание защищенного аминного промежуточного соединения (Int-A) или защищенного аминного промежуточного соединения (Int-B) с гетероарилгалогенидным промежуточным соединением (Int-1), после которого следует удаление защитной группы, обеспечивает получение соединения формулы (Ia) или формулы (IIa) соответственно, где R<sup>1</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>. Дополнительное алкилирование или ацилирование приводит в результате к получению соединения формулы (Ia) или формулы (IIa), где R<sup>1</sup> является таким, как дополнительно определено в данном документе.

### Схема 1

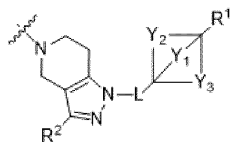
#### Аминирование по Бухвальду-Хартвику



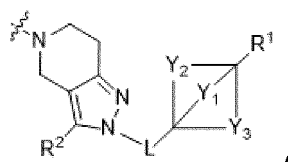
В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (A), формулы (I) и формулы (II) можно получать путем замены промежуточного соединения (Int-1) любым из промежуточных соединений Int-2, Int-3, Int-4, Int-5, Int-6, Int-7, Int-8, Int-9, Int-10 или Int-11, что приводит в результате к получе-

нию соединений формулы (Ic), формулы (Ib), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (Ij), формулы (Ii), формулы (Ik), формулы (In), формулы (Iic), формулы (Iib), формулы (Iif), формулы (Iig), формулы (Iid), формулы (Iie), формулы (Iij), формулы (Iii), формулы (Iik) и формулы (Iih) соответственно.

В табл. 1 показаны альтернативные промежуточные соединения и соответствующие продукты, где  $TG_A$  представляет собой



$TG_B$  представляет собой

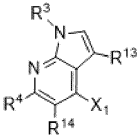
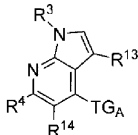
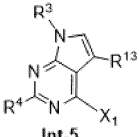
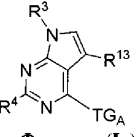
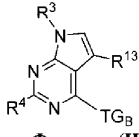
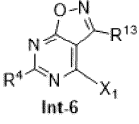
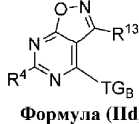
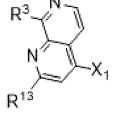
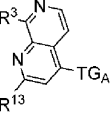
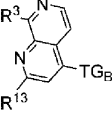
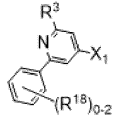
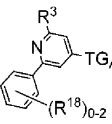
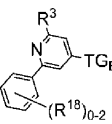
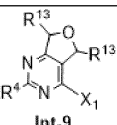
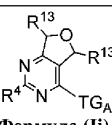
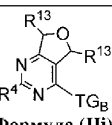
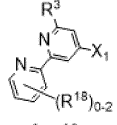
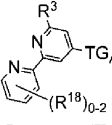
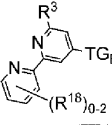
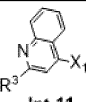
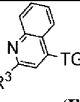
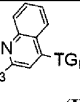


$X_1$  представляет собой Br, Cl, I или  $-SO_3CF_3$ ;

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , L,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  являются такими, как определено в данном документе.

Таблица 1

| Альтернатива<br>Int-1 | Продукт с Int-A<br>после удаления<br>защитной группы и<br>необязательного<br>алкилирования или<br>ацилирования | Продукт с Int-B<br>после удаления защитной<br>группы и<br>необязательного<br>алкилирования или<br>ацилирования |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Int-2</b></p>   | <p><b>Формула (Ic)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (Iic)</b></p>                                                                                    |
| <p><b>Int-3</b></p>   | <p><b>Формула (Ib)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (Iib)</b></p>                                                                                    |

|                                                                                                      |                                                                                                            |                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Int-4</b>    | <br><b>Формула (If)</b>   | <br><b>Формула (IIf)</b>    |
| <br><b>Int-5</b>    | <br><b>Формула (Ig)</b>   | <br><b>Формула (IIg)</b>    |
| <br><b>Int-6</b>    | <br><b>Формула (Id)</b>   | <br><b>Формула (IIId)</b>   |
| <br><b>Int-7</b>    | <br><b>Формула (Ie)</b>   | <br><b>Формула (IIe)</b>    |
| <br><b>Int-8</b>    | <br><b>Формула (Ij)</b>   | <br><b>Формула (IIj)</b>    |
| <br><b>Int-9</b>  | <br><b>Формула (Ii)</b> | <br><b>Формула (IIi)</b>  |
| <br><b>Int-10</b> | <br><b>Формула (Ik)</b> | <br><b>Формула (IIk)</b>  |
| <br><b>Int-11</b> | <br><b>Формула (Ih)</b> | <br><b>Формула (IIh)</b> |

Катализатор на основе Pd, применяемый в реакциях сочетания согласно схеме 1, выбран из катализаторов на основе Pd(II), например бис-(три-о-толилфосфин)палладия(II) дихлорида, бис-(три-о-толилфосфин)Pd(dba)<sub>2</sub>, бис-(три-о-толилфосфин)Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), (три-о-толилфосфин)Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> и палладацикла.

Необязательный лиганд согласно схеме 1 выбран из дифенилфосфинобинафила (BINAP), дифенилфосфиноферроцена (DPPF), три-о-толилфосфина (P(o-tol)<sub>3</sub>), трифенилфосфина (PPh<sub>3</sub>), три-трет-бутилфосфина (P(t-Bu)<sub>3</sub>), 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (BrettPhos), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила (t-BuBrettPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (t-BuXPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (DavePhos), 2'-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметилбифенил-2-амин, 2-ди-трет-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (t-BuDavePhos), 2-дифенилфосфино-2',6'-бис-(диметиламино)-1,1'-бифенила (PhCPhos), 2-ди(трет-бутил)фосфино-2',4',6'-триизопропил-3-метокси-6-метилбифенила (RockPhos), 2-(диадмантанфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила (AdBrettPhos), ди-трет-бутил(2',4',6'-трициклогексил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина,

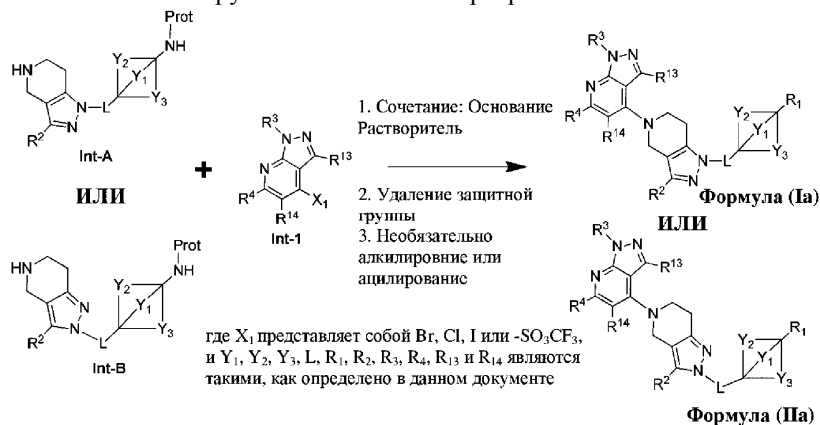
ди-трет-бутил (2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина, 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos), 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)-N1,N1,N3,N3-тетраметилбензол-1,3-диамина (CPhos), 2'-(дифенилфосфино)-N,N'-диметил-(1,1'-бифенил)-2-амин (PhDavePhos), 2-{бис-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]фосфино}-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (JackiePhos), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфина (JohnPhos), (2-бифенил)дициклогексилфосфина (CyJohnPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенила (MePhos), 2-ди-трет-бутилфосфино-2'-метил-1,1'-бифенила (t-BuMePhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (SPhos), гидрата натрия 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-бифенил-3-сульфоната (sSPhos), рац-2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтила (TrixiePhos), 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропилбифенила (Me<sub>4</sub> t-BuXPhos), гидрата натриевой соли 2'-дициклогексилфосфино-2,6-диизопропил-4-сульфонато-1,1'-бифенила (XPhos-SO<sub>3</sub>Na), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-4,5-диметокси-3,6-диметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина, 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-4-амин и трициклогексилфосфина (P(Cy)<sub>3</sub>).

Основания, применяемые в таких реакциях сочетания согласно схеме 1, включают KOAc, NaOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOEt, KOtBu, NaOtBu, LiHMDS, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOH, KOH, tBuOH и NEt<sub>3</sub>. Такие реакции сочетания осуществляют при перемешивании со значениями температуры в диапазоне примерно 100-180°C или проводят в микроволновой печи. Кроме того, применяют растворители, например бензол, толуол, 1,2-диметоксиэтан, ацетонитрил, DCM, DMF, THF, диоксан и N-метил-2-пирролидон. Реакцию можно осуществлять в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон.

На схеме 2 проиллюстрирован другой вариант осуществления получения соединений формулы (A), формулы (I) и формулы (II) с применением катализируемого основанием перекрестного сочетания защищенного аминного промежуточного соединения (Int-A) или защищенного аминного промежуточного соединения (Int-B) с гетероарилгалогенидным промежуточным соединением (Int-1), после которого следует удаление защитной группы с получением соединения формулы (Ia) или формулы (IIa) соответственно, где R<sup>1</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>. Дополнительное алкилирование или ацилирование приводит в результате к получению соединения формулы (Ia) или формулы (IIa), где R<sup>1</sup> является таким, как дополнительно определено в данном документе.

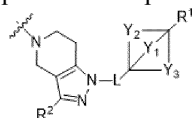
## Схема 2

### Катализируемое основанием перекрестное сочетание

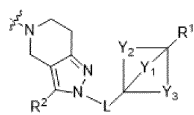


В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (A), формулы (I) и формулы (II) можно получать путем замены промежуточного соединения (Int-1) любым из промежуточных соединений Int-2, Int-3, Int-4, Int-5, Int-6, Int-7, Int-8, Int-9, Int-10 или Int-11, что приводит в результате к получению соединений формулы (Ic), формулы (Ib), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (Ij), формулы (Ii), формулы (Ik), формулы (Ih), формулы (IIc), формулы (Iib), формулы (IIe), формулы (IId), формулы (Iie), формулы (IIj), формулы (IIi), формулы (IIk) и формулы (IIh) соответственно.

В табл. 2 показаны альтернативные промежуточные соединения и соответствующие продукты, где



TG<sub>A</sub> представляет собой



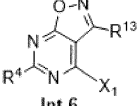
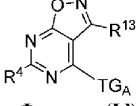
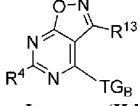
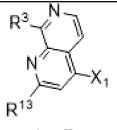
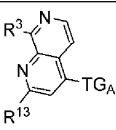
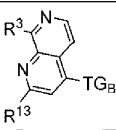
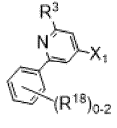
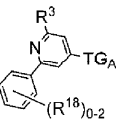
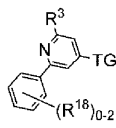
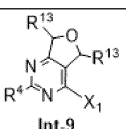
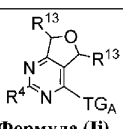
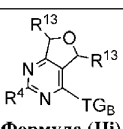
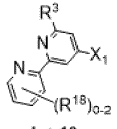
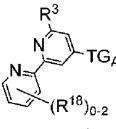
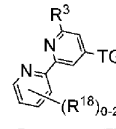
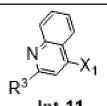
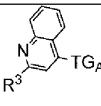
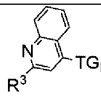
TG<sub>B</sub> представляет собой

X<sub>1</sub> представляет собой Br, Cl, I или -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> являются такими, как определено в данном документе.

Таблица 2

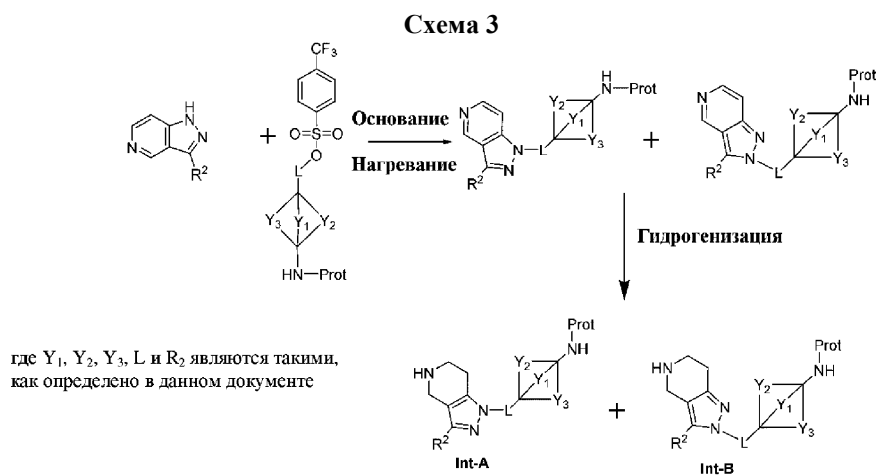
| Альтернатива<br>Int-1 | Продукт с Int-A<br>после удаления<br>защитной группы и<br>необязательного<br>алкилирования или<br>ацилирования | Продукт с Int-B<br>после удаления защитной<br>группы и<br>необязательного<br>алкилирования или<br>ацилирования |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Int-2</b></p>   | <p><b>Формула (Ic)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (Ic)</b></p>                                                                                     |
| <p><b>Int-3</b></p>   | <p><b>Формула (Ib)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (Ib)</b></p>                                                                                     |
| <p><b>Int-4</b></p>   | <p><b>Формула (If)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (If)</b></p>                                                                                     |
| <p><b>Int-5</b></p>   | <p><b>Формула (Ig)</b></p>                                                                                     | <p><b>Формула (Ig)</b></p>                                                                                     |

|                                                                                                     |                                                                                                           |                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Int-6</b>   | <br><b>Формула (Id)</b>  | <br><b>Формула (IId)</b>  |
| <br><b>Int-7</b>   | <br><b>Формула (Ie)</b>  | <br><b>Формула (IIe)</b>  |
| <br><b>Int-8</b>   | <br><b>Формула (Ij)</b>  | <br><b>Формула (IIj)</b>  |
| <br><b>Int-9</b>   | <br><b>Формула (Ii)</b>  | <br><b>Формула (IIi)</b>  |
| <br><b>Int-10</b>  | <br><b>Формула (Ik)</b>  | <br><b>Формула (IIk)</b>  |
| <br><b>Int-11</b> | <br><b>Формула (Ih)</b> | <br><b>Формула (IIh)</b> |

Основания, применяемые в таких реакциях сочетания согласно схеме 2, включают, DIPEA, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU), NEt<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, KF, KOAc, NaOEt, KOtBu и NaOH. Такие реакции сочетания осуществляют при перемешивании со значениями температуры в диапазоне примерно 80-180°C или проводят в микроволновой печи. Растворитель, применяемый в таких реакциях сочетания согласно схеме (VII) и схеме (VIII), включает H<sub>2</sub>O, 2-метил-THF, 2-метил-THF/H<sub>2</sub>O (1:1), THF, MeOH, бутанол, трет-бутанол, EtOAc, CAN, ACN, DMSO, NMP, толуол диметилацетамид и DMF. Реакцию можно осуществлять в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон.

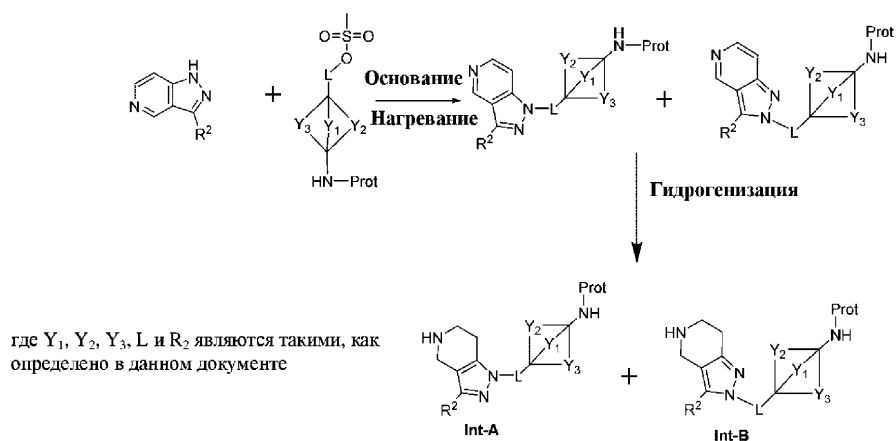
Промежуточные соединения Int-A и Int-B.

На схеме 3 проиллюстрирован вариант осуществления получения промежуточных соединений Int-A и Int-B.



На схеме 4 проиллюстрирован вариант осуществления получения промежуточных соединений Int-A и Int-B.

## Схема 4



Аминная защитная группа (Prot) на схемах 1-4 выбрана из метилкарбамата, 9-флуоренилметилкарбамата (Fmoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (Troc), трет-бутилкарбамата (Boc), 2-(триметилсилил)этилкарбамата (Teos), аллилкарбамата (Alloc), бензилкарбамата (Cbz), бензилиденамина, п-толуолсульфонамида, трифторацетамида, ацетамида, фталимида, бензиламина, 4-метоксибензиламина (PMB), аллиламина и тритиламина.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов согласно настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в котором исходные материалы получают *in situ* при условиях реакции, или в котором компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

## Примеры

Соединения по настоящему изобретению можно получать, как показано в следующих примерах. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена посредством стандартных аналитических способов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например MS, IR, ЯМР. Используемые аббревиатуры представляют собой стандартные аббревиатуры из уровня техники.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, описанных в данном документе.

Сокращения:

BH<sub>3</sub>-DMS - боран-диметилсульфид;

Солевой раствор концентрированный - водный раствор хлорида натрия;

CPME - циклопентилметилэфир;

d - дублет;

dd - дублет дублетов;

DCM - дихлорметан;

DMA - диметилацетамид;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

DME - 1,2-диметоксиэтан;

DMF - N,N-диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

DIPEA - диизопропилэтиламин;

ESI - ионизация с распылением в электрическом поле;

ESIMS - масс-спектрометрия с ионизацией с распылением в электрическом поле;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

экв. - эквивалент;

HPLC - жидкостная хроматография высокого давления;

ч - час(ы);  
 IPA - изопропиловый спирт;  
 LC-MS или LC/MS - жидкостная хроматография и масс-спектрометрия;  
 MeOH - метанол;  
 MS - масс-спектрометрия;  
 m - мультиплет;  
 мг - миллиграмм;  
 мин - минуты;  
 мл - миллилитр;  
 мм - миллиметр;  
 ммоль - миллимоль;  
 масса/заряд - соотношение массы и заряда;  
 нм - нанометр;  
 нМ - наномолярность;  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;  
 RT - время удерживания;  
 к. т. - комнатная температура;  
 s - синглет;  
 t - триплет;  
 TFA - трифторуксусная кислота;  
 THF - тетрагидрофуран;  
 УФ - ультрафиолет;  
 мкм - микрометр.  
 Оборудование.  
 Способы LC-MS.

Способ 1. Оборудование состояло из системы LC/MS Agilent с насосом для HPLC 1200sl и одинарным квадрупольным масс-спектрометром серии 6100 с ионизацией с распылением в электрическом поле (ESI). Образец вводили в колонку Waters Acquity®HSS T3 C18 1,8 мкм 2,1×50 мм при 60°C. В способе с градиентным насосом применяли скорость потока 0,9 мл/мин, в течение цикла 2,25 мин с подвижной фазой А: 0,05% TFA в H<sub>2</sub>O и подвижной фазой В: 0,035% TFA в ацетонитриле, 10%B - 100%B за 1,36 мин.

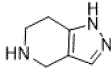
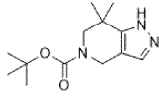
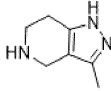
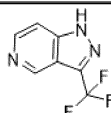
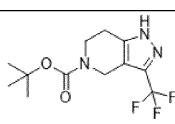
Способ 2. 3.5MIN\_10TO100B: Оборудование состояло из системы LC/MS Agilent с насосом для HPLC 1200sl и одинарным квадрупольным масс-спектрометром серии 6100 с ионизацией с распылением в электрическом поле (ESI). Образец вводили в колонку Waters Acquity®HSS T3 C18 1,8 мкм 2,1×50 мм при 60°C. В способе с градиентным насосом применяли скорость потока 0,9 мл/мин, в течение цикла 2,25 мин. с подвижной фазой А: 0,05% TFA в H<sub>2</sub>O и подвижной фазой В: 0,035% TFA в ацетонитриле, 10%B - 100%B за 1,36 мин.

Хвостовые группы.

Промежуточные соединения хвостовых групп, применяемые для получения соединений согласно настоящему изобретению, показаны ниже и в табл. 4, при этом их соответствующий синтез также описан ниже. Кроме случаев, когда их приобретали, синтез некоторых реагентов, применяемых для получения данных промежуточных соединений, также описан ниже.

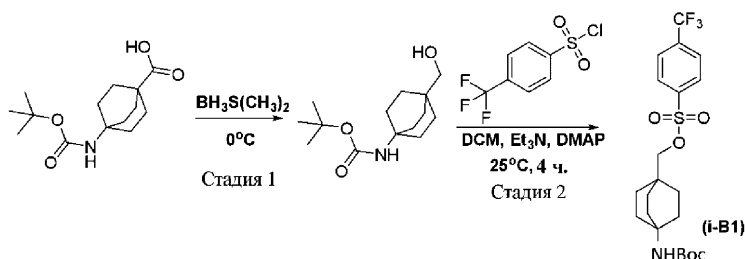
## Приобретенные реагенты.

Таблица 3

| № реагента | Структура реагента                                                                 | Название реагента                                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| i-A0       |   | 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин                                        |
| i-A1       |   | 3-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин                                                   |
| i-A2       |   | 1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин                                                           |
| i-A3       |   | трет-бутил-7,7-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат   |
| i-A4       |   | 3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин                                |
| i-A6       |   | 3-(трифторметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин                                          |
| i-A7       |  | трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат |

Синтез некоторых промежуточных соединений, применяемых в синтезе различных хвостовых групп.

Синтез 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензол-сульфоната (i-B1)



Стадия 1. К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (4,565 г, 16,9 ммоль) в THF (30 мл) добавляли  $\text{BH}_3\text{-DMS}$  (5,15 мл, 3,0 экв.) при 0°C. После добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи при к. т. Завершение реакции определяли с помощью LC/MS. Реакционную смесь затем обрабатывали посредством добавления по каплям 10% лимонной кислоты. В результате обработки водой с последующей очисткой с помощью ISCO (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) получали трет-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,31 (s, 1H), 4,31 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 2,99 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 1,75-1,61 (m, 6H), 1,41-1,27 (m, 15H).

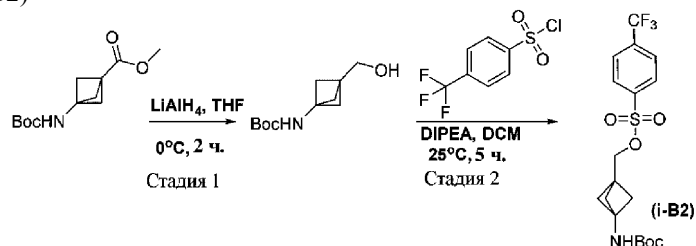
ESIMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 256,20.

Стадия 2. К смеси трет-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (1,021 г, 4,0 ммоль), и 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (1,566 г, 6,4 ммоль, 1,6 экв.), и DCM (10 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,12 мл, 2,0 экв.) и DMAP (49 мг, 0,1 экв.) при к. т. После добавления полученную в результате смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC/MS: в основном два пика, пик продукта со значением масса/заряд 408 ( $\text{M}+\text{H}^+-56$ ) и пик промежуточного соединения со значением масса/заряд 331. В результате обработки водой с последующей очисткой с помощью ISCO (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) получали продукт (i-B1) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,75-1,57 (m, 6H), 1,42-1,26 (m, 15H).

ESIMS расщ. для  $C_{21}H_{28}F_3NO_5S$  ( $M+H^+$ ) 464,17, найденное значение 408,00 ( $M+H^+-56$ ).

Синтез (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-4-(трифторметил)-бензолсульфоната (i-B2)

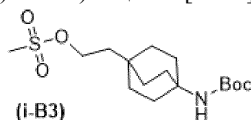


Стадия 1.  $LiAlH_4$  (83 мг, 2,188 ммоль) растворяли в THF (20 мл) при 0°C. Исходный материал метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (240 мг, 0,995 ммоль) растворяли в 5 мл THF, затем добавляли к раствору  $LiAlH_4$  при 0°C. После завершения реакции реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Нас. раствор  $Na_2SO_4$  затем добавляли для гашения реакционной смеси. После фильтрования растворитель удаляли с получением трет-бутил-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата для применения на следующей стадии.

Стадия 2. трет-Бутил-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (180 мг, 0,844 ммоль), 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (206 мг, 0,844 ммоль) и DIPEA (0,295 мл, 1,688 ммоль) смешивали в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфонат (i-B2) для применения на следующей стадии.

ESIMS ( $M+H^+$ ) 422,1.

Синтез 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этилметансульфоната (i-B3)

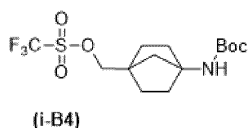


2-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этилметансульфонат (i-B3) синтезировали посредством смешивания (287 мг, 1,065 ммоль) трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата и триэтиламина (216 мг, 2,131 ммоль) в DCM (10,700 мл). К данному раствору добавляли метансульфонилхлорид (159 мг, 1,385 ммоль) при 0°C. После добавления полученную в результате смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. После обработки (добавление воды и экстракция в DCM) органический слой высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток применяли без дополнительной очистки.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  4,23 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,15 (t,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 6H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 6H), 1,35 (s, 9H).

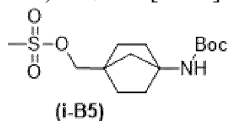
ESIMS ( $M+H^+$ ) 348,2.

Синтез (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-4-(трифторметил)-бензолсульфоната (i-B4)



(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилтрифторметансульфонат (i-B4) получали согласно способу синтеза 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этилметансульфоната (i-B3), за исключением того, что метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат применяли вместо трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата. 4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилтрифторметансульфонат (i-B4), как правило, применяли неочищенным.

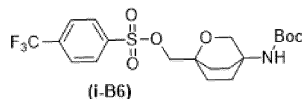
Синтез (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфоната (i-B5)



(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфонат (i-B5) получали согласно способу синтеза 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этилметансульфоната (i-B3), за исключением того, что трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат применяли вместо трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата. (4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфонат (i-B5), как правило,

применяли неочищенным.

Синтез 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфоната (i-B6)

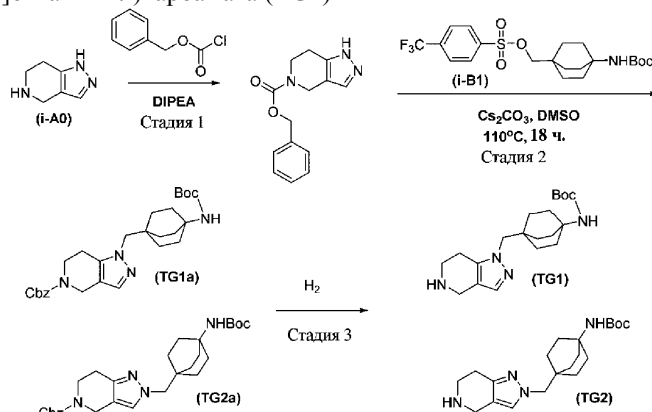


(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфонат (i-B6) получали согласно способу синтеза 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфоната (i-B2), за исключением того, что метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат применяли вместо метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата.

RT (способ 1): 1,84 мин, ESIMS, рассч. для  $C_{20}H_{26}F_3NO_6S$  ( $M+H^+$ ) 465,5, найденное значение 488,5 ( $M+Na$ ).

Синтез хвостовых групп.

Синтез трет-бутил-(4-((4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG1) и трет-бутил-(4-((4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG2)



Стадия 1. Раствор 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (i-A0) (165 мг, 0,64 ммоль) в метаноле (13,5 мл) обрабатывали с помощью DIPEA (2,91 мл, 16,66 ммоль), после чего следовало добавление по каплям бензилхлорформата (0,837 мл, 5,95 ммоль). Всю смесь перемешивали в течение 18 ч. Завершение реакции определяли с помощью LCMS и реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали в колонку с 24 г силикагеля с применением 10% метанола в DCM с получением бензил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (MS, рассчитанное для  $C_{14}H_{15}N_3O_2$  ( $M+H^+$ ) 258,1, найденное значение 258,1).

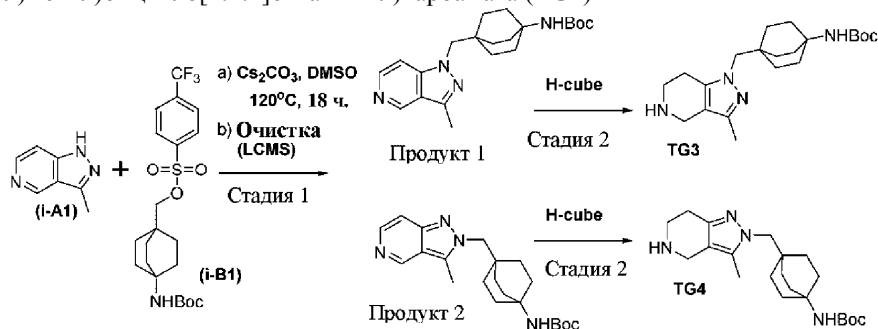
Стадия 2. В скintилляционный флакон объемом 20 мл, содержащий бензил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (165 мг, 0,641 ммоль), добавляли 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфонат (i-B1) (446 мг, 0,962 ммоль), карбонат цезия (418 мг, 1,28 ммоль) и безводный DMSO (3,2 мл). Смесь нагревали до 110°C в течение 18 ч перед разбавлением в этилацетате и воде. Лимонную кислоту добавляли в виде твердого вещества для нейтрализации pH. После разделения водный слой повторно экстрагировали три раза с помощью этилацетата. Все органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с 40 г силикагеля с применением 0-10% метанола в DCM с получением смеси двух необходимых региоизомеров (MS, рассчитанное для  $C_{20}H_{32}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 361,3, найденное значение 361,3).

Стадия 3. К смеси (TG1a) и (TG2a) (102 мг, 0,21 ммоль) добавляли палладий на углеороде (0,0220 г, 0,0207 ммоль) и этанол (1 мл). Смесь перемешивали с водородом (65 фунтов на кв. дюйм) в течение 18 ч.; с помощью LCMS определили ~90% превращение. Смесь фильтровали, промывали с помощью метанола и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали в колонку с 40 г силикагеля с применением 0-80% изопропанола в DCM с 2% аммиака в качестве модификатора с получением чистого продукта, непосредственно применяемого на стадии разделения (ниже). Разделение региоизомеров 56 мг (0,16 ммоль) TG1 и TG2 из второй стадии разделяли с применением хроматографии SFC на цианокolonке 21×250 мм (фаза: 3 мкМ 4,6×50 мм, циано, смесь растворителей:  $CO_2$ : 85%; 1/1 об./об. IPA: MeOH+10 мМ  $NH_4OAc$  - 15%; условия преп.: 80 г/мин, 88/6/6  $CO_2$ /IPA/MeOH+10 мМ  $NH_4OAc$ , ~115 бар, последовательные введения с интервалом 2 мин, время элюирования 5,25 мин) с получением

трет-бутил-(4-((4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG1; пик 2, RT 2,1 мин, ESIMS, рассч. для  $C_{21}H_{34}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 361,3, найденное значение 361,3) и

трет-бутил-(4-((4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG2; пик 1, RT 1,71 мин, ESIMS, расщ. для  $C_{20}H_{32}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 361,3, найденное значение 361,3).

Синтез трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG3) и трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG4)



Стадия 1. Суспензию 3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (i-A1) (2,66 г, 19,98 ммоль) в DMSO (80 мл) обрабатывали (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфонатом (i-B1) (9,26 г, 19,98 ммоль) и карбонатом цезия (13,02 г, 40,0 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение 18 ч. для завершения реакции перед охлаждением до к. т. и разбавлением в этилацетате и воде. После разделения органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с 120 г силикагеля с применением 0-80% этилацетата в гексане и увеличивали концентрацию до 80% этилацетата в гексане с получением необходимых продуктов, представляющих собой трет-бутил-(4-((3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (продукт 1).

Увеличивали концентрацию градиента до 100% этилацетата для элюирования побочного продукта, представляющего собой трет-бутил-(4-((3-метил-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (продукт 2).

Продукт 1. RT (LCMS способ 1): 1,510 мин (масс. -M+1-371,2),  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=6,2 Гц, 1H), 6,18 (широкий s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,87 (dd, J=10,0, 5,9 Гц, 6H), 1,66 (dd, J=10,0, 5,9 Гц, 6H), 1,47 (s, 9H).

ESIMS расщ. для  $C_{21}H_{30}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 371,5, найденное значение 371,5.

Продукт 2. RT (LCMS способ 1): 1,47 мин, ESIMS, расщ. для  $C_{21}H_{30}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 371,5, найденное значение 371,5.

Стадия 2. Гидрогенизация продукта 1.

трет-Бутил-(4-((3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (продукт 1) (3,6267 г, 9,79 ммоль) гидрогенизировали с применением системы H-cube. После завершения реакционный раствор концентрировали и загружали в колонку с 120 г силикагеля с применением 0-100% IPA в DCM с 1% аммиака в качестве модификатора и затем увеличивали концентрацию до 100% IPA с 1% аммиака в качестве модификатора с элюированием трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG3).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  3,73 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,04 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,65 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 6H), 1,39 (s, 9H);

ESIMS расщ. для  $C_{21}H_{34}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 375,5, найденное значение 375,5.

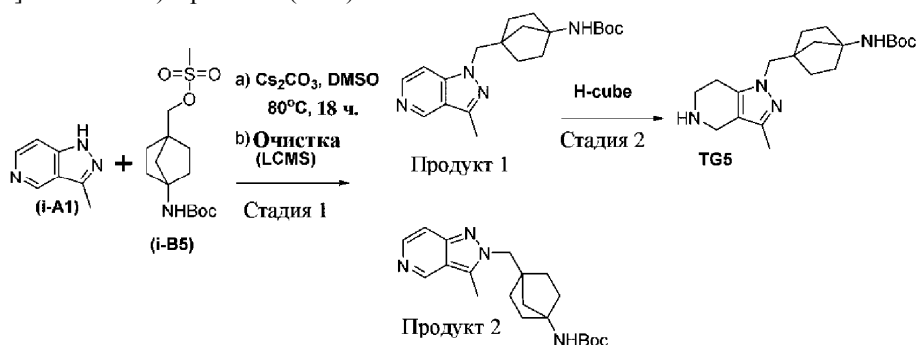
Стадия 2. Гидрогенизация продукта 2.

трет-Бутил-(4-((3-метил-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (1,011 г, 2,73 ммоль) гидрогенизировали с применением системы H-cube. После завершения реакционный раствор концентрировали и загружали в колонку с 24 г силикагеля с применением 0-100% IPA в DCM с 3%  $NH_3$  в качестве модификатора с получением трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG4).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,89 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,09 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (m, 6H), 1,54 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

ESIMS расщ. для  $C_{21}H_{34}N_4O_2$  ( $M+H^+$ ) 375,5, найденное значение 375,5.

Синтез трет-бутил-4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (TG5)



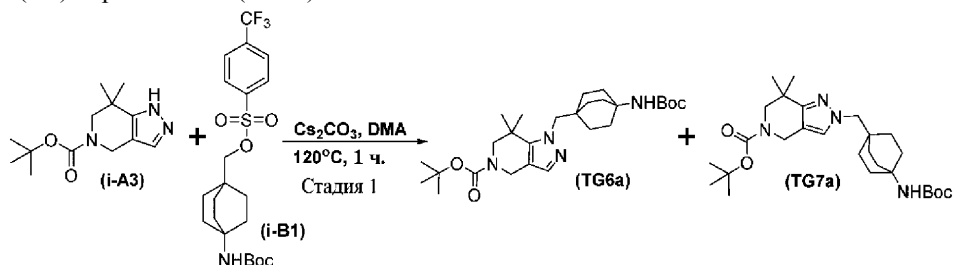
Стадия 1. Смесь 3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (i-A1) (133 мг, 1,0 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфоната (i-B5) (351 мг, 1,1 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в DMSO (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли (введение твердого вещества) в колонку с 40 г силикагеля и элюировали с помощью 0-100% EtOAc в гексанах. Собирали фракции и концентрировали с получением продукта 1, трет-бутил-4-((3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата, и продукта 2, трет-бутил-4-((3-метил-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата.

Стадия 2. 220 мг (0,617 ммоль) трет-бутил-4-((3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата превращали в необходимый продукт, трет-бутил-4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат (TG5), с применением H-Cube: 90°C, 20 бар  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, скорость потока 1 мл/мин.

RT (LCMS способ 2) 1,92 мин, MS, рассчитанное для  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 361,5, найденное значение 361,5.

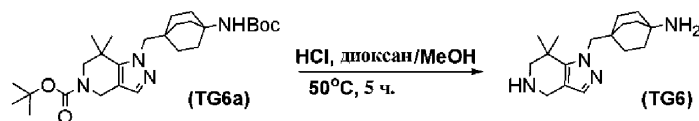
Примечание. Продукт 2 не гидрогенизировали.

Синтез трет-бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (TG6a) и трет-бутил-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (TG7a)



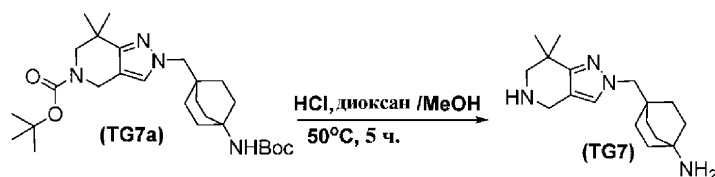
трет-Бутил-7,7-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (iA3) (120 мг, 0,477 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)-бензолсульфонат (i-B1) (220 мг, 0,477 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (156 мг, 0,477 ммоль) смешивали в DMA (10 мл) и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали трет-бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (TG6a) и трет-бутил-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат TG7a).

Синтез 4-((7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (TG6)



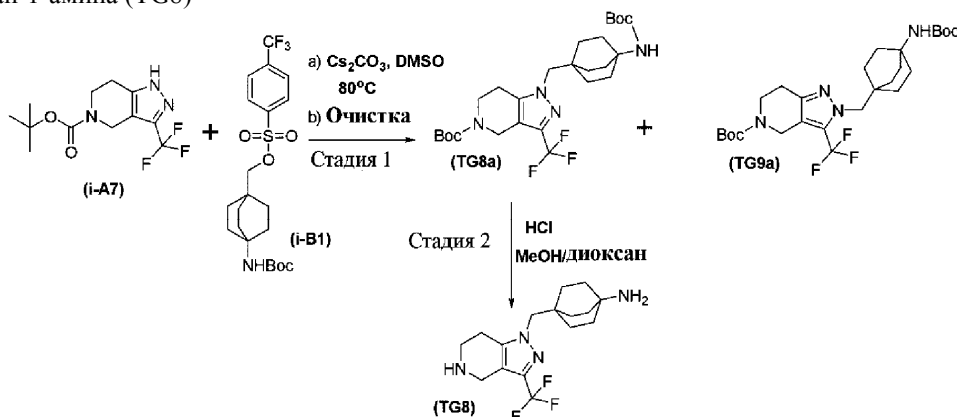
трет-Бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (TG6a) (70 мг, 0,143 ммоль) и HCl в диоксане (4н.) (0,433 мл, 14,27 ммоль) смешивали в MeOH (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали 4-((7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (TG6).

Синтез 4-((7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (TG7)



трет-Бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-2-ил)метил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (TG7a) (70 мг, 0,143 ммоль) и HCl в диоксане (4н.) (0,433 мл, 14,27 ммоль) смешивали в MeOH (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали 4-((7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (TG7).

Синтез 4-((3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (TG8)



Стадия 1. Смесь 291 мг (1 ммоль) трет-бутил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (i-A7), 510 мг (1,1 ммоль) 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфо-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метилметансульфоната и карбоната цезия (652 мг, 2,0 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc/вода. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли (введение твердого вещества) в колонку с 40 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% EtOAc в гексанах. Собирали фракции и концентрировали с получением необходимого продукта, трет-бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (TG8a), и следового количества трет-бутил-2-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (TG9a).

TG8a: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 4,51-4,46 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (t, J=5, 8 Гц, 2H), 2,70 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,82-1,73 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

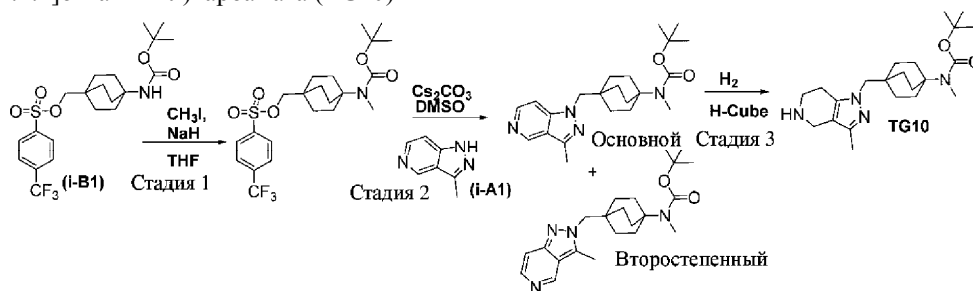
MS (ES<sup>+</sup>): 529,4 (M+1)<sup>+</sup>.

TG9a: Способ 1 (RT: 2,07 мин), MS (ES<sup>+</sup>): 529,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия 2. К раствору 66 мг (0,125 ммоль) трет-бутил-1-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (TG8a) в диоксан/MeOH (0,5 мл/0,3 мл) добавляли HCl (4 M раствор в диоксане, 0,5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали с получением конечного продукта, 4-((3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (TG8), в виде соли HCl.

Способ 1 (RT=0,9 мин), MS (ES<sup>+</sup>): 329,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Синтез трет-бутилметил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG10)



Стадия 1. К раствору 1,85 г (4,0 ммоль) (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил 4-(трифторметил)бензолсульфоната (i-B1) в THF добавляли 208 мг (5,2 ммоль) NaH при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали обратно до 0°C перед добавлением по каплям CH<sub>3</sub>I (2,84 г, 20,0 ммоль). Полученную в результате смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Посредством LC-MS показали получение необходимого продукта, но реакция не завершалась. Добавляли дополнительно количество NaH (1,0 экв.) и CH<sub>3</sub>I (5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили при 0°C посредством добавления по каплям 2,0 мл 2-пропанола, затем 3,0 мл холодной воды. Смесь затем разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 80 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% EtOAc в гексанах. Собирали фракции и концентрировали с получением (4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил)бензолсульфоната.

RT: 3,1 мин (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,11 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,98 (d, J=8,2 Гц, 2H), 3,73 (d, J=1,9 Гц, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 15H).

Стадия 2. Смесь 133 мг (1,0 ммоль) 3-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина, 525 мг (1,1 ммоль) (4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил-4-(трифторметил) бензолсульфоната и 652 мг (2,0 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в DMSO перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc/вода. Слои разделяли и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли (введение твердого вещества) в колонку с 40 г силикагеля и элюировали с помощью 0-100% EtOAc в гексанах. Собирали фракции и концентрировали с получением трет-бутилметил-(4-((3-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата в качестве основного продукта (элюируется первым) и трет-бутилметил-(4-((3-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата в качестве второстепенного побочного продукта (элюируется вторым).

Основной продукт (трет-бутилметил-(4-((3-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,99 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,29 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=6,2, 1,2 Гц, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 6H), 1,63-1,56 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

MS (ES<sup>+</sup>): 385,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Второстепенный продукт (трет-бутилметил-(4-((3-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамат): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,08 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=6,3, 1,2 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

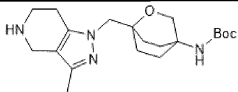
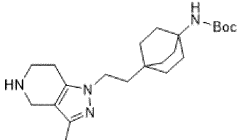
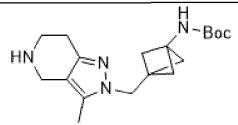
MS (ES<sup>+</sup>): 385,2 (M+1)<sup>+</sup>.

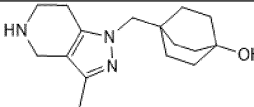
Стадия 3. трет-Бутилметил-(4-((3-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (233 мг, 0,606 ммоль) превращали в необходимый продукт, трет-бутилметил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG10), с применением H-Cube: 100°C, 15 бар H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, скорость потока 1 мл/мин. Продукт применяли непосредственно без очистки.

RT (способ 2): 1,7 мин, MS (ES<sup>+</sup>): 389,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Таблица 4

## Дополнительные хвостовые группы

| Код хвостовой группы | Хвостовая группа                                                                                                                                                                                                        | Характеристика                                       | Способ синтеза                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| TG11                 |  <p>трет-бутил- (1- ( (3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) -2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил) карбамат</p> | Способ 1<br>(RT=1,17 мин.), MS<br>(ES+): 378,3 (M+1) | См. синтез TG3.<br>Применение (i-B6) вместо (i-B1) |
| TG12                 |  <p>трет-бутил- (4- (2- (3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) этил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамат</p>       | Способ 1<br>(RT=1,25 мин.), MS<br>(ES+): 390,2 (M+1) | См. синтез TG3.<br>Применение (i-B3) вместо (i-B1) |
| TG13                 |  <p>трет-бутил- (3- ( (3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-</p>                                                   | Способ 1<br>(RT=1,09 мин.), MS<br>(ES+): 334,2 (M+1) | См. синтез TG4.<br>Применение (i-B2) вместо (i-B1) |

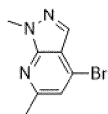
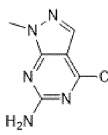
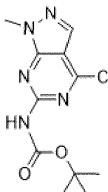
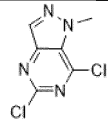
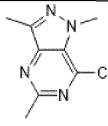
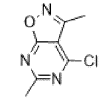
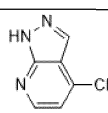
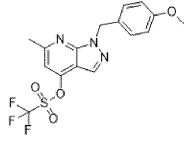
|      |                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | ил) метил) бицикло [1.<br>1.1] пентан-1-<br>ил) карбамат                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                             |
| TG14 |  <p>4-((3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-<br/>1H-пиразоло[4,3-<br/>с]пиридин-1-<br/>ил) метил) бицикло [2.<br/>2.2]октан-1-ол</p> |  | См. синтез TG3.<br>Применение 4-<br>гидроксибицикло [2.2.2]октан-1-<br>карбоновой<br>кислоты в<br>качестве<br>исходного<br>материала вместо<br>4-((трет-<br>бутоксикарбонил)<br>амино) бицикло [2.<br>2.2]октан-1-<br>карбоновой<br>кислоты |

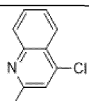
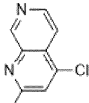
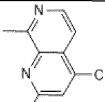
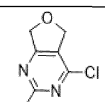
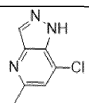
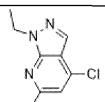
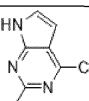
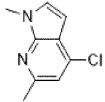
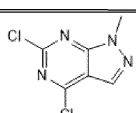
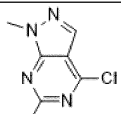
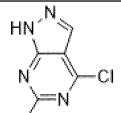
Головные группы.

Промежуточные соединения головных групп, применяемые для получения соединений согласно настоящему изобретению, показаны в табл. 5, а их синтез описан ниже. Кроме случаев, когда их приобретали, синтез некоторых реагентов, применяемых для получения данных промежуточных соединений, также описан ниже.

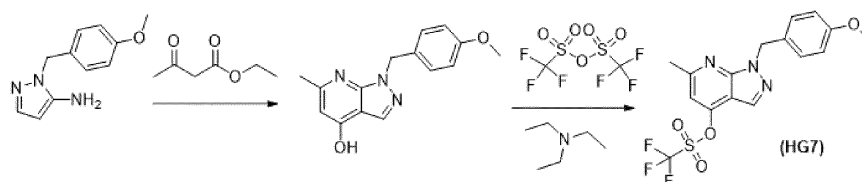
Таблица 5

## Головные группы

| Код<br>головной<br>группы | Головная группа                                                                     | Название<br>головной группы                                                                      | Способ синтеза<br>или<br>приобретение |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| HG1                       |    | 4-бром-1, 6-<br>диметил-1Н-<br>пиразоло [3, 4-<br>b] пиридин                                     | Приобретенный                         |
| HG2                       |    | 4-хлор-1-метил-<br>1Н-<br>пиразоло [3, 4-<br>d] пириимидин-6-<br>амин                            | Приобретенный                         |
| HG2a                      |    | трет-бутил- (4-<br>хлор-1-метил-<br>1Н-<br>пиразоло [3, 4-<br>d] пириимидин-6-<br>ил) карбамат   | HG2, защищенная<br>Вос                |
| HG3                       |   | 5, 7-дихлор-1-<br>метил-1Н-<br>пиразоло [4, 3-<br>d] пириимидин                                  | Приобретенный                         |
| HG4                       |  | 7-хлор-1, 3, 5-<br>триметил-1Н-<br>пиразоло [4, 3-<br>d] пириимидин                              | Приобретенный                         |
| HG5                       |  | 4-хлор-3, 6-<br>диметилизоксазо<br>ло [5, 4-<br>d] пириимидин                                    | Приобретенный                         |
| HG6                       |  | 4-хлор-1Н-<br>пиразоло [3, 4-<br>b] пиридин                                                      | Приобретенный                         |
| HG7                       |  | 1- (4-<br>метоксибензил) -<br>6-метил-1Н-<br>пиразоло [3, 4-<br>b] пиридин-4-<br>илтрифторметанс | См. ниже                              |

|      |                                                                                     |                                                 |               |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|
|      |                                                                                     | ульфонат                                        |               |
| HG8  |    | 4-хлор-2-метилхинолин                           | Приобретенный |
| HG9  |    | 4-хлор-2-метил-1,7-нафтиридин                   | Приобретенный |
| HG10 |    | 4-хлор-2,8-диметил-1,7-нафтиридин               | См. ниже      |
| HG11 |    | 2,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин     | Приобретенный |
| HG12 |    | 7-хлор-5-метил-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин        | Приобретенный |
| HG13 |    | 4-хлор-1-этил-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин | См. ниже      |
| HG14 |  | 4-хлор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин       | Приобретенный |
| HG15 |  | 4-хлор-1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин     | Приобретенный |
| HG16 |  | 4,6-дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин  | Приобретенный |
| HG17 |  | 4-хлор-1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин  | Приобретенный |
| HG18 |  | 4-хлор-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин      | Приобретенный |

Синтез  
(HG7) 1-(4-метоксибензил)-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-илтрифторметансульфоната



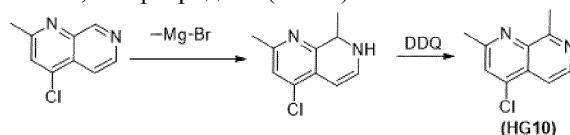
Стадия 1. Раствор 1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-5-амина и этилацетоацетата в уксусной кислоте перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем поглощали DOWThermA и нагревали в герметичном сосуде до 230°C. Реакционную смесь поддерживали при данной температуре в течение 40 мин и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали по-

средством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, ISCO, 0-15% MeOH в дихлорметане) с получением необходимого фенола, непосредственно применяемого на следующей стадии.

Стадия 2. К раствору 1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ола (1,895 г, 7,04 ммоль) в смеси растворителя DCM (100 мл, 3,33 части) и THF (30 мл, 1 часть) при 0°C добавляли триэтиламин (7,36 мл, 52,8 ммоль), после чего добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,97 мл, 17,59 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью 10%-50% этилацетата в гексане с получением 1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-илтрифторметансульфоната (HG7).

RT (LC/MS способ 2): 2,79 мин, ESIMS, рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 402,9, найденное значение 402,9.

#### Синтез 4-хлор-2,8-диметил-1,7-нафтиридина (HG10)



К раствору 4-хлор-2-метил-1,7-нафтиридина (405 мг, 2,267 ммоль) в THF (10 мл) периодически добавляли бромид метилмагния (4,53 мл, 13,60 ммоль, 3 M в диэтиловом эфире) в течение 30 мин. при к. т. Цвет реакционной суспензии изменялся со светло-коричневого на темно-зеленый. После перемешивания в течение ночи реакцию останавливали и затем гасили с помощью добавления насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). EtOAc промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением неочищенного необходимого продукта, представляющего собой 4-хлор-2,8-диметил-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин.

MS 195,1 (M+1), RT (LC/MS способ 1) 0,94 мин.

MS содержащегося побочного продукта 193,1 (M+1).

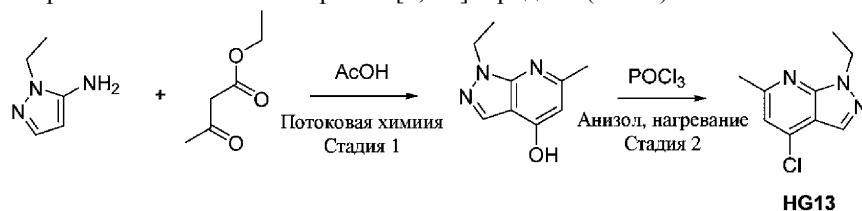
RT (LC/MS способ 1) 0,85 мин.

Неочищенное вещество применяли без очистки на следующей стадии.

Неочищенный 4-хлор-2,8-диметил-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин (440 мг, 2,260 ммоль), указанный выше, растворяли в DCM (20 мл). Добавляли DDQ (513 мг, 2,260 ммоль). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 2 мин. Завершение реакции определяли с помощью LCMS. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), фильтровали через целит с получением осадка на фильтре. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (50 мл). Органическое вещество выпаривали с получением темного остатка. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (EtOAc:гекс./0-100%) с получением 4-хлор-2,8-диметил-1,7-нафтиридина (HG10).

MS 193,1 (M+1), RT 0,82 мин (способ 1).

#### Синтез 4-хлор-1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (HG13)



Стадия 1. Осуществляли реакцию смеси 2,5 г 1-этил-1H-пиразол-5-амина (22,5 ммоль), 23,4 г (180 ммоль) этил-3-оксобутаноата и 1,35 г (22,5 ммоль) AcOH в потоке с применением Varourtec R2C+/R4 (давление, при котором останавливается насос, установлено на 40 бар; трубчатый реактор SS; давление раствора 250 фунтов/кв. дюйм BPR) в диоксане при скорости потока 0,2 мл/мин, при 250°C. Реакционную смесь гасили с применением MeOH (скорость потока 0,25 мл/мин). Полученный в результате раствор концентрировали и растирали в EtOAc с получением 1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ола в виде грязно-белого твердого вещества.

RT 0,95 мин (способ 2).

MS (M+1): 178,2.

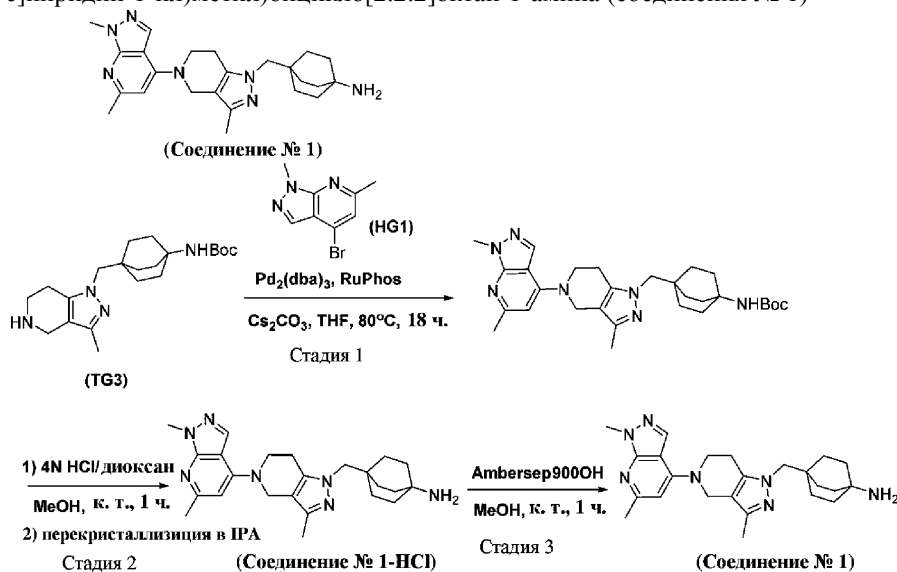
Стадия 2. Герметичный сосуд, загруженный 1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-олом (1 г, 5,64 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (0,631 мл, 6,77 ммоль) в анизоле (8 мл), нагревали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и растворитель удаляли под вакуумом, и высушивали с получением 4-хлор-1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (HG13). RT 0,52 мин (LC/MS способ 2).

MS (M+1): 196,6.

Синтез иллюстративных соединений.

Пример 1.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1)



Стадия 1. В колбу для использования под давлением, содержащую трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (0,565 г, 42,5 ммоль), добавляли 4-бром-1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (HG1) (0,94 г, 2,5 ммоль), карбонат цезия (1,63 г, 5,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,057 г, 0,062 ммоль), RuPhos (0,14 г, 0,3 ммоль) и THF (25 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч для завершения реакции, затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли в этилацетате и воде. После разделения водный слой еще раз экстрагировали с помощью этилацетата. Оба органических слоя объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с применением 0-100% В/А (А = гептан; В = 25% этанол в этилацетате) с элюированием трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)карбамата

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94 (t,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,87 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 1,42 (s, 9H);

MS расщ. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{72}\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 520,34, найденное значение 520,4.

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (1,5 г, 1,45 ммоль), добавляли метанол (6 мл), затем 4н. HCl в диоксане (7,2 мл, 28,9 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали порциями изопропанола при 70°C для растворения всех твердых веществ. Раствор охлаждали естественным путем до к. т. и выдерживали в течение 18 ч. Затем твердые вещества фильтровали, фильтрат концентрировали и повторяли способ кристаллизации. Обе партии объединяли и высушивали под вакуумом при 40°C в течение 18 ч с получением 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-амина в виде соли HCl (соединения № 1-HCl).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,06-4,92 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,10 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,88-1,59 (m, 12H);

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) найденное значение 420,3.

Стадия 3. Ambersep 900OH (17 мл, 0,8 экв./мл, предварительно промытый с помощью 60 мл MeOH), добавляли к раствору 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина в виде соли HCl (соединения № 1-HCl) (1,53 г, 2,7 ммоль) в MeOH (100 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем фильтровали, промывали с помощью 50 мл MeOH и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли (посредством введения твердого вещества) в колонку с 12 г силикагеля и элюировали с помощью 2-9% MeOH (содержащего небольшое количество аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением продукта, 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина, в виде свободного основания (соединения № 1).

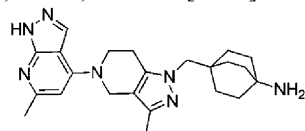
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H),

3,73 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (s, 12H);

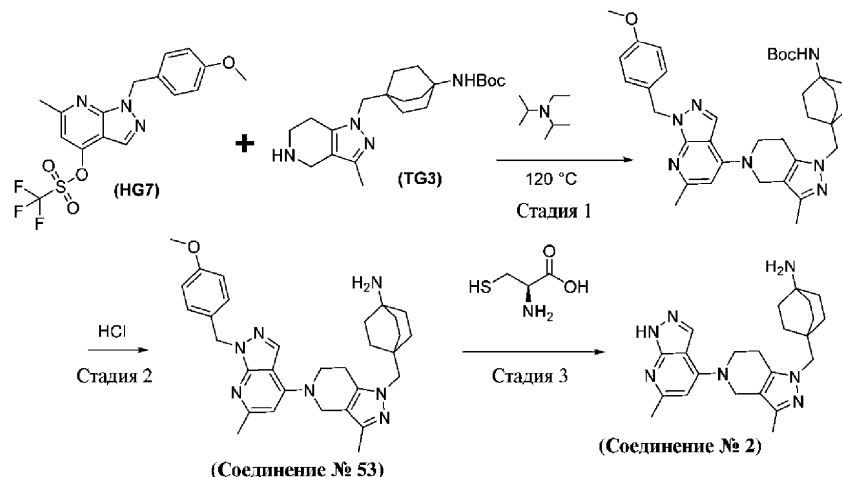
MS (M+H<sup>+</sup>) 420,3.

Пример 2.

Синтез 4-((3-метил-5-(6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 2) и 4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 53)



(Соединение № 2)



(Соединение № 53)

Стадия 1. трет-Бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (110 мг, 0,294 ммоль), 1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-илтрифторметансульфонат (HG7) (118 мг, 0,294 ммоль), DIPEA (0,154 мл, 0,881 ммоль) и BuOH (0,05 мл) добавляли в реакционный флакон и затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с получением трет-бутил-(4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата.

RT (способ 2): 2,29 мин, ESIMS масса/заряд 626,4 (M<sup>+</sup>+1).

Стадия 2. К раствору трет-бутил-(4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (110 мг, 0,176 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,879 мл, 5,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C и затем высушивали с получением 4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 53) в виде соли HCl.

RT (способ 1): 1,28 мин, ESIMS масса/заряд 526,3 (M<sup>+</sup>+1).

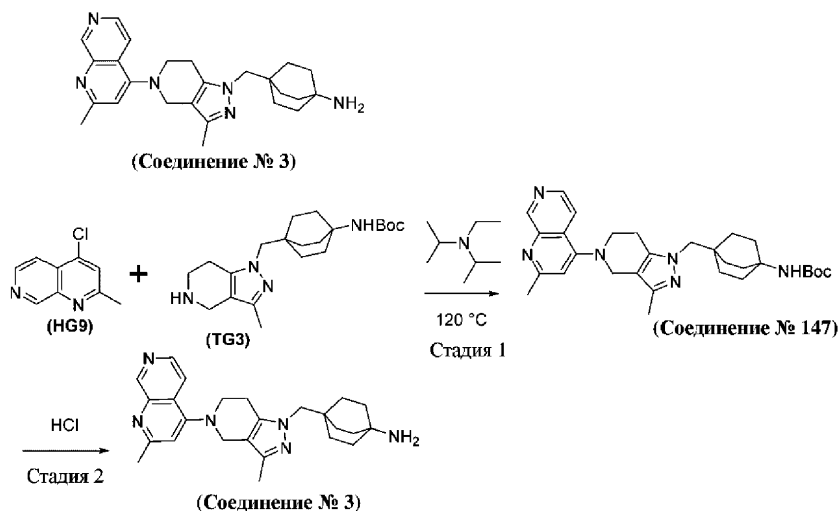
Стадия 3. В пробирку для использования под давлением объемом 20 мл добавляли 4-((5-(1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 53) (80 мг, 0,152 ммоль), цистеин (36,9 мг, 0,304 ммоль) и TFA (2 мл). Смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т. и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством HPLC с получением 4-((3-метил-5-(6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 2).

ESIMS масса/заряд 406,2 (M<sup>+</sup>+1);

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,44 (s, 12H).

Пример 3.

Синтез 4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 3) и трет-бутил-(4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 147)



Стадия 1. В реакционный флакон добавляли трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (105 мг, 0,280 ммоль), 4-хлор-2-метил-1,7-нафтиридин (HG9) (50 мг, 0,280 ммоль), DIPEA (0,147 мл, 0,840 ммоль) и BuOH (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч, разбавляли метанолом и очищали с помощью HPLC. Фракции объединяли, нейтрализовали с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем экстрагировали с помощью этилацетата с получением трет-бутил-(4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 147).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,34-7,92 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,03 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,51 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,45 (m, 12H).

ESIMS масса/заряд 518,0 (M<sup>+</sup>+1).

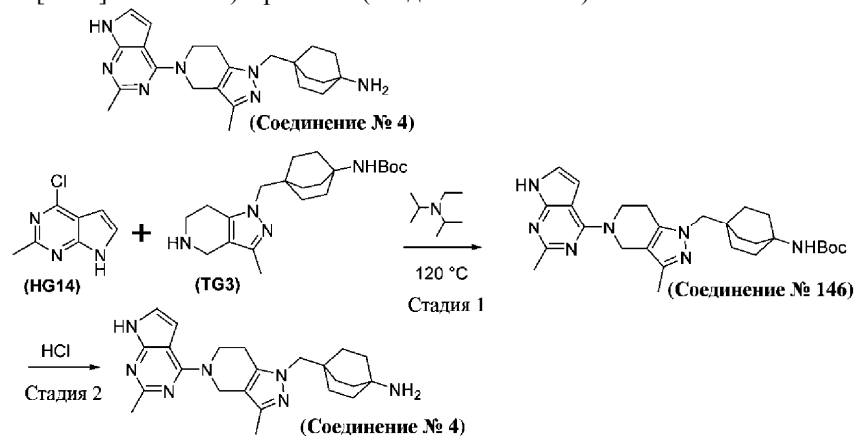
Стадия 2. К раствору трет-бутил-(4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (124 мг, 0,240 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (1,200 мл, 7,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь высушивали с получением 4-((3-метил-5-(2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 3) в виде соли HCl.

ESIMS масса/заряд 417,2 (M<sup>+</sup>+1);

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,16-8,05 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,03 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,60-1,49 (m, 6H).

Пример 4.

Синтез 4-((3-метил-5-(2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 4) и трет-бутил-(4-((3-метил-5-(2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 146)



Стадия 1. В реакционный флакон добавляли трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (67,0 мг, 0,179 ммоль), 4-хлор-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (HG14) (30 мг, 0,179 ммоль), DIPEA (0,094 мл, 0,537 ммоль) и BuOH (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч, затем разбав-

ляли метанолом и очищали с помощью HPLC с получением трет-бутил-4-((3-метил-5-(2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 146).

RT (способ 2): 2,11 мин. MS ( $ES^+$ ): 507,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

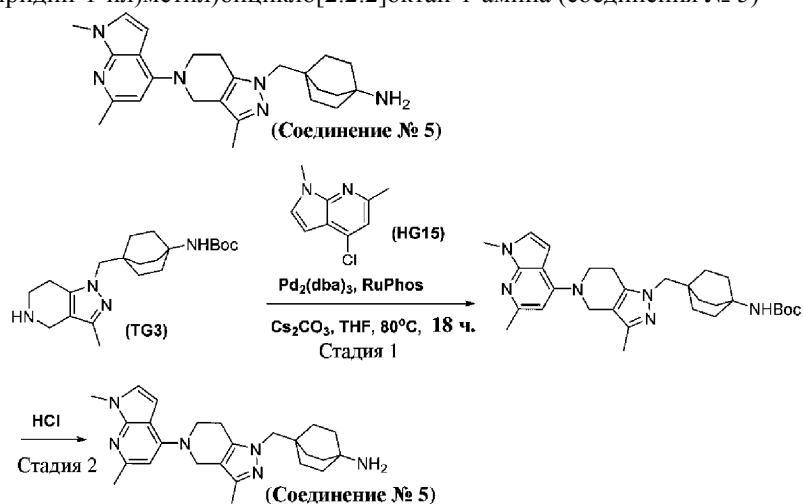
Стадия 2. К раствору трет-бутил-4-((3-метил-5-(2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (35 мг, 0,075 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,445 мл, 2,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. и затем высушивали с получением 4-((3-метил-5-(2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 4) в виде соли HCl.

ESIMS масса/заряд 406,2 ( $M^++1$ );

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,36 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,47 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,16 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,90-1,66 (m, 12H).

Пример 5.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 5)



Стадия 1. В реакционный флакон добавляли трет-бутил-4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (62,2 мг, 0,166 ммоль), 4-хлор-1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (HG15) (30 мг, 0,166 ммоль), RuPhos (9,30 мг, 0,020 ммоль), трис-(дибензильденеацетон)дипалладий(0) (7,60 мг, 8,30 мкмоль),  $CS_2CO_3$  (108 мг, 0,332 ммоль) и THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 18 ч. Завершали реакцию. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит для удаления соли. Фильтрат высушивали, и неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

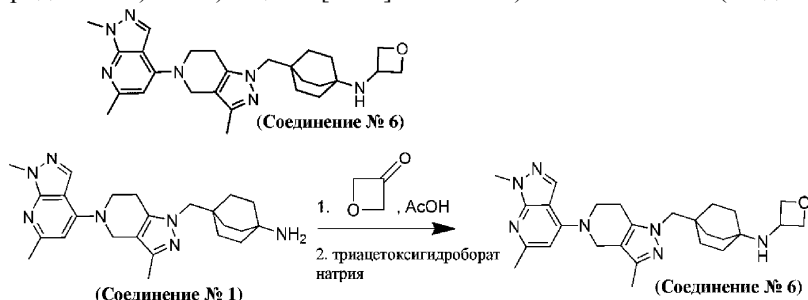
Стадия 2. К раствору трет-бутил-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (30 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,231 мл, 1,388 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25 °C, затем высушивали и очищали с помощью HPLC с получением ((5-(1,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 5).

ESIMS масса/заряд 419,2 ( $M^++1$ );

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,14 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,86 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,86 (t, J=10,9, 4,6 Гц, 6H), 1,56 (dd, J=10,8, 4,7 Гц, 6H).

## Пример 6.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксетан-3-амина (соединения № 6)



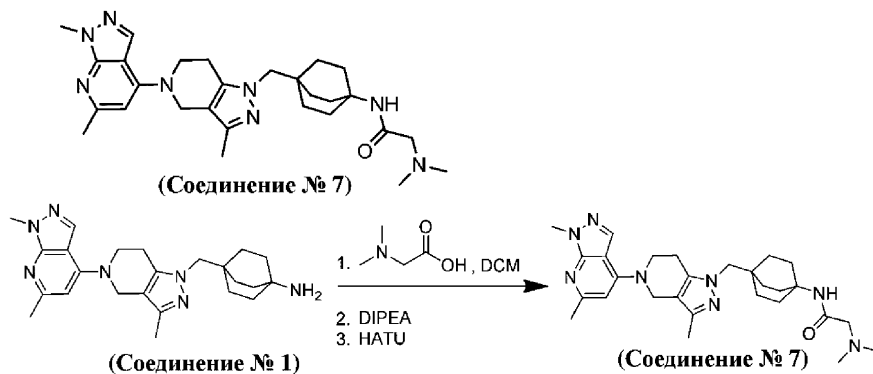
К раствору 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1 из примера 1, 1,68 г, 4,0 ммоль) в DCE (40 мл) добавляли уксусную кислоту (0,229 мл, 1,0 экв.) и оксетан-3-он (2,94 г, 10 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин перед добавлением триацетоксигидробората натрия (2,62 г, 3,0 экв.). Смесь затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли большее количество оксетан-3-она (1,47 г, 5 экв.), триацетоксигидробората натрия (1,3 г, 1,5 экв.) и 20 мл DCE и смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 5 ч, затем обрабатывали с помощью 40 мл 1н. NaOH. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM/MeOH (5:1 об./об., 3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли в колонку Gold с 40 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% (в течение 25 мин) IPA (содержащий 0,02 М аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксетан-3-амин (соединения № 6).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,60 (t, J=6, 8 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,34 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,04 (p, J=7,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,47-1,33 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 476,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 7.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(диметиламино)ацетида (соединения № 7)



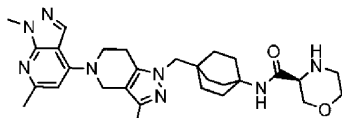
К смеси 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1 из примера 1, 2,52 г, 6,0 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (0,742 г, 1,2 экв.) в DCM (60 мл) добавляли DIPEA (2,1 мл, 2,0 экв.), затем HATU (2,74 г, 1,2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем промывали с помощью 30 мл воды. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли в колонку Gold с 80 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% (в течение 30 мин) IPA (содержащий 0,02 М аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(диметиламино)ацетида (соединения № 7).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (dd, J=6,1, 5,1 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 6H), 1,63-1,57 (m, 6H).

MS (ES<sup>+</sup>): 505,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 8.

Синтез (S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамида (соединения № 8)



(Соединение № 8)

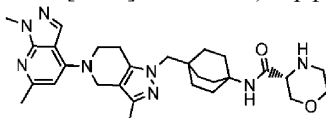
К смеси 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1 из примера 1) (42 мг, 0,1 ммоль), (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты (25,4 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,035 мл, 0,2 ммоль) в 1,0 мл DMF добавляли HATU (45,6 мг, 0,12 ммоль), затем перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Промежуточное соединение очищали посредством масс-направленной HPLC (10-90% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин). Собранные фракции концентрировали и остаток растворяли в MeOH/1,4-диоксан (1,5 мл, 1:2 об./об.). Добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали и лиофилизировали с получением (S)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамида (соединения № 8) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,06-4,91 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,19-4,09 (m, 4H), 4,03-3,89 (m, 4H), 3,78-3,56 (m, 4H), 3,22 (ddd, J=12,9, 11,2, 3,7 Гц, 1H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (dd, J=8,9, 5,0 Гц, 6H), 1,72-1,54 (m, 6H).

MS (ES<sup>+</sup>): 533,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 9.

Синтез (R)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамида (соединения № 9)



(Соединение № 9)

К смеси 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1 из примера 1) (42 мг, 0,1 ммоль), (R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты (25,4 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,035 мл, 0,2 ммоль) в 1,0 мл DMF добавляли HATU (45,6 мг, 0,12 ммоль), затем перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS. Промежуточное соединение очищали посредством масс-направленной HPLC (10-90% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин). Собранные фракции концентрировали и остаток растворяли в MeOH/1,4-диоксан (1,5 мл, 1:2 об./об.). Добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали и лиофилизировали с получением (R)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамида (соединения № 9) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 4,20-4,09 (m, 4H), 4,03-3,89 (m, 4H), 3,78-3,54 (m, 4H), 3,22 (ddd, J=13,0, 11,2, 3,8 Гц, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 6H), 1,62 (dd, J=10,3, 5,9 Гц, 6H).

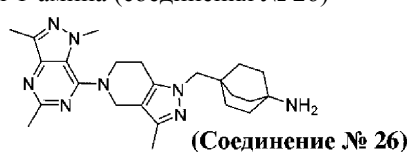
MS (ES<sup>+</sup>): 533,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 10.

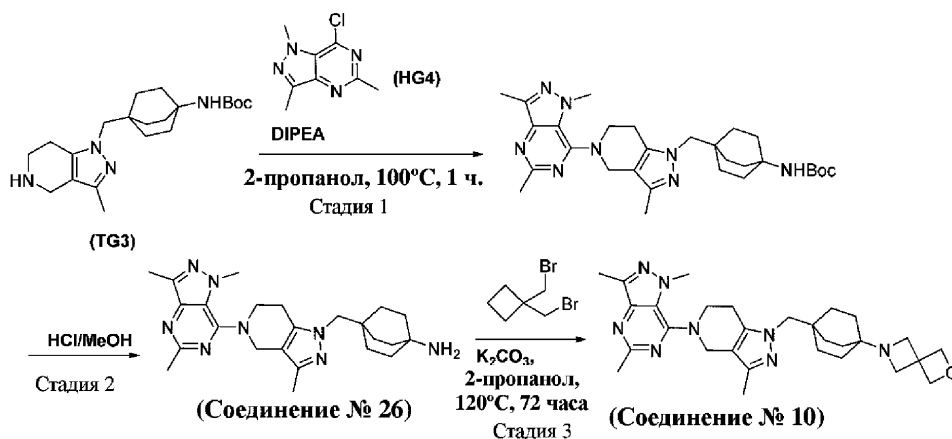
Синтез 6-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (соединения № 10) и 4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-1-ил)-4,5,6,1-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 26)



(Соединение № 10)



(Соединение № 26)



Стадия 1. Смесь 7-хлор-1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (HG4) (263 мг, 1,335 ммоль), трет-бутил-4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG3) (500 мг, 1,335 ммоль) и DIPEA (0,233 мл, 1,335 ммоль) в 2-пропанол (30 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. После обработки и колоночной хроматографии (элюент: 2:1 EtOAc:гексан) получали трет-бутил-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат.

LC-MS: MS (ES<sup>+</sup>): 535,4;

RT: 1,171 мин (способ 1).

Стадия 2. трет-Бутил-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат подвергали тем же условиям, описанным на стадии 2 примера 4, с получением 4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 26).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,96 (s, 2H), 4,31 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,80-1,62 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 435,4 (M+1)<sup>+</sup>.

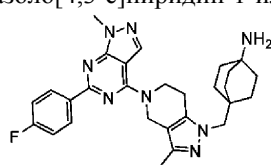
Стадия 3. Смесь (60 мг, 0,138 ммоль) 4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 26), 101 мг (0,414 ммоль) 1,1-бис-(бромметил)циклобутана и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 мг, 0,690 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) нагревали до 120°C в течение 72 ч. После охлаждения до к. т. 2-пропанол выпаривали, добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной LC-MS с получением 6-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (соединения № 10).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,70 (s, 4H), 4,52 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,86 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (s, 4H), 2,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,58-1,40 (m, 12H).

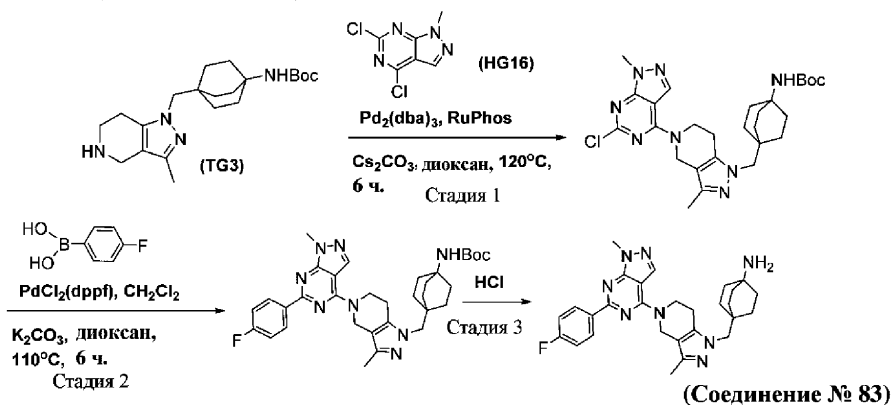
MS (ES<sup>+</sup>): 517,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 11.

Синтез 4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 83)



(Соединение № 83)



(Соединение № 83)

Стадия 1. 4,6-Дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (HG16) (40 мг, 0,197 ммоль), трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (70 мг, 0,187 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 мг, 10,92 мкмоль), RuPhos (10 мг, 0,021 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (65 мг, 0,199 ммоль) смешивали в диоксане (5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 6 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали трет-бутил-(4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат.

Стадия 2. трет-Бутил-(4-((5-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (20 мг, 0,037 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (10 мг, 0,071 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мг, 7,35 мкмоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 мг, 0,145 ммоль) смешивали в диоксане (3 мл) и перемешивали при 110°C в течение 6 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали трет-бутил-(4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат.

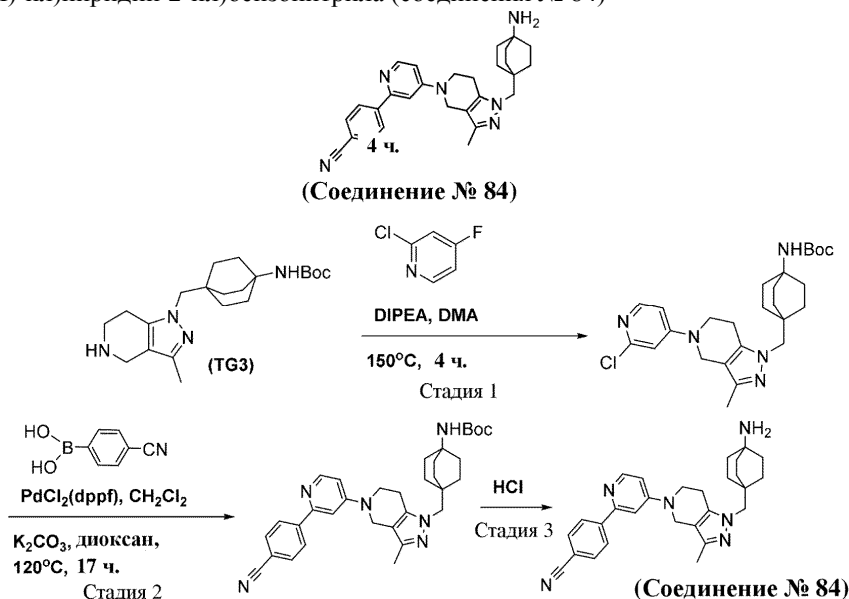
Стадия 3. трет-Бутил-(4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (10 мг, 0,017 ммоль) и 4н. HCl (0,152 мл, 4,99 ммоль) смешивали в MeOH (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали 4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединение № 83).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,55 (dd,  $J=8,7, 5,7$  Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,21 (t,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,38 (brs, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,92 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 12H).

MS ( $\text{ES}^+$ ): 501,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## Пример 12.

Синтез 4-(4-(1-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)пиридин-2-ил)бензонитрила (соединения № 84)



Стадия 1. 2-Хлор-4-фторпиридин (130 мг, 0,988 ммоль), трет-бутил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (TG3) (370 мг, 0,988 ммоль) и DIPEA (130 мг, 1,006 ммоль) смешивали в DMA (5 мл) и перемешивали при 150°C в течение 4 ч. После обработки и колоночной хроматографии (2:1 EtOAc:гексан) получали трет-бутил-(4-((5-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат.

Стадия 2. трет-Бутил-(4-((5-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (25 мг, 0,051 ммоль), (4-циановенил)-бороновую кислоту (15 мг, 0,102 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мг, 6,12 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мг, 0,181 ммоль) смешивали в диоксане (3 мл) и перемешивали при 120°C в течение 17 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали трет-бутил-(4-((5-(2-(4-циановенил)пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат.

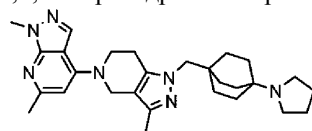
Стадия 3. трет-Бутил-(4-((5-(2-(4-циановенил)пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (20 мг, 0,036 ммоль) и 4н. HCl (0,220 мл, 7,24 ммоль) смешивали в MeOH (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После обработки и препаративной LC-MS получали 4-(4-(1-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)пиридин-2-ил)бензонитрил (соединение № 84).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,08-7,97 (m, 4H), 7,56 (brs, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (brs, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 453,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 13.

Синтез 5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (соединения № 58)



(Соединение № 58)

4-((5-(1,6-Диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединение № 1 из примера 1) (23 мг, 0,055 ммоль) обрабатывали карбонатом калия (22,73 мг, 0,164 ммоль), 1,4-дибромбутаном (59,2 мг, 0,274 ммоль) и этанолом (548 мкл). Смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин посредством микроволнового излучения. Смесь разбавляли этилацетатом и 1н. NaOH. После экстракции водный слой дважды повторно экстрагировали с помощью этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали в колонку с 4 г силикагеля с применением 0-50% IPA/DCM с 3% аммиака в качестве модификатора с получением 5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (соединения 58).

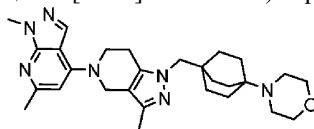
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,64

(s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,64 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,63-1,35 (m, 12H).

ESIMS ( $M+H^+$ ) 475,2.

Пример 14.

Синтез 4-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолина (соединения № 59)



(Соединение № 59)

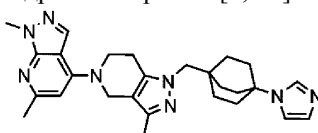
4-(4-((5-(1,6-Диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин получали с применением способа, описанного в примере 13, за исключением того, что 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (63,6 мг, 0,274 ммоль) применяли вместо 1,4-дибромбутана.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,99 (d,  $J=9,5$  Гц, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 4H), 2,91 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (m, 12H).

ESIMS ( $M+H^+$ ) 491,0.

Пример 15.

Синтез 1-((4-(1H-имидазол-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридина (соединения № 119)



(Соединение № 119)

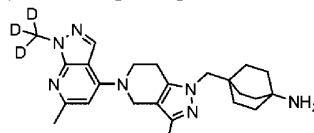
4-((5-(1,6-Диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединение № 1 из примера 1) (55 мг, 0,131 ммоль) поглощали водой (807 мкл) и добавляли 1 каплю фосфорной кислоты (pH ~1). Добавляли параформальдегид (4,72 мг, 0,157 ммоль) и глиоксаль (18,04 мкл, 0,157 ммоль), 40% в воде и полученную смесь нагревали до 80°C. Раствор хлорида аммония (8,41 мг, 0,157 ммоль), растворенного в воде (202 мкл), добавляли по каплям в течение 10 мин и полученную в результате смесь нагревали до 110°C в течение 18 ч, посредством LC-MS определили, что ~50% исходного материала все еще оставалось непрореагировавшим. Добавляли дополнительные 47 мг параформальдегида, глиоксаль (18 мл) и  $NH_4Cl$  (84 мг) к смеси (для обеспечения завершения реакции). Смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь доводили до pH 8-9 с применением водного  $Na_2CO_3$ , экстрагировали дважды с помощью DCM. Органические слои концентрировали и загружали в колонку с 4 г силикагеля с применением 0-50% IPA в DCM с 3%  $NH_3$  в качестве модификатора с получением 1-((4-(1H-имидазол-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридина (соединения № 119).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (m, 12H).

ESIMS ( $M+H^+$ ) найденное значение 471,6.

Пример 16.

Синтез 4-((3-метил-5-(6-метил-1-(метил- $d_3$ ))-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 140)



(Соединение № 140)

К смеси трет-бутил-4-((3-метил-5-(6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата и  $K_2CO_3$  в круглодонной колбе объемом 20 мл, содержащей 3 мл DMF, добавляли по каплям  $CD_3I$  (0,1 мл раствора 27,7 мкл  $CD_3I$  в 1 мл DMF) при 0°C. Полученную в результате смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь затем концентрировали, затем очищали посредством ISCO (колонка с 4 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением трет-бутил-4-((3-метил-5-(6-метил-1-(метил- $d_3$ ))-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата.

RT=1,13 мин (способ 1),

MS (ES<sup>+</sup>): 524,3 (M+1)<sup>+</sup>.

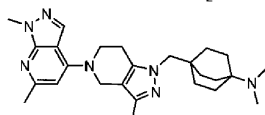
К раствору 11,5 мг (0,022 ммоль) трет-бутил-(4-((3-метил-5-(6-метил-1-(метил-d<sub>3</sub>)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата в 1 мл диоксана и 0,1 мл MeOH добавляли 1 мл 4 М HCl в диоксане. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали и лиофилизировали с получением необходимого продукта (соединения № 140) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78-3,56 (m, 2H), 3,11 (d, J=5, 1 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,85-1,66 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 423,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 17.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-диметилбицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 43)



(Соединение № 43)

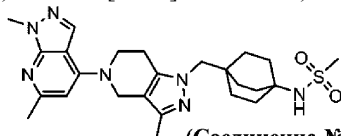
К раствору 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1 из примера 1) в THF/MeOH (5 мл/1,5 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли DIPEA (0,13 мл, 97 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин перед добавлением формальдегида (0,037 мл, 37 вес.% в воде). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин перед добавлением NaBH<sub>3</sub>CN (157 мг, 2,5 ммоль). Далее смесь затем перемешивали при к. т. в течение ночи, гасили с помощью добавления 2,0 мл воды, затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-8% MeOH (содержащего очень небольшое количество аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением необходимого продукта, 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-диметилбицикло[2.2.2]октан-1-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,63 (d, J=2,5 Гц, 2H), 2,78 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 6H), 1,55-1,49 (m, 6H).

MS (ES<sup>+</sup>): 448,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 18.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонамида (соединения № 48)



(Соединение № 48)

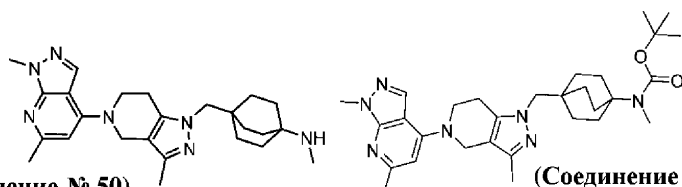
К смеси 57 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1) и 39 мг (0,052 мл, 0,3 ммоль) DIPEA в 2 мл DCM добавляли 14,9 мг (10,1 мкл, 0,13 ммоль) метансульфонилхлорида при 0°C. Полученную в результате смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли неочищенный продукт (посредством введения твердого вещества) в колонку с 4 г силикагеля, и элюировали с помощью 0-7% MeOH (содержащего очень небольшое количество аммиака) в DCM, и дополнительно очищали посредством масс-направленной HPLC. Собирали фракции, добавляли 1,0 мл 1N. водной HCl, затем концентрировали и лиофилизировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонамида (соединения № 48) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06-4,94 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 6H), 1,67-1,57 (m, 6H).

MS (ES<sup>+</sup>): 498,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 19.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 50) и трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(метил)карбамата (соединения № 49)



(Соединение № 50)

(Соединение № 49)

Стадия 1. Смесь 4-бром-1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (HG1) (67 мг, 0,295 ммоль), трет-бутилметил-(4-((3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (TG10) (115 мг, 0,295 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (6,8 мг, 0,074 ммоль), RuPhos (17 мг, 0,035 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (192 мг, 0,590 ммоль) в THF продували аргоном перед нагреванием до 75°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., затем разбавляли в этилацетате и воде. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 12 г силикагеля и элюировали с помощью 0-5% метанола в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(метил)карбамата (соединения № 49).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 5H), 3,72 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 6H), 1,60-1,52 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

MS (ES<sup>+</sup>): 534,4 (M+1)<sup>+</sup>.

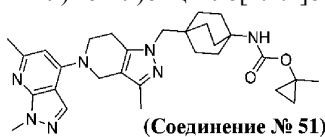
Стадия 2. К раствору 90 мг (0,169 ммоль) трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(метил)карбамата (соединения № 49) в диоксане/MeOH (1 мл/1 мл) добавляли HCl (2 мл 4 M раствора в диоксане). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в 2,0 мл MeOH, затем добавляли Ambersep 900 OH (0,8 экв./мл, 5,0 экв., предварительно промытый с помощью 5,0 мл MeOH) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Фильтровали и промывали с помощью 10 мл MeOH, затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 2-9% MeOH (содержащего небольшое количество аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 50).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 434,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 20.

Синтез 1-метилциклопропил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 51)



(Соединение № 51)

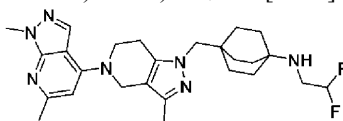
К суспензии 57 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1) в 1 мл DMA добавляли DIPEA (52 мг, 0,4 ммоль), затем карбонат 1-метилциклопропила (4-нитрофенила) (24 мг, 0,1 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-8% MeOH в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 1-метилциклопропил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (соединения № 51).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 0,71-0,61 (m, 2H), 0,48-0,41 (m, 2H).

MS (ES<sup>+</sup>): 518,3 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 21.

Синтез N-(2,2-дифторэтил)-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 61)



(Соединение № 61)

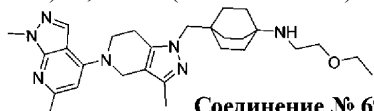
К смеси 29,4 мг (0,07 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1) и 18,1 мг (0,024 моль, 0,14 ммоль) DIPEA в 1 мл THF добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (16,5 мг (10,3 мкл, 0,077 ммоль)). Полученную в результате смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Получение необходимого продукта и завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Неочищенный продукт непосредственно добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 2-9% MeOH (содержащего небольшое количество аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 61).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79 (tt, J=55,9, 4,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 12H).

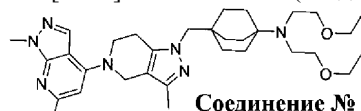
MS (ES<sup>+</sup>): 484,2 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 22.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 69) и 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-бис-(2-метоксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 70)



Соединение № 69



Соединение № 70

Смесь 21 мг (0,05 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1), 43 мг (0,031 моль, 0,250 ммоль) 1-бром-2-этоксизтана и 21 мг (0,150 ммоль) карбоната калия в EtOH (1 мл) нагревали под воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин. Посредством LC-MS показали получение необходимого продукта 1, но реакция не завершалась. Растворитель заменяли на IPA и нагревали на масляной бане при 110°C в течение ночи. Посредством LC-MS показали получение двух продуктов. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 12 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-этоксизтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 69) и 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-бис-(2-этоксизтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 70).

Соединение № 69: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 0H), 8,04 (s, 0H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 0H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 12H).

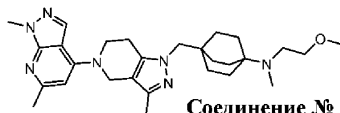
MS (ES<sup>+</sup>): 505,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение № 70: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,31 (d, J=1,1 Гц, 6H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,64-1,47 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 536,4 (M+1)<sup>+</sup>.

## Пример 23.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амина. (Соединения № 73)



Соединение № 73

Смесь 12 мг (0,028 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 50), 19 мг (0,013 моль, 0,138 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана и 11,5 мг (0,083 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в IPA нагре-

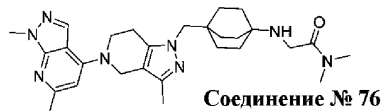
вали под воздействием микроволнового излучения при 150°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт непосредственно добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 73).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,43 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,67-1,49 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 492,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 24.

Синтез 2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N,N-диметилацетамида (соединения № 76)



Соединение № 76

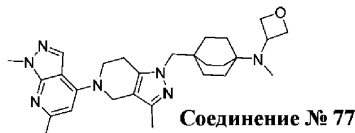
Смесь 42,0 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1), 18,3 мг (0,11 ммоль) 2-бром-N,N-диметилацетамида и 65,2 мг (0,2 ммоль) карбоната цезия в 1 мл DMF перемешивали при к. т. в течение ночи. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N,N-диметилацетамида (соединения № 76).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 6H), 2,92 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73-1,56 (m, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 505,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 25.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-метилоксетан-3-амин (соединения № 77)



Соединение № 77

К раствору 2,1 мг (4,4 мкмоль) N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксетан-3-амин (соединения № 6) в THF (1 мл) добавляли уксусную кислоту (1,33 мл (1,26 мкл, 0,022 ммоль) и 10,9 мг (0,134 ммоль) формальдегида. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч перед добавлением цианотригидробората натрия. Полученную в результате смесь затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством добавления 0,1 мл воды, затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-метилоксетан-3-амин (соединения № 77).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,58 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,47 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 490,4 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 26.

Синтез 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 101)



Соединение № 101

Стадия 1. К раствору 14,2 мг (0,12 ммоль) 2-метокси-2-метилпропановой кислоты в DMF (2 мл) добавляли HATU (45,6 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,035 мл, 25,8 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин перед добавлением 42,0 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-

4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1). Полученную в результате смесь затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем лиофилизировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-метокси-2-метилпропанамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,84 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 6H), 1,17 (s, 6H).

MS ( $\text{ES}^+$ ): 520,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

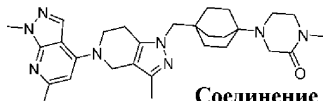
Стадия 2. К перемешиваемому раствору 17 мг (0,033 ммоль) N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-метокси-2-метилпропанамид в THF (1 мл) добавляли 6,5 мг (0,164 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  при 0°C. Полученную в результате смесь затем медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. После охлаждения при 0°C реакционную смесь гасили с помощью IPA, затем гасили водой и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли (посредством введения твердого вещества) в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% IPA (содержащего 1% аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали, затем дополнительно очищали посредством масс-направленной HPLC с получением 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 101), который нейтрализовали с применением Ambersep 900 OH (сильноосновного анионита).

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,05 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,64 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 12H), 1,07 (s, 6H).

MS ( $\text{ES}^+$ ): 506,4 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Пример 27.

Синтез 4-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-она (соединения № 104)



Соединение № 104

Стадия 1. К раствору 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1) (121 мг, 0,246 ммоль) в CPME (12,3 мл) добавляли трет-бутилметил-(2-оксоэтил)карбамат (63,8 мг, 0,369 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (156 мг, 0,737 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с 4 г силикагеля с применением 0-40% IPA в DCM с 2%  $\text{NH}_3$  в качестве модификатора с элюированием 88,6 мг (0,154 ммоль) трет-бутил-(2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)этил)(метил)карбамата.

RT (способ 1): 1,26 мин;

MS ( $\text{ES}^+$ ): 577,4 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Стадия 2. Смесь 40 мг (0,069 ммоль) трет-бутил-(2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)этил)(метил)карбамата, 35,5 мг (0,024 мл, 0,208 ммоль) этил-2-бромацетата и 10,5 мг (0,076 ммоль) карбоната калия в EtOH (1 мл) нагревали под воздействием микроволнового излучения при 150°C в течение 1 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли 1н. водный NaOH и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью 2 мл воды, органический растворитель удаляли на роторном испарителе и промывали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 мл). Водный слой затем осторожно подкисляли с помощью 1н. водной HCl до ~pH 3. Экстрагировали с помощью EtOAc, затем DCM/MeOH, но большая часть продукта оставалась в водной фазе исходя из LC-MS. Как водную, так и органическую фазы концентрировали, затем очищали посредством масс-направленной HPLC с получением 2-((2-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)этил)(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)уксусной кислоты.

RT (способ 2): 1,72 мин;

MS ( $\text{ES}^+$ ): 634,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

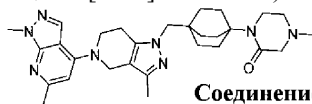
Стадия 3. К смеси 27,0 мг (0,043 ммоль) 2-((2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)уксусной кислоты в 1 мл 1,4-диоксана добавляли 0,3 мл MeOH с получением прозрачного раствора. Добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Смесь концентрировали и остаток растворяли в 2,0 мл DMF и DIPEA (38 мкл, 5 экв.), затем добавляли по каплям в раствор HATU (21 мг, 1,3 экв.) в 3,0 мл DMF при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Неочищенный продукт очищали посредством масс-направленной HPLC (10-20% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин), затем нейтрализовали с применением основной смолы с получением 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-она (соединения № 104).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,17 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,80 (m, 5H), 2,66 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (tq, J=9,4, 6,4, 4,7 Гц, 12H).

MS (ES<sup>+</sup>): 517,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 28.

Синтез 1-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилпиперазин-2-она (соединения № 108)



Соединение № 108

Стадия 1. К смеси 80 мг (0,139 ммоль) трет-бутил-(2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)этил)(метил)карбамата (пример 27, стадия 1) и 36 мг (0,048 мкл, 0,277 ммоль) DIPEA в 1,0 мл DCM добавляли по каплям в раствор 2-бромацетилбромида (0,062 мл, 0,694 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления 0,1 мл воды и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-30% IPA (содержащего 0,02 М аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением трет-бутил-(2-(2-бром-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамидо)этил)(метил)карбамата.

RT (способ 1): 1,45 мин.

MS (ES<sup>+</sup>): 701,2, 700,3 (M+1)<sup>+</sup>.

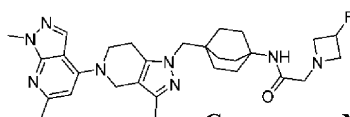
Стадия 2. К смеси 4 0,0 мг (0,057 ммоль) трет-бутил-(2-(2-бром-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамидо)этил)(метил)карбамата в 1 мл 1,4-диоксана добавляли 0,5 мл MeOH с получением прозрачного раствора. Добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (0,5 мл, 2,0 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Завершение реакции определяли с помощью LC-MS. Смесь концентрировали и к остатку добавляли 5,0 мл DMF и карбонат цезия. Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством масс-направленной HPLC (10-20% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин), затем добавляли 1н. водную HCl и лиофилизировали с получением 1-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилпиперазин-2-она в виде соли HCl (соединения № 108).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,17 (dd, J=7,9, 6,9 Гц, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 6H).

MS (ES<sup>+</sup>): 519,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 29.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(3-фтораветидин-1-ил)ацетамида (соединения № 133)



Соединение № 133

Стадия 1. К смеси 16,7 мг (0,120 ммоль) 2-бромуксусной кислоты и 42,0 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (соединения № 1) в DCM (1 мл) добавляли HATU (45,6 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (25,8 мг, 0,035 мл, 0,2 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к.

т. в течение 1 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью LC-MS и смесь концентрировали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% IPA (содержащего 0,02 М аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали с получением 2-бром-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида.

RT (способ 1): 1,26 мин.

MS (ES<sup>+</sup>): 540,2 и 542,1 (M+1)<sup>+</sup>.

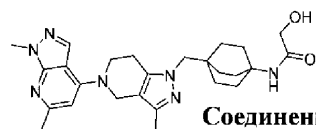
Стадия 2. Смесь 27 мг (0,05 ммоль) 2-бром-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида, 7,3 мг (0,065 ммоль) 3-фторазетидина и 20,7 мг (0,15 ммоль) карбоната калия в DMA (1 мл) нагревали при 120°C под воздействием микроволнового излучения в течение 40 мин. После концентрирования неочищенный продукт очищали посредством масс-направленной HPLC (10-30% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин), затем добавляли 1н. водную HCl и лиофилизировали с получением N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)ацетамида (соединения № 133) в виде соли HCl.

RT (способ 1): 1,04 мин.

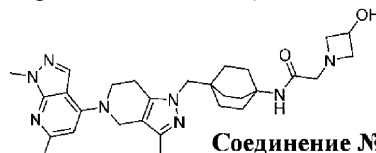
MS (ES<sup>+</sup>): 535,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Пример 30.

Синтез N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-гидроксиацетамида (соединения № 135) и N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетамида (соединения № 136)



Соединение № 135



Соединение № 136

Стадия 1. К смеси 10,1 мг (0,11 ммоль) 2-оксоуксусной кислоты и 42 мг (0,1 ммоль) 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амина (соединения № 1) в DCM добавляли HATU (41,8 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (25,8 мг, 0,035 мл, 0,2 ммоль). Полученную в результате смесь затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем загружали в колонку с 4 г силикагеля и элюировали с помощью 0-50% IPA (содержащего 0,02 М аммиака) в DCM. Собирали фракции и концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл DCE, добавляли азетидин-3-ол (соль HCl) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин перед добавлением триацетоксигидробората натрия. Смесь затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Посредством LC-MS показали получение некоторого количества необходимого продукта 1, но в основном побочного продукта 2. Неочищенный продукт очищали посредством масс-направленной HPLC (10-30% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 3,5 мин), затем добавляли 1н. водную HCl и лиофилизировали с получением

N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетамида (соединения № 136).

[RT (способ 1): 1,05 мин, MS (ES<sup>+</sup>): 478,3 (M+1)<sup>+</sup>], и

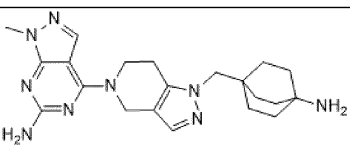
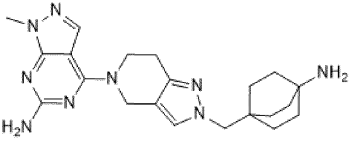
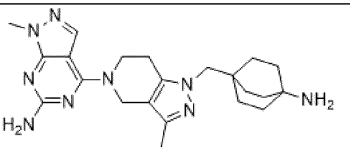
N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-гидроксиацетамида (соединения № 135).

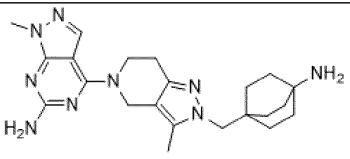
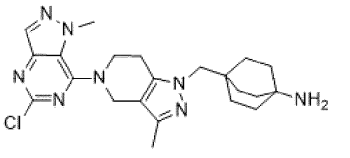
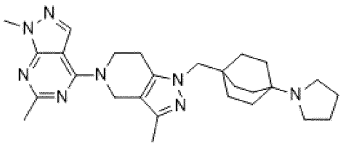
[RT (способ 1): 0,98 мин, MS (ES<sup>+</sup>): 533,3 (M+1)<sup>+</sup>],

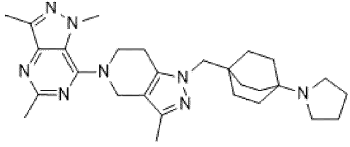
оба в виде соли HCl.

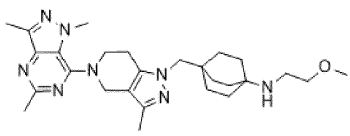
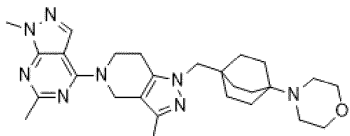
Таблица 6

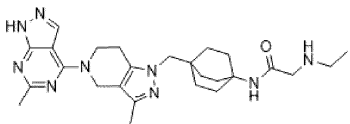
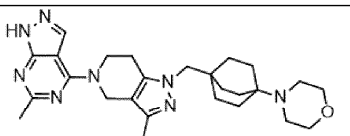
## Дополнительные иллюстративные соединения

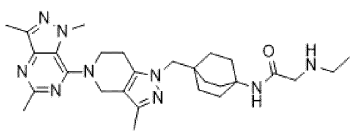
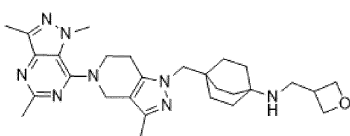
| Соединение № | Структура и название                                                                                                                                                                                                              | Характеристика                                   | Способ синтеза                                                      |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 11           |  <p>4-(1-((4-аминобicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин</p> |                                                  | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG2), а (TG3) на (TG1) |
| 12           |  <p>4-(2-((4-аминобicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин</p> |                                                  | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG2), а (TG3) на (TG2) |
| 13           |  <p>4-(1-((4-аминобicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1-</p>                               | RT (способ 2): 1,13 мин. MS (ES+): 423,3 (M+1)+. | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG2)                   |

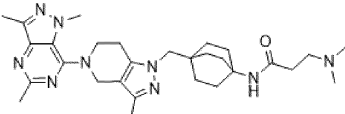
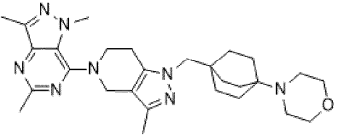
|    |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|    | метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                             |
| 14 |  <p>4-(2-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5(4H)-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин</p>   | <p>RT (способ 2): 1,17 мин. MS (ES+): 423,3 (M+1)+.</p>                                                                                                                                                                  | <p>См. пример 1<br/>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG2), а (TG3) на (TG4)</p> |
| 15 |  <p>4-((5-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,10-3,87 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,03 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,96-1,40 (m, 12H). MS (ES+): 441,3 (M+1)+.</p> | <p>См. пример 1<br/>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG3)</p>                   |
| 16 |  <p>1,6-диметил-4-(3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                                                           | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,22 (brs, 2H),</p>                                                                                                                  | <p>См. пример 13<br/>Замена соединения № 1 на соединении</p>                |

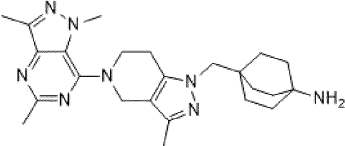
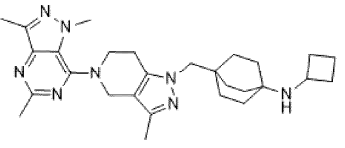
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | ( (4- (пирролидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6,7-дигидро-1Н-пиразоло [4,3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [3,4-д] пиримидин                                                                                                                        | 3,91 (s, 3H), 4,10-3,87 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,52 (m, 16H). MS (ES+): 475,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                      | е № 149                                                                    |
| 17 |  <p>1,3,5-триметил-7- (3-метил-1- ( (4- (пирролидин-1-ил) бицикло [2.2.2] октан-1-ил) метил) -6,7-дигидро-1Н-пиразоло [4,3-с] пиридин-5 (4Н) -ил) -1Н-пиразоло [4,3-д] пиримидин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>4,96 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,91-1,83 (m, 6H), 1,72-1,60 (m, 6H). MS (ES+): 489,4 (M+1)+. | См.<br>пример 13<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26 |

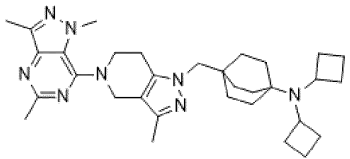
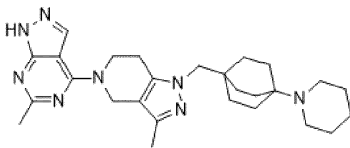
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |  <p>N-(2-метоксиэтил)-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>4,95 (s, 2H),<br>4,31 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 6H), 1,72-1,62 (m, 6H). MS (ES <sup>+</sup> ): 493,4 (M+1) <sup>+</sup> . | См.<br>пример 17<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26 и<br>замена<br>формальде<br>гида на<br>2-<br>метоксиац<br>етальдеги<br>д |
| 19 |  <p>4-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин</p>          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,22 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,26 (brs, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,86 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,24                                                                                                                                   | См.<br>пример 14<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 149                                                                         |

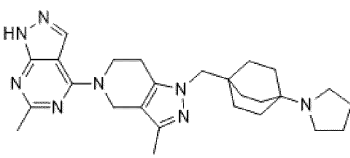
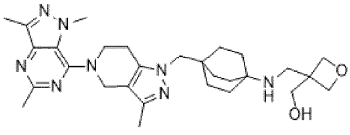
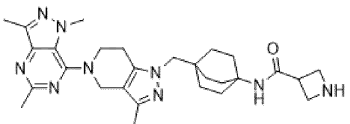
|    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                              | (s, 3H), 1,68-1,50 (m, 12H).<br>MS (ES+):<br>491,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                      |
| 20 |  <p>2-(этиламино)-N-(4-((3-метил-5-(6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,98 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (brs, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,93 (brs, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,89 (dd, J=9,8, 6,0 Гц, 6H), 1,58 (dd, J=9,7, 6,1 Гц, 6H), 1,28 (t, J=7,3 Гц, 3H).<br>MS (ES+):<br>492,4 (M+1)+. | См.<br>пример 7<br>Замена соединения № 1 на соединени е № 58 и замена 2-(диметиламино)уксусной кислоты на этилглицин |
| 21 |  <p>4-(4-((3-метил-5-(6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p>             | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,99 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 4H), 3,41 (m, 4H).<br>MS (ES+):<br>492,4 (M+1)+.                                                                                                                                        | См.<br>пример 14<br>и<br>пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG18)                                              |

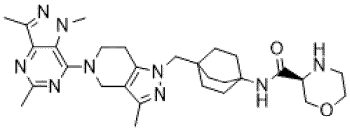
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) морфолин                                                                                                                                                                                              | (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (dd, J=9,3, 5,6 Гц, 6H), 1,69 (dd, J=9,4, 5,4 Гц, 6H). MS (ES+): 477,4 (M+1)+.                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
| 22 |  <p>2-(этиламино)-N-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 4,98 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,08-3,00 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 6H), 1,61-1,57 (m, 6H), 1,30 (m, 3H). MS (ES+): 520,4 (M+1)+. | См. пример 7<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26 и замена 2-(диметиламино)уксусной кислоты на этилглицин |
| 23 |  <p>4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p>                | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 4,96 (s, 2H), 4,31 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,72-3,45 (m, 4H), 3,12-2,98                                                                                                                 | См. пример 17<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26 и                                                      |

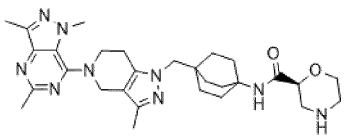
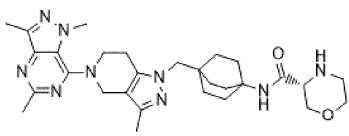
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил)-N-(оксетан-3-илметил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                  | (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 6H), 1,72-1,63 (m, 6H). MS (ES+): 505,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                          | замена формальдегида на оксетан-3-карбальдегид                                                                                           |
| 24 |  <p>3-(диметиламино)-N-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) пропанамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J=5,7 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,02 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (t, J=6,6 Гц, 2H) 2,53 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 6H), 1,62-1,53 (m, 6H). MS (ES+): 534,4 (M+1)+. | См. пример 7<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26 и замена 2-(диметиламино)уксусной кислоты на 3-(диметиламино)пропановую кислоту |
| 25 |  <p>4-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) морфолин</p>                  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,53 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,76-3,64 (m, 6H), 3,01 (J=5,6 Гц, 2H).                                                                                                                                                          | См. пример 14<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26                                                                                |

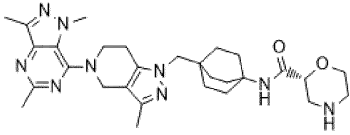
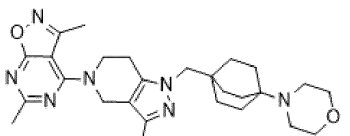
|    |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) морфолин                                                                                                                                                                | 2Н), 2,65 (brs, 4Н), 2,60 (s, 3Н), 2,50 (s, 3Н), 2,18 (s, 3Н), 1,70-1,50 (m, 12Н). MS (ES+): 505,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
| 26 |  <p>4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>               | <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 4,96 (s, 2Н), 4,31 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2Н), 4,24 (s, 3Н), 3,77 (s, 2Н), 3,04-2,98 (m, 2Н), 2,71 (s, 3Н), 2,53 (s, 3Н), 2,21 (s, 3Н), 1,80-1,62 (m, 12Н). MS (ES+): 435,4 (M+1)+.                                                                  | См.<br>пример 10                                                                                                                        |
| 27 |  <p>N-циклобутил-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 4,96 (s, 2Н), 4,31 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2Н), 4,24 (s, 3Н), 3,77 (s, 2Н), 3,01 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2Н), 2,79 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 2Н), 2,71 (s, 3Н), 2,53 (s, 3Н), 2,20 (s, 3Н), 1,80-1,60 (m, 12Н), 1,16-0,96 (m, 1Н), 0,74-0,65 (m, 2Н), 0,41- | См.<br>пример 6<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26 и<br>замена<br>оксетан-<br>3-она на<br>1-<br>циклобута<br>нон |

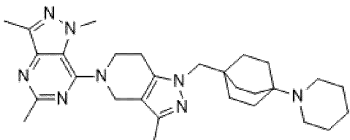
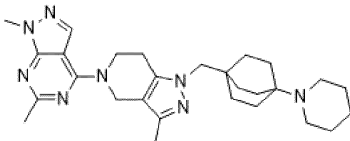
|    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,31 (m, 2H).<br>MS (ES+):<br>489,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                  |
| 28 |  <p>N,N-дициклобутил-4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,21-2,98 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 6H), 1,72-1,62 (m, 6H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 4H), 0,54-0,38 (m, 4H).<br>MS (ES+):<br>543,4 (M+1)+. | См.<br>пример 6<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26 и<br>замена<br>оксетан-<br>3-она на<br>циклобута<br>нон                |
| 29 |  <p>6-метил-4-(3-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин</p>               | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,99 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,56 (brs, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (brs, 3H), 2,00-1,62 (m, 18H). MS (ES+): 475,3 (M+1)+.                                                                | См.<br>пример 13<br>и<br>пример 1<br>Замена<br>(HG1) на<br>стадии 1<br>на (HG18)<br>и замена<br>1,4-<br>дибромбут<br>ана на<br>1,5-<br>дибромпен |

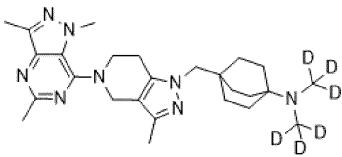
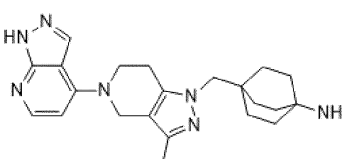
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | тан                                                         |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 30 |  <p>6-метил-4-(3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин</p>                                   | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,43 (brs, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,28-3,30 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (brs, 3H), 1,98-1,52 (m, 16H). MS (ES <sup>+</sup> ): 461,4 (M+1) <sup>+</sup> .                                   | См. пример 13 и пример 1 Замена (HG1) на стадии 1 на (HG18) |
| 31 |  <p>(3-(((4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)оксетан-3-ил)метанол</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,52 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,01 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,64-1,52 (m, 12H). MS (ES <sup>+</sup> ): 535,4 (M+1) <sup>+</sup> . | См. пример 17 Является побочным продуктом из примера 17     |
| 32 |                                                                                                                                                                                               | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 5,03 (s, 2H), 4,34 (t, J=5,5 Гц, 2H),                                                                                                                                                                                                                    | См. пример 7 Замена                                         |

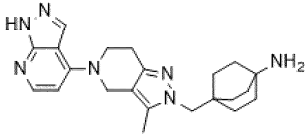
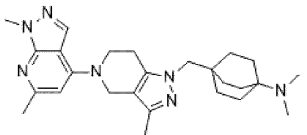
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | N-(4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)азетидин-3-карбоксамид                                                                                               | 4,25 (s, 3H), 4,15-4,10 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,09 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 6H), 1,66-1,56 (m, 6H).<br>MS (ES+): 518,4 (M+1)+.                                                                                               | соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26<br>и замена<br>2-<br>(диметила<br>мино)уксу<br>сной<br>кислоты<br>на<br>азетидин-<br>3-<br>карбонову<br>кислоту                                   |
| 33 |  <p>(S)-N-(4-(3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,53 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 3H), 3,00 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 6H), 1,62-1,52 (m, 6H).<br>MS (ES+): 548,4 (M+1)+. | См.<br>пример 7<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 26<br>и замена<br>2-<br>(диметила<br>мино)уксу<br>сной<br>кислоты<br>на (S)-<br>морфолин-<br>3-<br>карбонову<br>кислоту |

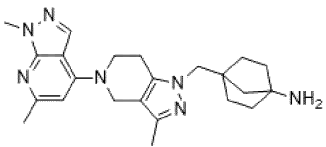
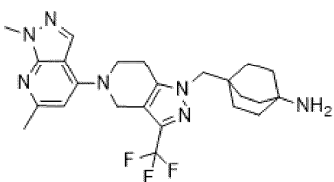
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34 |  <p>(S)-N-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-2-карбоксамид</p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,52 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,95-3,76 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,00 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 6H), 1,62-1,52 (m, 6H).<br>MS (ES <sup>+</sup> ): 548,4 (M+1) <sup>+</sup> . | <p>См. пример 7</p> <p>Замена соединени-<br/>я № 1 на соединени-<br/>е № 26<br/>и замена<br/>2-<br/>(диметила-<br/>мино)уксу-<br/>сн<sup>ой</sup><br/>кислоты<br/>на (S)-<br/>морфолин-<br/>2-<br/>карбонову-<br/>ю кислоту</p> |
| 35 |  <p>(R)-N-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 4,53 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 3H), 3,00 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 6H), 1,62-1,52 (m, 6H).<br>MS (ES <sup>+</sup> ): 548,4 (M+1) <sup>+</sup> .                             | <p>См. пример 7</p> <p>Замена соединени-<br/>я № 1 на соединени-<br/>е № 26<br/>и замена<br/>2-<br/>(диметила-<br/>мино)уксу-<br/>сн<sup>ой</sup><br/>кислоты<br/>на (R)-<br/>морфолин-</p>                                     |

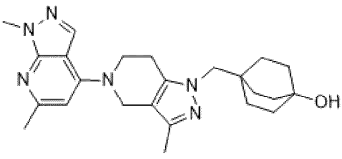
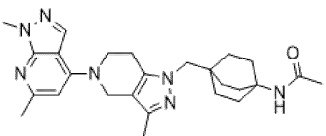
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3-<br>карбонову<br>ю кислоту                                                                                                                                                                                             |
| 36 |  <p>(R)-N-(4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-2-карбоксамид</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,53 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96-3,76 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,00 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 6H), 1,62-1,52 (m, 6H).<br/>MS (ES<sup>+</sup>): 548,4 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | <p>См.<br/>пример 7<br/>Замена<br/>соединени<br/>я № 1 на<br/>соединени<br/>е № 26<br/>и замена<br/>2-<br/>(диметила<br/>мино)уксу<br/>сной<br/>кислоты<br/>на (R)-<br/>морфолин-<br/>2-<br/>карбонову<br/>ю кислоту</p> |
| 37 |  <p>3,6-диметил-4-(3-метил-1-((4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-ил)изоксазоло[5,4-d]пиримидин</p>                              | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,76 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,92-</p>                                                                                            | <p>См.<br/>пример 14<br/>и<br/>см.<br/>пример 1<br/>Замена<br/>(HG1) на<br/>стадии 1<br/>на (HG5)</p>                                                                                                                    |

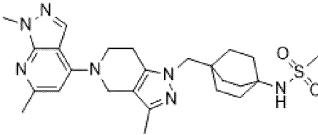
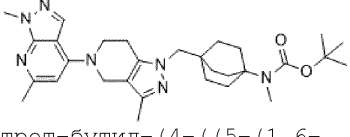
|    |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                         |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,84 (m, 6H),<br>1,72-1,60 (m,<br>6H). MS (ES+):<br>492,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                         |
| 38 |  <p>1,3,5-триметил-7-(3-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>4,96 (s, 2H),<br>4,31 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,02 (t, <i>J</i> =5,3 Гц, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00-1,42 (m, 18H). MS (ES+): 503,4 (M+1)+. | См. пример 13<br>Замена соединения № 1 на соединении № 26 и замена 1,4-дибромбутана на 1,5-дибромпентан |
| 39 |  <p>1,6-диметил-4-(3-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин</p>  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,42 (s, 1H),<br>4,92 (s, 2H),<br>4,35 (brs, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H),                                                                                                                      | См. пример 13<br>Замена соединения № 1 на соединении № 149 и замена 1,4-дибромбутана на                 |

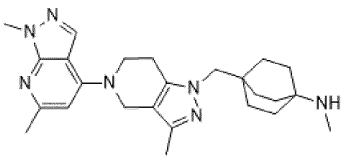
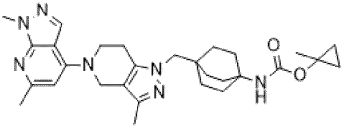
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2,86–2,76 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,00–1,62 (m, 18H). MS (ES+): 489,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                           | 1,5-дибромпентан                                                                                                |
| 40 |  <p>4-((3-метил-5-(1,3,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)-<i>N,N</i>-бис(тридейтерометил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>4,95 (s, 2H), 4,31 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,01 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90–1,80 (m, 6H), 1,72–1,62 (m, 6H). MS (ES+): 469,4 (M+1)+. | См. пример 17<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26 и замена, затем обработка с помощью CD <sub>3</sub> I |
| 41 |  <p>4-((3-метил-5-(1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,69–1,29 (m, 14H). MS (ES+): 393,2                                                                                | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG6)                                                               |

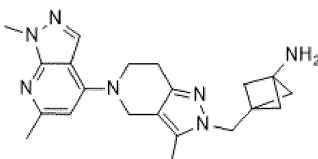
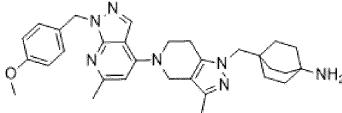
|    |                                                                                                                                                                                                                                                     | (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 42 |  <p>4-((3-метил-5-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                          | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)</p> <p>δ 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,39 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,84 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,72 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,36 (q, J=9,8 Гц, 12H). MS (ES+): 393,2 (M+1)+.</p> | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG6), а (TG3) на (TG2) |
| 43 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-диметилбицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,63 (d, J=2,5 Гц, 2H), 2,78 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 6H),</p>                                                       | См. пример 17                                                       |

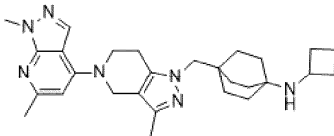
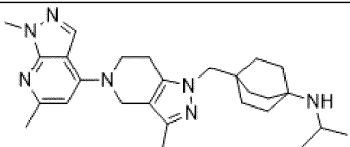
|    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,55-1,49 (m, 6H). MS (ES+): 448,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |
| 44 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-амин</p>          | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,27 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,13 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 8H), 1,67-1,54 (m, 2H). MS (ES+): 406,3 (M+1)+.</p> | См. пример 1 Замена (TG3) на стадии 1 на (TG5) |
| 45 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,36-4,16 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 12H). MS (ES+):</p>                                                              | См. пример 1 Замена (TG3) на стадии 1 на (TG8) |

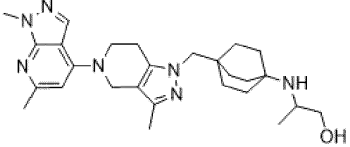
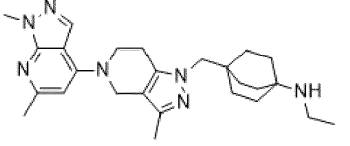
|    |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                    | 474,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                       |
| 46 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ол</p>               | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,97 (d, J=10,7 Гц, 2H), 4,24 (d, J=11,9 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,14 (td, J=5,1, 4,6, 2,6 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,64 (s, 12H).</p> <p>MS (ES+): 421,2 (M+1)+.</p> | См. пример 1<br>Замена TG3 на TG14                                                                    |
| 47 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p> | <p>RT (способ 1): 1,18 мин. MS (ES+): 462,2 (M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                                            | См. пример 7<br>Замена соединения № 1 на соединение № 26 и замена 2-(диметиламино)уксусной кислоты на |

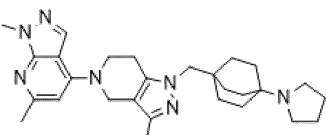
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | уксусную кислоту |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 48 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонамид</p>             | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06-4,94 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 6H), 1,67-1,57 (m, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 498,2 (M+1)+.</p> | См. пример 18    |
| 49 |  <p>трет-бутил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) (метил) карбамат</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 5H), 3,72 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,91 (m,</p>                                                                          | См. пример 19    |

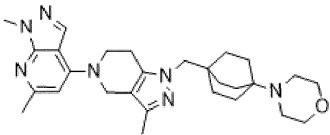
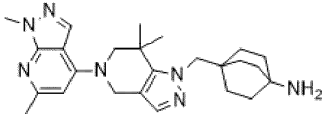
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                              |               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6H), 1,60-1,52 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). MS (ES+): 534,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                |               |
| 50 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                      | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 12H). MS (ES+): 434,3 (M+1)+.</p> | См. пример 19 |
| 51 |  <p>1-метилциклопропил-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44</p>                                                                             | См. пример 20 |

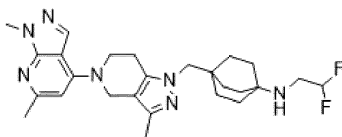
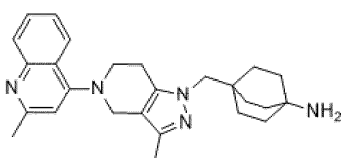
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>(s, 3H), 2,13<br/>(s, 3H), 1,74-<br/>1,63 (m, 6H),<br/>1,50-1,40 (m,<br/>6H), 1,35 (s,<br/>3H), 0,71-0,61<br/>(m, 2H), 0,48-<br/>0,41 (m, 2H).<br/>MS (ES+):<br/>518,3 (M+1)+.</p>                                                                                                |                                                                |
| 52 |  <p>3-((5-(1,6-диметил-1Н-<br/>пиразоло[3,4-б]пиридин-4-<br/>ил)-3-метил-4,5,6,7-<br/>тетрагидро-2Н-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-2-<br/>ил)метил)бицикло[1.1.1]пе<br/>нтан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d<sub>4</sub>) δ<br/>8,47 (s, 1H),<br/>6,81 (s, 1H),<br/>4,32 (s, 2H),<br/>4,25-4,18 (m,<br/>2H), 4,10 (s,<br/>3H), 3,02-2,97<br/>(m, 2H), 2,66<br/>(s, 3H), 2,28<br/>(s, 3H), 1,99<br/>(s, 6H). MS<br/>(ES+): 378,2<br/>(M+1)+.</p> | См.<br>пример 1<br>Замена<br>(TG3) на<br>стадии 1<br>на (TG13) |
| 53 |  <p>4-((5-(1-(4-<br/>метоксибензил)-6-метил-<br/>1Н-пиразоло[3,4-<br/>б]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1Н-</p>                                                      | <p>RT (способ 1),<br/>1,28 мин. MS<br/>(ES+): 528,4<br/>(M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                                  | См.<br>пример 2                                                |

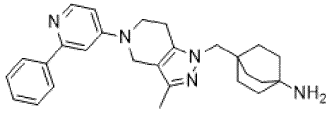
|    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|    | пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                      |
| 54 |  <p>N-циклобутил-4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,90 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (tt, J=11,1, 5,3 Гц, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,68 (dd, J=11,1, 5,7 Гц, 2H), 1,63-1,51 (m, 12H).</p> <p>MS (ES<sup>+</sup>): 474,4 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | См. пример 6<br>Замена оксетан-3-она на циклобутанон |
| 55 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-</p>                                                                                      | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (t,</p>                                                                                                                                                                                                                                                          | См. пример 6<br>Замена оксетан-3-она на пропан-2-он  |

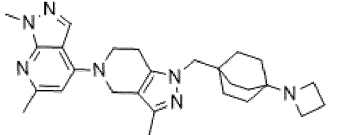
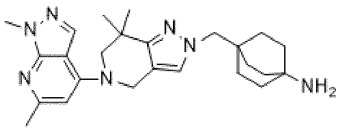
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                |                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|    | тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил)-N-изопропилбицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                        | J=5,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,66 (q, J=5,6, 4,5 Гц, 6H), 1,63-1,54 (m, 6H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 6H). MS (ES+): 462,4 (M+1)+. |                                                               |
| 56 |  <p>2-((4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) амина) пропан-1-ол</p> | RT (способ 1): 0,21 мин. MS (ES+): 478,4 (M+1)+.                                                                                                                                               | См. пример 6<br>Замена оксетан-3-она на 1-гидроксипропан-2-он |
| 57 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-</p>                                                                                                 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (t,                                                                                                | См. пример 6<br>Замена оксетан-3-она на ацетальдегид          |

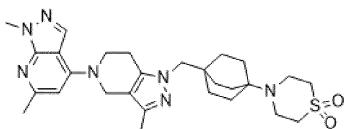
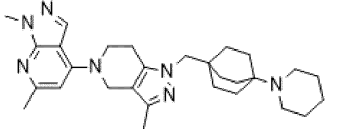
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|    | тетрагидро-1H-<br>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br>ил)метил)-N-<br>этилбицикло[2.2.2]октан-<br>1-амин                                                                                                                                                                                     | J=5,7 Гц, 2H),<br>3,75 (s, 2H),<br>2,91 (t, J=5,5<br>Гц, 2H), 2,69<br>(q, J=6,5, 5,9<br>Гц, 2H), 2,55<br>(s, 3H), 2,24<br>(s, 3H), 1,63<br>(h, J=6,4, 5,8<br>Гц, 12H), 1,14<br>(t, J=7,1 Гц,<br>3H). MS (ES+):<br>448,4 (M+1)+.                                                                                                                            |                  |
| 58 |  <p>5-(1,6-диметил-1H-<br/>пиразоло[3,4-b]пиридин-4-<br/>ил)-3-метил-1-(4-<br/>(пирролидин-1-<br/>ил)бицикло[2.2.2]октан-1-<br/>ил)метил)-4,5,6,7-<br/>тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин</p> | <p>1H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d4) δ 8,06 (s,<br/>1H), 6,36 (s,<br/>1H), 4,45 (s,<br/>2H), 3,99 (s,<br/>3H), 3,89 (m,<br/>2H), 3,64 (s,<br/>2H), 2,81 (m,<br/>2H), 2,64 (s,<br/>4H), 2,45 (s,<br/>3H), 2,13 (s,<br/>3H), 1,68 (s,<br/>4H), 1,63-1,35<br/>(m, 12H).<br/>ESIMS расщ.<br/>для C28H39N7<br/>(M+H+) 475,2,<br/>найденное<br/>значение</p> | См.<br>пример 13 |

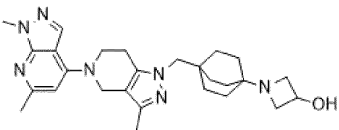
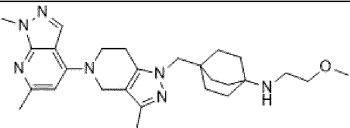
|    |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                               | 475,2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                |
| 59 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,99 (d, J=9,5 Гц, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 4H), 2,91 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (m, 12H). ESIMS расч. для C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O (M+H<sup>+</sup>) 491,0, найденное значение 491,0</p> | См. пример 14                                  |
| 60 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>  | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,79 (brs, 12H), 1,49 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>):</p>                                                                                                  | См. пример 1 Замена (TG3) на стадии 1 на (TG6) |

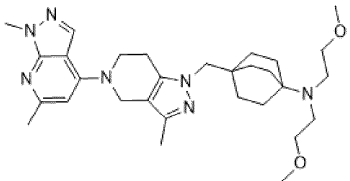
|    |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                           | 434,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                   |
| 61 |  <p>N-(2,2-дифторэтил)-4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79 (tt, J=55,9, 4,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 12H).</p> <p>MS (ES<sup>+</sup>): 484,2 (M+1)+.</p> | См. пример 21                                     |
| 62 |  <p>-((3-метил-5-(2-метилхинолин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                                           | <p><sup>1</sup>H ЯМР соли HCl (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,98 (ddd, J=8,2, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,75 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,75 (d, J=2,9 Гц, 2H), 4,11 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,92 (s,</p>             | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG8) |

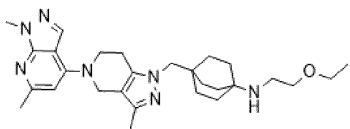
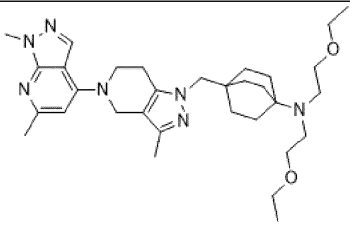
|    |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                 | 2H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (d, J=1,7 Гц, 3H), 2,28 (d, J=3,3 Гц, 2H), 1,88-1,62 (m, 12H); 416,2 (M+1), rt=1,18 мин                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
| 63 |  <p>4-((3-метил-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,38 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=6,4, 1,4 Гц, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,13 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=6,0, 2,6 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,76 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (m, 12H); MS 428,3 (M+1), rt=1,02 мин</p> | См. пример 12<br>Замена (4-цианофенил) бороновой кислоты на стадии 2 на фенилбороновую кислоту |

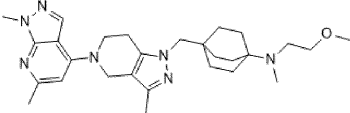
|    |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 64 |  <p>1-((4-(азетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,03 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (q, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,95 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,49-1,36 (m, 12H). MS (ES<sup>+</sup>): 460,4 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | <p>См. пример 13<br/>Замена 1,4-дибромбутана на 1,3-дибромпропан</p> |
| 65 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>      | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,80-1,70 (m,</p>                                                                                                                                                   | <p>См. пример 1<br/>Замена (TG3) на стадии 1 на (TG7)</p>            |

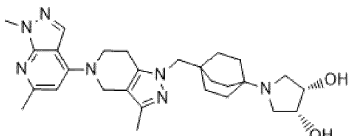
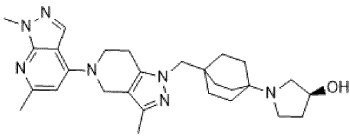
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6H), 1,68-1,58 (m, 6H), 1,41 (s, 6H). MS (ES+): 434,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                  |
| 66 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид</p>                            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,39 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,74-3,32 (m, 7H), 2,95 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (dd, <i>J</i> =9,8, 5,0 Гц, 6H), 1,78-1,50 (m, 6H). MS (ES+): 538,4 (M+1)+. | См. пример 13<br>Замена 1,4-дибромбутана на 1-бром-2-((2-бромэтил)сульфонил)этан |
| 67 |  <p>5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)тиоморфолина 1,1-диоксид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,40 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,45 (d, <i>J</i> =11,6 Гц, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,73 (t,                                                                                       | См. пример 13<br>Замена 1,4-дибромбутана на 1,5-дибромпентан                     |

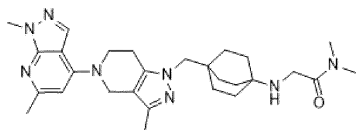
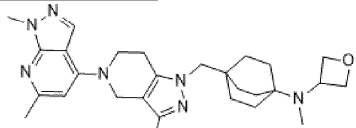
|    |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | пиразоло[4,3-с]пиридин                                                                                                                                                                                                                                | $J=12,3$ Гц,<br>$2H$ , 2,58 (s,<br>$3H$ ), 2,23 (s,<br>$3H$ ), 1,99-1,49<br>(m, 18H), 1,38<br>(dd, $J=14,9$ ,<br>5,7 Гц, 2H).<br>MS (ES+):<br>488,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| 68 |  <p>1-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)азетидин-3-ол</p> | $^1H$ ЯМР (400<br>МГц, Метанол-<br>d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,50 (s,<br>1H), 6,87 (s,<br>1H), 4,61-4,34<br>(m, 2H), 4,24<br>(s, 1H), 4,06<br>(d, $J=6,9$ Гц,<br>1H), 3,94 (d,<br>$J=10,1$ Гц,<br>3H), 3,92-3,71<br>(m, 2H), 3,34<br>(m, 2H), 3,11<br>(m, 2H), 2,69<br>(s, 3H), 2,34<br>(s, 3H), 1,74<br>(m, 12H). MS<br>(ES+): 476,9<br>(M+1)+. | См.<br>пример 13<br>Замена<br>1,4-<br>дибромбут<br>ана на<br>1,3-<br>дибромпро<br>пан-2-ол |
| 69 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)азетидин-3-ол</p>  | $^1H$ ЯМР (400<br>МГц, Метанол-<br>d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,16 (s,<br>1H), 8,05 (d,<br>$J=8,2$ Гц, 0H),                                                                                                                                                                                                                                       | См.<br>пример 22                                                                           |

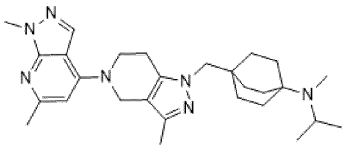
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|    | ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                               | 8,04 (s, 0H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 0H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 12H).<br>MS (ES+): 505,4 (M+1)+. |                  |
| 70 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,31 (d, J=1,1 Гц, 6H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23                                            | См.<br>пример 22 |

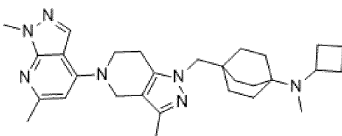
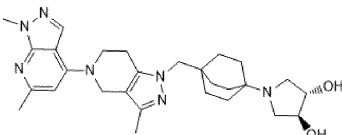
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         | (s, 3H), 1,64-1,47 (m, 12H).<br>MS (ES+):<br>536,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |
| 71 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-этоксиптил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (dd, J=7,4, 4,1 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 4H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (s, 12H), 1,19-1,15 (m, 3H). MS (ES+): 492,4 (M+1)+.</p> | См. пример 22<br>Замена 1-бром-2-метоксиэтана на 1-бром-2-этоксиптани |
| 72 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-</p>                                                                                          | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,16 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,47</p>                                                                                                                                                                | См. пример 22<br>Замена 1-бром-2-метоксиэтана на 1-бром-2-этоксиптани |

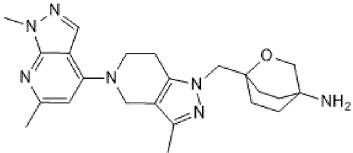
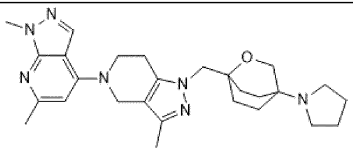
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|    | тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил)-N,N-бис(2-этоксиэтил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                | (q, J=7,0 Гц, 4H), 3,38 (t, J=6,8 Гц, 4H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,71 (d, J=7,3 Гц, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,65-1,49 (m, 12H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 6H). MS (ES+): 564,4 (M+1)+.                                                                                |               |
| 73 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,43 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,67-1,49 (m, 12H). MS (ES+): 492,4 (M+1)+.</p> | См. пример 23 |

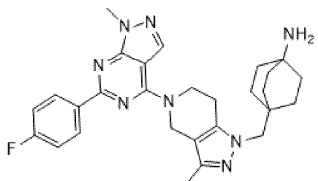
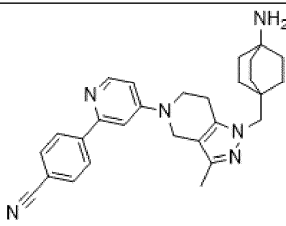
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74 |  <p>(3S, 4R)-1-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)пирролидин-3,4-<br/>диол</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400<br>МГц, Метанол-<br>d <sub>4</sub> ) δ 8,50 (s,<br>1H), 6,87 (s,<br>1H), 4,95 (m,<br>2H), 4,21 (m,<br>4H), 4,11 (s,<br>3H), 3,95 (d,<br>J=6,5 Гц, 2H),<br>3,66-3,35 (m,<br>2H), 3,32 (m,<br>2H), 3,18 (m,<br>1H), 3,08 (s,<br>2H), 2,69 (s,<br>3H), 2,36 (d,<br>J=6,4 Гц, 3H),<br>1,88 (m, 6H),<br>1,79-1,57 (m,<br>6H). MS (ES <sup>+</sup> ):<br>507,4 (M+1) <sup>+</sup> . | <p>См.<br/>пример 13<br/>Замена<br/>1,4-<br/>дибромбут<br/>ана на<br/>(2R, 3S)-<br/>1,4-<br/>дихлорбут<br/>ан-2,3-<br/>диол</p> |
| 75 |  <p>(S)-1-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)пирролидин-3-ол</p>             | <sup>1</sup> H ЯМР (400<br>МГц, Метанол-<br>d <sub>4</sub> ) δ 8,51 (s,<br>1H), 6,88 (s,<br>1H), 4,50 (m,<br>1H), 4,25 (s,<br>2H), 4,11 (s,<br>3H), 3,97 (d,<br>J=5,3 Гц, 2H),<br>3,52-3,36 (m,<br>4H), 3,27 (s,<br>2H), 3,10 (s,<br>2H), 2,69 (s,                                                                                                                                                    | <p>См.<br/>пример 13<br/>Замена<br/>1,4-<br/>дибромбут<br/>ана на<br/>(S)-1,4-<br/>дибромбут<br/>ан-2-ол</p>                    |

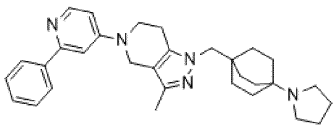
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3H), 2,38 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,80-1,63 (m, 6H). MS (ES+): 491,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                         |               |
| 76 |  <p>2-((4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N,N-диметилацетамид</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J=1,8</math> Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (t, <math>J=5,7</math> Гц, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 6H), 2,92 (t, <math>J=5,6</math> Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73-1,56 (m, 12H). MS (ES+): 505,4 (M+1)+.</p> | См. пример 24 |
| 77 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-</p>                                                                                                                       | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,58 (t, <math>J=6,9</math> Гц, 2H),</p>                                                                                                                                                                                                                | См. пример 25 |

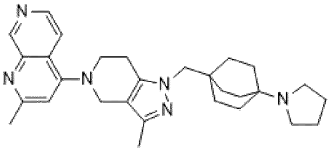
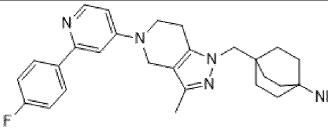
|    |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|    | ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-метилоксетан-3-амин                                                                                                                                         | 4,47 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 12H). MS (ES+): 490,4 (M+1)+.                     |                                                           |
| 78 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-изопропил-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,58 (dd, J=10,0, 5,4</p> | См. пример 25<br>Замена соединения № 6 на соединение № 55 |

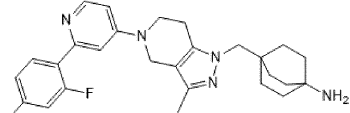
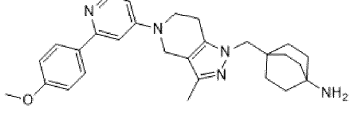
|    |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                             | Гц, 6H), 1,49–1,40 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,5 Гц, 6H). MS (ES+): 476,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                           |                                                             |
| 79 |  <p>N-циклобутил-4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбификло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,00 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41–3,27 (m, 1H), 2,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (td, J=9,8, 2,4 Гц, 2H), 1,85–1,76 (m, 2H), 1,53–1,34 (m, 14H). MS (ES+): 488,4 (M+1)+.</p> | См. пример 25<br>Замена соединени я № 6 на соединени е № 54 |
| 80 |  <p>(3S,4S)-1-(4-((5-(1,6-</p>                                                                                                                                           | <p>RT (способ 1): 0,97 мин. MS (ES+): 507,3 (M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                                                                               | См. пример 13<br>Замена 1,4-дибромбут                       |

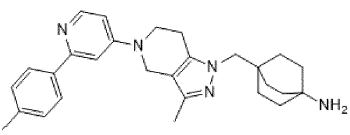
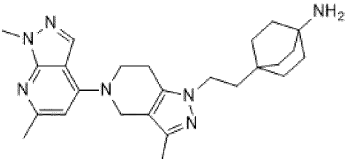
|    |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                  |                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|    | диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) пирролидин-3,4-диол                                                                                        |                                                  | ана на (2S,3S)-2,3-дигидрокс ибутан-1,4-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) |
| 81 |  <p>1-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил) метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин</p> | RT (способ 2): 1,21 мин. MS (ES+): 423,3 (M+1)+. | См. пример 1 Замена (TG3) на стадии 1 на (TG11)                          |
| 82 |  <p>5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пирролидин-1-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил) метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-</p>        | RT (способ 2): 1,23 мин. MS (ES+): 477,4 (M+1)+. | См. пример 13 Замена соединения № 1 на соединении № 81                   |

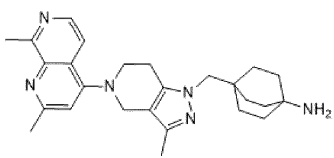
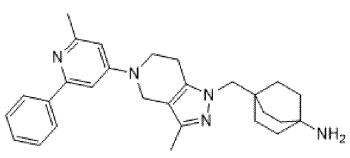
|    |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|    | пиразоло[4,3-с]пиридин                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |
| 83 |  <p>4-((5-(6-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,55 (dd, <i>J</i> =8,7, 5,7 Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,38 (brs, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 12H). MS (ES <sup>+</sup> ): 501,3 (M+1) <sup>+</sup> . | См. пример 11 |
| 84 |  <p>4-(4-(1-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-метил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)пиридин-2-ил)бензонитрил</p>                           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,25 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 8,08-7,97 (m, 4H), 7,56 (brs, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (brs, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> =5,4                                                                                                               | См. пример 12 |

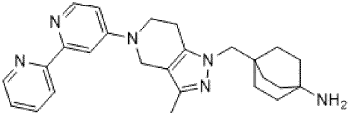
|    |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                              | Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 12H).<br>MS (ES+): 453,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                     |
| 85 |  <p>3-метил-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-1-((4-(пирролидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,27 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,71 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,73 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,63-1,38 (m, 12H);<br/>MS 482,3 (M+1), rt=1,13 мин</p> | См. пример 13<br>Замена соединени-<br>я № 1 на соединени-<br>е № 63 |

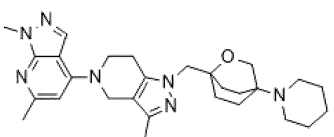
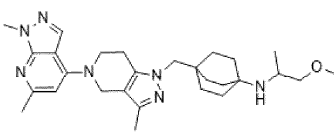
|    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                             |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 86 |  <p>2-метил-4-(3-метил-1-((4-метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-ил)-1,7-нафтиридин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,31 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,47 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=5,8, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,58 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,90 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,71 (t, J=3,2 Гц, 4H), 1,67-1,47 (m, 12H); MS 471,3 (M+1), rt=0,77 мин</p> | <p>См. пример 13<br/>Замена соединения № 1 на соединении № 3</p>            |
| 87 |  <p>4-((5-(2-(4-фторфенил) пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]ок</p>       | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,25-8,16 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,48-7,29 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,07 (brs, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (t,</p>                                                                                                                                                                        | <p>См. пример 12<br/>Замена (4-цианофенил) боронов ой кислоты на стадии</p> |

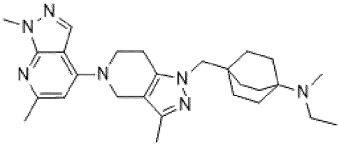
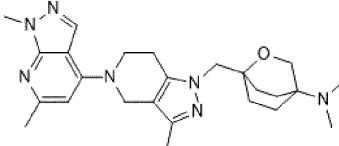
|    |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | тан-1-амин                                                                                                                                                                                                                          | $J=5,4$ Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,86-1,60 (m, 12H). MS (ES+): 446,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                      | 2 на (4-фторфенил) боронову кислоту                                                                               |
| 88 |  <p>4-((5-(2-(2-фтор-4-метилфенил) пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$<br>8,22 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,59-7,41 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,06 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,91 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86-1,56 (m, 12H). MS (ES+): 460,3 (M+1)+. | См. пример 12<br>Замена (4-цианофенил) боронов ой кислоты на стадии 2 на (2-фтор-4-метилфенил) боронов ую кислоту |
| 89 |  <p>4-((5-(2-(4-метоксифенил) пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>    | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$<br>8,14 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,41 (brs, 1H), 7,29-7,14 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,06 (brs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,82-                                 | См. пример 12<br>Замена (4-цианофенил) боронов ой кислоты на стадии 2 на (4-метоксифенил) боронов ую              |

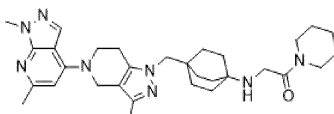
|    |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                          | 1,60 (m, 12H).<br>MS (ES+):<br>458,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                                 | кислоту                                                                                               |
| 90 |  <p>4-(3-метил-5-(2-(п-толил)пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                       | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,16 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,07 (brs, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,84-1,54 (m, 12H). MS (ES+): 442,4 (M+1)+. | См.<br>пример 12<br>Замена<br>(4-цианофенил)бороновой кислоты на стадии 2 на п-толилбороновую кислоту |
| 91 |  <p>4-(2-(5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил) бицикло[2.2.2]окт</p> | RT (способ 2):<br>1,33 мин. MS (ES+): 435,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                          | См.<br>пример 1<br>Замена (TG3) на стадии 1 на (TG12)                                                 |

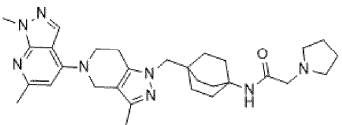
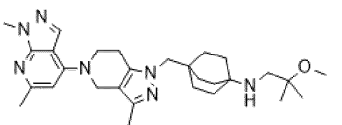
|    | ан-1-амин                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 |  <p>4-((5-(2,8-диметил-1,7-нафтиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,48 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,92 (t, <i>J</i> =5,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,11 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 8H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (dd, <i>J</i> =30,1, 8,1 Гц, 12H). MS (ES <sup>+</sup> ): 431,3 (M+1) <sup>+</sup> . | См. пример 1 Замена (HG1) на стадии 1 на (HG10)                                                   |
| 93 |  <p>4-((3-метил-5-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>   | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,86-7,76 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H),                                                                                  | См. пример 12 Замена 2-хлор-4-фторпиридина на стадии 1 на 2-хлор-4-фтор-6-метилпиридин Замена (4- |

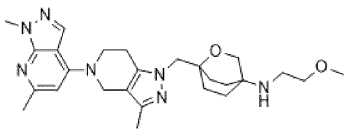
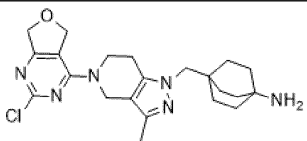
|    |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                   | 2,49 (s, 3H),<br>2,22 (s, 3H),<br>1,57 (s, 12H);<br>MS 442,2<br>(M+1), rt=1,00<br>мин                                                                                                                                                                                                                                                                 | цианофени<br>л) боронов<br>ой<br>кислоты<br>на стадии<br>2 на<br>фенилборо<br>новую<br>кислоту                                |
| 94 |  <p>4-((5-((2,2'-бипиридин)-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ</p> <p>8,60 (ddd, J=4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H),<br/>8,34-8,25 (m, 2H), 7,85 (d, J=2,7 Гц, 1H),<br/>7,73 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,68 (dd, J=5,9, 2,7 Гц, 1H),<br/>4,27 (s, 2H), 3,71 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,69 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,51-1,37 (m, 12H); MS 429,2 (M+1),</p> | См.<br>пример 12<br>Замена<br>(4-цианофенил) боронов ой<br>кислоты<br>на стадии<br>2 на<br>пиридин-2-ил боронов ую<br>кислоту |

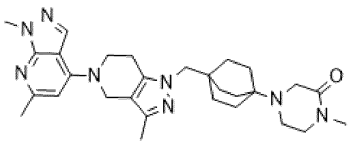
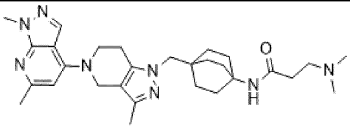
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                  | rt=0,95 мин                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 95 |  <p>5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-1-((4-(пиперидин-1-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин</p>        | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,39 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,01 (m, 5H), 3,88 (s, 2H), 3,39 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,50 (m, 14H), 1,38 (m, 1H). RT (способ 2): 1,39 мин. MS (ES <sup>+</sup> ): 491,4 (M+1) <sup>+</sup> . | См. пример 13<br>Замена соединени я № 1 на соединени е № 81 и замена 1,4-дибромбут ана на 1,5-дибромпен тан      |
| 96 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (dq, J=7,7, 3,4 Гц, 2H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,80                                                                                                      | См. пример 17<br>Замена соединени я № 1 на соединени е № 26 и замена формальде гида на 2-, 1-метоксипр опан-2-он |

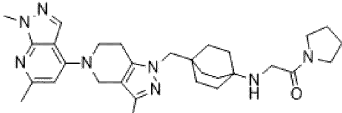
|    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                        | (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,51-1,42 (m, 12H), 0,91 (d, J=6,3 Гц, 3H). MS (ES+): 492,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                             |                                                           |
| 97 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-этил-N-метилбисцикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,48 (d, J=7,9 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,60-1,41 (m, 12H), 0,99 (t, J=7,1 Гц, 3H). MS (ES+): 462,4 (M+1)+.</p> | См. пример 25<br>Замена соединения № 6 на соединение № 57 |
| 98 |  <p>1-((5-(1,6-диметил-1Н-</p>                                                                                                                                      | <p>RT (способ 2): 1,27 мин. MS (ES+): 451,3 (M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                                                                        | См. пример 17<br>Замена соединения № 1 на                 |

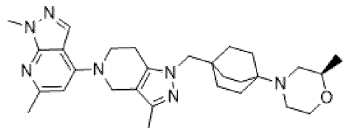
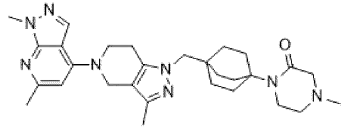
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил) метил)-N,N-диметил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | соединение № 81                                                                                    |
| 99 |  <p>2-((4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) amino)-1-(пиперидин-1-ил) этанон</p> | <p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,54 (dd, J=6,7, 4,5 Гц, 2H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,36 (d, J=0,8 Гц, 2H), 2,91 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,67 (ddd, J=12,5, 7,2, 4,0 Гц, 2H), 1,57 (m, 16H). MS (ES+): 545,4 (M+1)+.</p> | <p>См. пример 24<br/>Замена 2-бром-N,N-диметилацетамида на 2-бром-1-(пиперидин-1-ил) этан-1-он</p> |

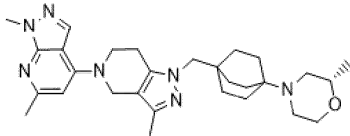
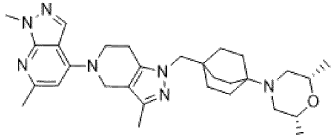
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,81-1,76 (m, 6H), 1,75-1,71 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 531,4 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | <p>См.<br/>пример 24<br/>Замена 2-бром-N,N-диметилацетамида на 2-бром-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он</p> |
| 101 |  <p>4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,64 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,44 (s,</p>                                                                                                                          | <p>См.<br/>пример 26</p>                                                                               |

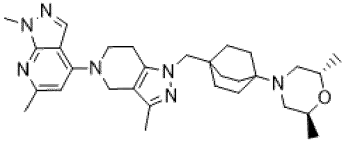
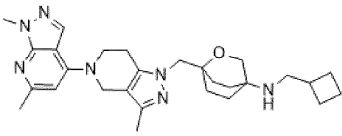
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                     |                                                                                                                              |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3H), 2,13 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 12H), 1,07 (s, 6H). MS (ES+): 506,4 (M+1)+.                                                                        |                                                                                                                              |
| 102 |  <p>1-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин</p> | RT (способ 2): 0,18 мин. MS (ES+): 502,1 (M+Na)+.                                                                                                   | См. пример 21<br>Замена соединения № 1 на соединении № 81 и замена 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната на 2-бромметоксиэтан |
| 103 |  <p>4-((5-(2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-2-амин</p>                                         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 5,34 (t, J=2,6 Гц, 2H), 4,84 (t, J=2,5 Гц, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,89 (brs, 2H), 3,76 (s, 2H), | См. пример 1<br>Замена (HG1) на стадии 1 на (HG11)                                                                           |

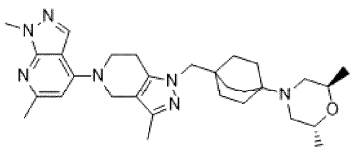
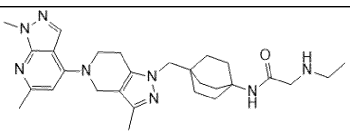
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|     | ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                                                                            | 2,79 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,82-1,58 (m, 12H).<br>MS (ES+): 429,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                    |                                    |
| 104 |  <p>4-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-он</p>   | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,17 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,80 (m, 5H), 2,66 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (tq, J=9,4, 6,4, 4,7 Гц, 12H).<br/>MS (ES+): 517,3 (M+1)+.</p> | См. пример 27                      |
| 105 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метилпиперазин-2-он</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,17 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,80 (m, 5H), 2,66 (dd, J=6,3, 4,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (tq, J=9,4, 6,4, 4,7 Гц, 12H).<br/>MS (ES+): 517,3 (M+1)+.</p> | См. пример 7<br>Замена 2-(диметила |

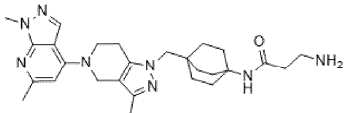
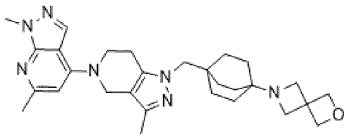
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-(диметиламино) пропанамид                                                                                                                                                    | 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,17 (dd, J=7,9, 6,9 Гц, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 6H). MS (ES+): 519,3 (M+1)+.                                | мино)уксу<br>сной<br>кислоты<br>на 3-<br>(диметила<br>мино) проп<br>ановую<br>кислоту                                                             |
| 106 |  <p>2-((4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) амино)-1-(пирролидин-1-ил) этанон</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,20 (t, J=5,5 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,8 Гц, 4H), 3,00 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (p, J=6,6 Гц, 2H),</p> | См.<br>пример<br>21.<br>Замена<br>2,2-<br>дифторэти<br>лтрифторм<br>етансульф<br>оната на<br>2-бром-1-<br>(пирролид<br>ин-1-<br>ил) этан-<br>1-он |

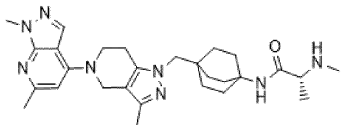
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,92 (q, J=6,7 Гц, 2H), 1,87–1,78 (m, 6H), 1,68 (dt, J=8,1, 5,9 Гц, 6H). MS (ES+): 531,3 (M+1)+                                                                                                                     |                                                                                             |
| 107 |  <p>(R)-4-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-метилморфолин</p>    | RT (способ 1): 0,14 мин. MS (ES+): 505,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                    | См. пример 14<br>Замена 1-бром-2-(2-бромэтокс и)этана на (R)-1-бром-2-(2-бромэтокс и)пропан |
| 108 |  <p>1-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилпиперазин-2-он</p> | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=35,3, 18,9 Гц, 5H), 3,20–3,11 (m, 2H), | См. пример 29                                                                               |

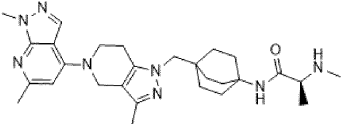
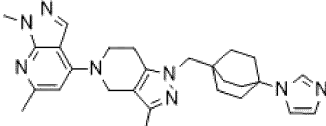
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2,94 (s, 3H),<br>2,71 (s, 3H),<br>2,46 (s, 3H),<br>2,16 (d, J=7,8<br>Гц, 6H), 1,67<br>(d, J=6,7 Гц,<br>6H). MS (ES+):<br>517,3 (M+1)+.                                 |                                                                                                                                                                    |
| 109 |  <p>(S)-4-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)-2-метилморфолин</p> | RT (способ 1):<br>1,09 мин. MS<br>(ES+): 505,4<br>(M+1)+.                                                                                                              | См.<br>пример 14<br>Замена 1-<br>бром-2-<br>(2-<br>бромэтокс<br>и)этана<br>на (S)-2-<br>(2-<br>(тозилокс<br>и)этокси)<br>пропил-4-<br>метилбенз<br>олсульфон<br>ат |
| 110 |  <p>(2S,6R)-4-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-</p>                         | 1H ЯМР (400<br>МГц, Метанол-<br>d4) δ 8,06 (s,<br>1H), 6,36 (s,<br>1H), 4,45 (s,<br>2H), 3,89 (d,<br>J=9,6 Гц, 5H),<br>3,63 (s, 2H),<br>3,56-3,41 (m,<br>2H), 2,81 (t, | См.<br>пример 14<br>Замена 1-<br>бром-2-<br>(2-<br>бромэтокс<br>и)этана<br>на (S)-2-<br>((R)-1-<br>тозилокси                                                       |

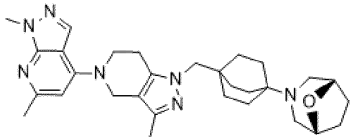
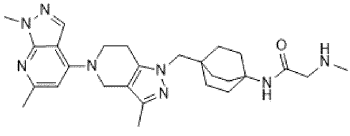
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | тан-1-ил)-2,6-<br>диметилморфолин                                                                                                                                                                                                                                                                       | $J=5,5$ Гц, 2H),<br>2,71 (m, 2H),<br>2,45 (s, 3H),<br>2,13 (s, 3H),<br>1,81 (m, 2H),<br>1,60-1,30 (m,<br>12H), 1,01 (d,<br>$J=6,2$ Гц, 6H).<br>MS (ES+):<br>518,4 (M+1)+. | пропан-2-<br>ил)окси)п<br>ропил-4-<br>метилбенз<br>олсульфон<br>ат                                                                                                                 |
| 111 |  <p>(2S,6S)-4-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок<br/>тан-1-ил)-2,6-<br/>диметилморфолин</p> | RT (способ 1):<br>1,12 мин. MS<br>(ES+): 518,4<br>(M+1)+.                                                                                                                 | См.<br>пример 14<br>Замена 1-<br>бром-2-<br>(2-<br>бромэтокс<br>и)этана<br>на (S)-2-<br>((S)-1-<br>тозилокси<br>пропан-2-<br>ил)окси)п<br>ропил-4-<br>метилбенз<br>олсульфон<br>ат |
| 112 |  <p>N-(циклобутилметил)-1-<br/>((5-(1,6-диметил-1H-<br/>пиразоло[3,4-b]пиридин-4-</p>                                                                                                                                | RT (способ 1):<br>1,13 мин. MS<br>(ES+): 490,4<br>(M+1)+.                                                                                                                 | См.<br>пример 13<br>Замена<br>соединени<br>я № 1 на<br>соединени<br>е № 81                                                                                                         |

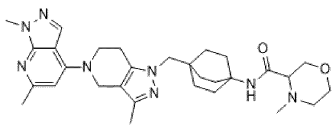
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | ил) -3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) -2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                          | и замена 1,4-дибромбутана на (бромметил) циклобутан                                                                                     |
| 113 |  <p>(2R,6R)-4-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,6-диметилморфолин</p> | <p>RT (способ 1): 1,12 мин. MS (ES+): 518,4 (M+1)+.</p>                                                                                                                  | <p>См. пример 14<br/>Замена 1-бром-2-(2-бромэтоксид)этана на ((R)-2-((R)-1-тозилокси пропан-2-ил)окси)пропил-4-метилбензолсульфонат</p> |
| 114 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-этилацетамид</p>            | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,03-4,91 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,15-</p> | <p>См. пример 7<br/>Замена диметилглицина на этилглицин</p>                                                                             |

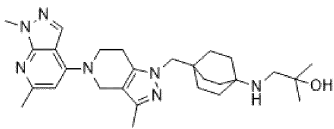
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | (этиламино) ацетамид                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3,07 (m, 2H),<br>3,04 (q, J=7,3<br>Гц, 2H), 2,69<br>(s, 3H), 2,39<br>(s, 3H), 2,00-<br>1,88 (m, 6H),<br>1,68-1,56 (m,<br>6H), 1,29 (t,<br>J=7,3 Гц, 3H).<br>MS (ES+):<br>505,3 (M+1)+                                                                                                                                                      |                                                                                                                                |
| 115 |  <p>3-амино-N-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)пропанамид</p> | <p>1H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d4) δ 8,52 (s,<br/>1H), 6,89 (s,<br/>1H), 5,08-4,91<br/>(m, 2H), 4,25<br/>(s, 2H), 4,12<br/>(s, 3H), 3,98<br/>(s, 2H), 3,18-<br/>3,05 (m, 4H),<br/>2,70 (s, 3H),<br/>2,52 (t, J=6,5<br/>Гц, 2H), 2,43<br/>(s, 3H), 1,99-<br/>1,87 (m, 6H),<br/>1,67-1,54 (m,<br/>6H). MS (ES+):<br/>491,3 (M+1)+.</p> | См.<br>пример 7<br>Замена<br>диметилгл-<br>ицина на<br>3-((трет-<br>бутоксика-<br>рбонил)ам-<br>ино)пропа-<br>новую<br>кислоту |
| 116 |                                                                                                                                                                                                        | <p>1H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d4) δ 8,05 (s,<br/>1H), 6,35 (s,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  | См.<br>пример 10<br>Замена<br>соединени                                                                                        |

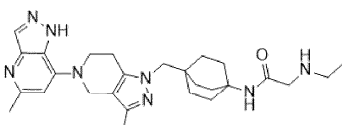
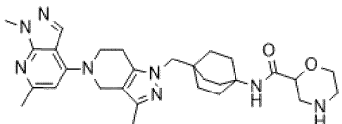
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 6-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан                                                                                       | 1Н), 4,59 (s, 4Н), 4,44 (s, 2Н), 3,88 (d, J=10,9 Гц, 5Н), 3,62 (s, 2Н), 3,40 (s, 4Н), 2,79 (t, J=5,4 Гц, 2Н), 2,44 (s, 3Н), 2,12 (s, 3Н), 1,60-1,27 (m, 12Н). MS (ES <sup>+</sup> ): 503,1 (M+1) <sup>+</sup> .                                                                                 | я № 26 на соединени е № 1                                                          |
| 117 |  <p>(R)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(метиламино)пропанамид</p> | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,52 (s, 1Н), 6,89 (s, 1Н), 5,06-4,92 (m, 2Н), 4,25 (s, 2Н), 4,12 (s, 3Н), 3,98 (s, 2Н), 3,69 (q, J=6,2, 5,6 Гц, 1Н), 3,20-3,06 (m, 2Н), 2,70 (s, 3Н), 2,62 (s, 3Н), 2,42 (s, 3Н), 2,00-1,88 (m, 6Н), 1,69-1,57 (m, 6Н), 1,44 (d, J=6,9 Гц, | См. пример 7<br>Замена диметилглицина на N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-D-аланин |

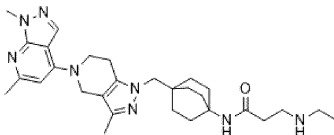
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3H). MS (ES+):<br>505,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                 |
| 118 |  <p>(S)-N-(4-((5-(1,6-<br/>диметил-1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил)метил)бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)-2-<br/>(метиламино)пропанамид</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d<sub>4</sub>) δ 8,53 (s,<br/>1H), 6,90 (s,<br/>1H), 5,10-4,92<br/>(m, 2H), 4,26<br/>(s, 2H), 4,12<br/>(s, 3H), 4,02<br/>(s, 2H), 3,73-<br/>3,66 (m, 1H),<br/>3,19-3,09 (m,<br/>2H), 2,70 (s,<br/>3H), 2,62 (s,<br/>3H), 2,45 (s,<br/>3H), 2,00-1,90<br/>(m, 6H), 1,70-<br/>1,57 (m, 6H),<br/>1,44 (d, J=6,9<br/>Гц, 3H). MS<br/>(ES+): 505,3<br/>(M+1)+</p> | См.<br>пример 7<br>Замена<br>диметилгл<br>ицина на<br>N-(трет-<br>бутоксика<br>рбонил)-<br>N-метил-<br>L-аланин |
| 119 |  <p>1-((4-(1H-имидазол-1-<br/>ил)бицикло[2.2.2]октан-1-<br/>ил)метил)-5-(1,6-диметил-<br/>1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил</p>            | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d<sub>4</sub>) δ 8,06 (s,<br/>1H), 7,66 (s,<br/>1H), 7,13 (s,<br/>1H), 6,85 (s,<br/>1H), 6,36 (s,<br/>1H), 4,45 (s,<br/>2H), 3,90 (s,<br/>5H), 3,71 (s,</p>                                                                                                                                                                                                  | См.<br>пример 15                                                                                                |

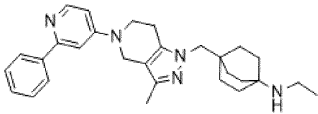
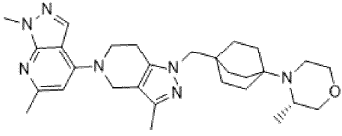
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | пиразоло[4,3-с]пиридин                                                                                                                                                                                                                                                           | 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,93 (dd, J=9,7, 6,0 Гц, 6H), 1,63 (dd, J=9,7, 6,0 Гц, 6H). MS (ES+): 472,3 (M+1)+                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| 120 |  <p>(1R,5S)-3-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,80 (dd, J=10,6, 5,2 Гц, 2H), 2,44 (s, 5H), 2,29 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,74 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,41 (s, 12H). MS (ES+): 517,0 (M+1)+ | См. пример 13<br>Замена 1,4-дибромбутана на ((2R,5S)-тетрагидрофуран-2,5-диил)бис(метиле)бис(4-метилбензолсульфонат) |
| 121 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-</p>                                                                                                                                                             | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,52 (s, 1H), 6,89 (s,                                                                                                                                                                                                                             | См. пример 7<br>Замена диметилгл                                                                                     |

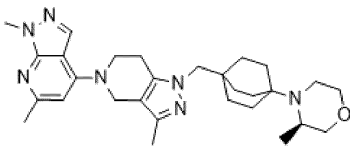
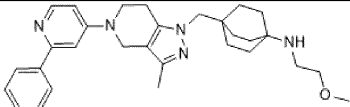
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(метиламино)ацетамид</p>                                                                                                                   | <p>1H), 5,07-4,93 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,13 (dt, J=8,1, 3,2 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 6H), 1,69-1,57 (m, 6H). MS (ES+): 491,3 (M+1)+.</p>           | <p>ицина на N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин</p>                                |
| 122 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилморфолин-3-карбоксамид</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,07 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (d, J=7,9 Гц, 5H), 3,72 (dd, J=11,7, 3,2 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (td, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,29 (dd, J=11,6, 10,2 Гц, 1H), 2,80 (t, J=5,6 Гц,</p> | <p>См. пример 7<br/>Замена диметилглицина на 4-метилморфолин-3-карбоновую кислоту</p> |

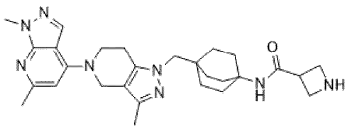
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>2H), 2,74 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 6H). MS (ES+): 547,3 (M+1)+.</p>                                                                                              |                                                                                      |
| 123 |  <p>1-((4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06-4,92 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (q, J=5,7, 3,9 Гц, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,96-1,81 (m, 6H), 1,79-1,63 (m, 6H), 1,29 (s, 6H). MS (ES+): 492,3 (M+1)+</p> | <p>См. пример 14<br/>Замена 1-бром-2-(2-бромэтокс и)этана на 2,2-диметилок сиран</p> |

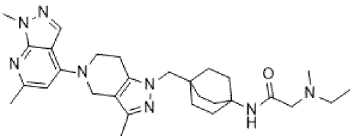
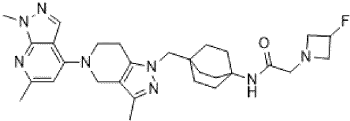
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 124 |  <p>2-(этиламино)-N-(4-((3-метил-5-(5-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p>      | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,20 (s, 1H),<br>6,65 (s, 1H),<br>4,83 (m, 4H),<br>3,63 (s, 2H),<br>3,53 (s, 2H),<br>3,01-2,84 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,84-1,74 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 6H), 1,17 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H). MS (ES <sup>+</sup> ): 491,4 (M+1) <sup>+</sup> . | См.<br>пример 6<br>Замена<br>HG1 на<br>HG12                                                                                     |
| 125 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-2-карбоксамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,90 (dt, <i>J</i> =11,5, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> =10,7, 2,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,63-3,54 (m,                                                              | См.<br>пример 7<br>Замена<br>диметилгл<br>ицина на<br>4-(трет-<br>бутоксика<br>рбонил)мо<br>рфолин-2-<br>карбонову<br>ю кислоты |

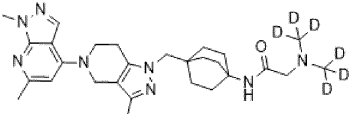
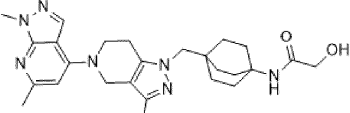
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>1H), 3,10 (dd, J=12,7, 2,8 Гц, 1H), 2,90 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 6H), 1,61-1,54 (m, 6H). MS (ES+): 533,3 (M+1)+.</p>                                                                                                                      |                                                                                  |
| 126 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-(этиламино)пропанамид</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 0H), 4,95 (dddd, J=5,4, 2,7, 2,1, 1,3 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,17 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,07 (p, J=7,3, 6,7 Гц, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H),</p> | <p>См. пример 7<br/>Замена диметилглицина на 3-(этиламино)пропановую кислоту</p> |

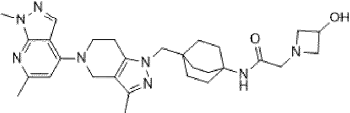
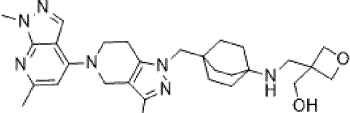
|     |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                        | 1,97-1,86 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 6H), 1,30 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ES+): 519,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                 |
| 127 |  <p>N-этил-4-((3-метил-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,19 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,03-2,88 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 12H), 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ES+): 456,3 (M+1)+. | См. пример 6<br>Замена соединения № 1 на соединении № 63 и замена оксетан-3-она на ацетальдегид |
| 128 |  <p>(S)-4-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-</p>                                                          | RT (способ 1): 1,27 мин. MS (ES+): 505,3 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                      | См. пример 14<br>Замена 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана                                            |

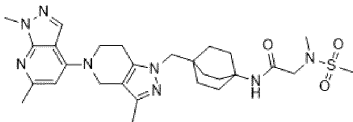
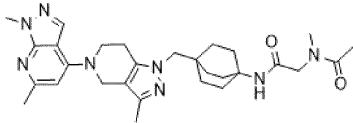
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-метилморфолин                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | на (S)-1-хлор-3-(2-хлорэтокси)-2-метилпропан                                                      |
| 129 |  <p>(R)-4-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-метилморфолин</p> | <p>ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 МГц, <sup>1</sup>H) δ</p> <p>8,72 (d, J=5,2, 1H), 8,16 (d, J=1,2, 1H), 8,00 (d, J=2,3, 1H), 7,97 (dd, J=1,8, 5,2, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,84 (dd, J=2,3, 8,7, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,29 (d, J=8,8, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,82-1,55 (m, 12H); ESIMS MS (ES<sup>+</sup>): 505,3 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | См. пример 14<br>Замена 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана на (R)-1-хлор-3-(2-хлорэтокси)-2-метилпропан |
| 130 |  <p>N-(2-метоксиэтил)-4-((3-метил-5-(2-фенилпиридин-</p>                                                                                                                    | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ</p> <p>8,19 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,88-</p>                                                                                                                                                                                                                             | См. пример 6<br>Замена соединения № 1 на                                                          |

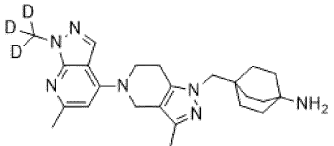
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин                                                                                                                                                                         | 7,83 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (brs, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,10 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,92 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 6H), 1,72-1,62 (m, 6H). MS (ES+): 486,4 (M+1)+. | соединени<br>е № 63 и<br>замена<br>оксетан-<br>3-она на<br>2-<br>метоксиац<br>етальдеги<br>д                                    |
| 131 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро 1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)азетидин-3-карбоксамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8,47 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,19 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,15-4,06 (m, 7H), 3,76 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,00 (t, J=5,4 Гц, 2H),                                                             | См.<br>пример 7<br>Замена<br>диметилгл<br>ицина на<br>1-(трет-<br>бутоксика<br>рбонил)аз<br>етидин-3-<br>карбонову<br>ю кислоту |

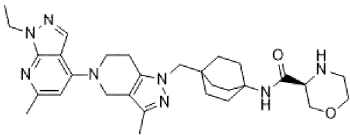
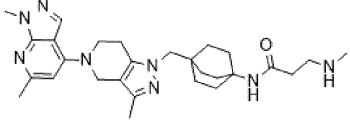
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2,69 (s, 3H),<br>2,26 (s, 3H),<br>1,93-1,84 (m,<br>6H), 1,63-1,53<br>(m, 6H). MS<br>(ES+): 503,4<br>(M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                             |                                                               |
| 132 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(этил(метил)амино)ацетамид</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,91 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 6H), 1,63-1,55 (m, 6H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ES+): 519,3 (M+1)+.</p> | См. пример 7<br>Замена диметилглицина на N-этил-N-метилглицин |
| 133 |                                                                                                                                                                                    | RT (способ 1): 1,04 мин. MS (ES+): 535,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | См. пример 29                                                 |

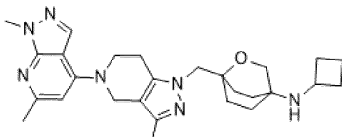
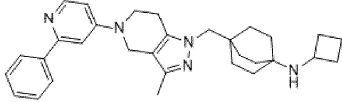
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|     | N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)ацетамид                                                                                          | (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                            |
| 134 |  <p>2-(бис(триметил)амин)о)-N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 6H), 1,51-1,45 (m, 6H). MS (ES+): 511,3 (M+1)+.</p> | См. пример 7<br>Замена диметилглицина на N,N-диметил-d6-глицинову соль HCl |
| 135 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-</p>                                                                                                        | <p>RT (способ 1): 1,05 мин. MS (ES+): 478,3 (M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                             | См. пример 30                                                              |

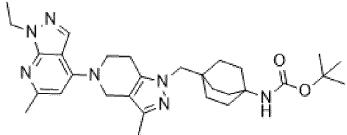
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | тетрагидро-1H-<br>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br>ил) метил) бицикло[2.2.2]ок-<br>тан-1-ил)-2-<br>гидроксиацетамид                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |
| 136 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-<br/>пиразоло[3,4-b]пиридин-4-<br/>ил)-3-метил-4,5,6,7-<br/>тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил) метил) бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-ил)-2-(3-<br/>гидроксиазетидин-1-<br/>ил) ацетамид</p>    | <p>RT (способ 1):<br/>0,98 мин. MS<br/>(ES+): 533,3<br/>(M+1)+.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>См.<br/>пример 30</p>                                                                                                                                |
| 137 |  <p>(3-(((4-((5-(1,6-диметил-<br/>1H-пиразоло[3,4-<br/>b]пиридин-4-ил)-3-метил-<br/>4,5,6,7-тетрагидро-1H-<br/>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-<br/>ил) метил) бицикло[2.2.2]ок-<br/>тан-1-<br/>ил) амино) метил) оксетан-3-<br/>ил) метанол</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400<br/>МГц, Метанол-<br/>d<sub>4</sub>) δ<br/>8,15 (s, 1H),<br/>6,45 (s, 1H),<br/>4,54 (s, 2H),<br/>4,50-4,34 (m,<br/>4H), 4,03-3,94<br/>(m, 5H), 3,76<br/>(s, 2H), 3,73<br/>(s, 2H), 2,96-<br/>2,81 (m, 4H),<br/>2,55 (s, 3H),<br/>2,23 (s, 3H),<br/>1,57 (m, 12H).<br/>MS (ES+):</p> | <p>См.<br/>пример 14<br/>Замена 1-<br/>бром-2-<br/>(2-<br/>бромэтокс<br/>и)этана<br/>на (3-<br/>(броммети<br/>л)оксетан<br/>-3-<br/>ил)метано<br/>л</p> |

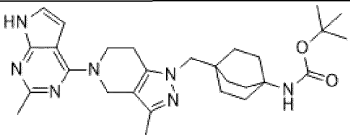
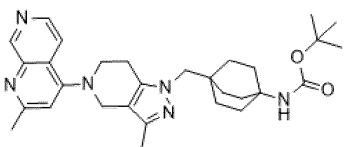
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                               | 520,4 (M+1)+.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                             |
| 138 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(N-метилметилсульфонамидо)ацетамид</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,97 (d, J=15,5 Гц, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 6H), 1,62 (dd, J=10,1, 5,8 Гц, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 569,2 (M+1)+.</p> | См. пример 18<br>Замена соединени-<br>я № 1 на соединени-<br>е № 126                        |
| 139 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(N-</p>                              | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,07-4,95 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,94 (d, J=14,3 Гц,</p>                                                                                                                                                   | См. пример 7<br>Замена соединени-<br>я № 1 на соединени-<br>е № 126 и замена<br>2-(диметила |

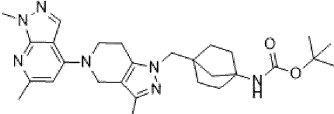
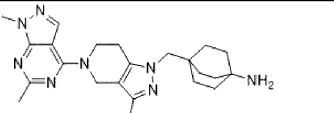
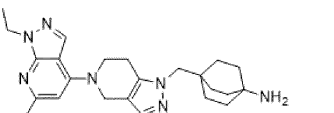
|     |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                           |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     | метилацетамидо) ацетамид                                                                                                                                                                                                                                | 2H), 3,16 (q, J=4,1, 2,9 Гц, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,93 (ddd, J=9,2, 5,5, 2,9 Гц, 6H), 1,62 (dt, J=11,0, 5,3 Гц, 6H). MS (ES+): 533,3 (M+1)+.                                      | мино)уксусной кислоты на уксусную кислоту |
| 140 |  <p>4-((3-метил-5-(6-метил-1-(тридейтерометил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,51 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78-3,56 (m, 2H), 3,11 (d, J=5,1 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,85-1,66 (m, 12H). MS (ES+): 423,3 (M+1)+.</p> | См. пример 16                             |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 141 |  <p>(S)-N-(4-((5-(1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)морфолин-3-карбоксамид</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ<br>8,49 (s, 1H),<br>6,82 (s, 1H),<br>4,87 (s, 2H),<br>4,47 (q, J=7,2 Гц, 2H),<br>4,22-4,10 (m, 3H),<br>4,02-3,86 (m, 2H),<br>3,77-3,53 (m, 4H),<br>3,31-3,16 (m, 2H),<br>2,99 (t, J=5,2 Гц, 2H),<br>2,67 (s, 3H),<br>2,25 (s, 3H),<br>1,93-1,82 (m, 6H),<br>1,64-1,46 (m, 9H). MS (ES <sup>+</sup> ): 547,4 (M+1) <sup>+</sup> . | См. пример 8<br>Замена HG1 на HG13                                        |
| 142 |  <p>N-(4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-(метиламино)пропанамид</p>   | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ<br>8,53 (s, 1H),<br>6,90 (s, 1H),<br>5,06-4,93 (m, 2H),<br>4,26 (s, 2H),<br>4,12 (s, 3H),<br>3,99 (s, 3H),<br>3,15 (s, 2H),<br>(dt, J=10,7, 5,8 Гц, 4H),                                                                                                                                                                         | См. пример 7<br>Замена диметилглицина на 3-(метиламино)пропановую кислоту |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,69 (d, J=5,5 Гц, 6H), 2,56 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 6H). MS (ES+): 505,3 (M+1)+.                                                                                                                                               |                                                                                                    |
| 143 |  <p>N-циклобутил-1-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин</p> | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,41 (s, ), 3,41 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,69-1,26 (m, 11H). MS (ES+): 476,4 (M+1)+. | См. пример 6<br>Замена соединени-я № 1 на соединени-е № 81 и замена оксетан-3-она на циклобута-нон |
| 144 |  <p>N-циклобутил-4-((3-метил-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-</p>                                                                                         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,22 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,46                                                                                                                                                              | См. пример 6<br>Замена соединени-я № 1 на соединени-                                               |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|     | <p>пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-амин</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>(m, 3H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,81 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,54 (m, 12H); MS 482,3 (M+1), rt=1,05 мин</p> | <p>е № 63 и замена оксетан-3-она на циклобутанон</p> |
| 145 |  <p>трет-бутил- (4- ( (5- (1-этил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил) -3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамат</p> | <p>RT (способ 2): 2,24 мин. MS 535,1 (M+1)</p>                                                                                                                                                                                                                                    | <p>См. соединени е № 157<br/>Продукт стадии 1</p>    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 146 |  <p>трет-бутил- (4- ( (3-метил-5- (2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) -4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамат</p> | <p>MS (ES<sup>+</sup>) :</p> <p>507,3 (M+1) +</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>См.<br/>пример 4</p> |
| 147 |  <p>трет-бутил- (4- ( (3-метил-5- (2-метил-1,7-нафтиридин-4-ил) -4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) метил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамат</p>             | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)</p> <p>δ 9,53 (s, 1H), 8,73 (d, <i>J</i>=5,9 Гц, 1H), 8,34-7,92 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,03 (t, <i>J</i>=5,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,51 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,45 (m, 12H). ESIMS масса/заряд 518,0 (M<sup>+</sup> + 1)</p> | <p>См.<br/>пример 3</p> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 148 |  <p>трет-бутил- (4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.1] гептан-1-ил) карбамат</p> | <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 (d, J=4,9 Гц, 5H), 2,92 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,74-1,59 (m, 7H), 1,40 (s, 10H). MS (ES<sup>+</sup>): 506,3 (M+1)<sup>+</sup>.</p> | См. соединени<br>е № 44<br>Продукт<br>стадии 1                 |
| 149 |  <p>4- ( (5- (1, 6-диметил-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин</p>                     | <p>RT (способ 1): 1,78 мин. MS (ES<sup>+</sup>): 421,4 (M+1)<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                  | См.<br>пример 1<br>Замена<br>(HG1) на<br>стадии 1<br>на (HG17) |
| 150 |  <p>4- ( (5- (1-этил-6-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -3-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) метил) бицикло [2.2.2] октан-1-амин</p>                   | <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,28 (m, 15H). MS (ES<sup>+</sup>): 434,6 (M+1)<sup>+</sup>.</p>     | См.<br>пример 1<br>Замена<br>(HG1) на<br>стадии 1<br>на (HG14) |

Введение и фармацевтические композиции.

В отношении вариантов терапевтического применения соединений согласно настоящему изобретению такие соединения вводят в терапевтически эффективных количествах либо отдельно, либо в качестве части фармацевтической композиции.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может находиться в однократной дозе, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта приблизительно 50-70 кг. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар обычного уровня квалификации может легко определить эффективное количество каждого активного ингредиента, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. *In vitro* дозировка может находиться в диапазоне от приблизительно  $10^{-3}$  до  $10^{-9}$  молярной концентрации. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством следующих способов *in vitro* и *in vivo*.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать с применением способов, которые предусматривают смешивание соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых солей с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В качестве примера фармацевтические композиции по настоящему изобретению изготавливают посредством способов смешивания, гранулирования и/или нанесения покрытия с применением соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может содействовать разрушению некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению можно получать с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и условий с низким содержанием влаги или низкой влажностью. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции упаковывают с применением материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так чтобы их можно было включать в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают без ограничения герметично закрытые виды фольги, пластиковые материалы, контейнеры с однократной дозой (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента будет распадаться. Такие средства, которые упоминаются в данном документе как "стабилизаторы", включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы для регулирования pH или солевые буферы и т.д.

Фармацевтическую композицию можно составлять для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, ректальное введение, трансдермальное введение, парентеральное, внутривенное введение, внутримышечное введение, легочное введение, ингаляционное введение, интраназальное введение, офтальмическое введение и местное введение.

Лекарственные формы для перорального введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в виде отдельных лекарственных форм, где такие лекарственные формы включают без ограничения капсулы, желатиновые капсулы, каплеты, таблетки, жевательные таблетки, пастилки для рассасывания, диспергируемые порошки, гранулы, сиропы, ароматизированные сиропы, растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях, съедобные пены или взбитые массы и жидкие эмульсии по типу "масло в воде" или жидкие эмульсии по типу "вода в масле".

Соответственно, для перорального введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие эффективное количество соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения капсулы, желатиновые капсулы, твердые или мягкие капсулы, таблетки, жевательные таблетки, пастилки для рассасывания, капли, пилюли, гранулы или диспергируемые порошки) или в жидкой форме (в том числе без ограничения растворы, водные или масляные суспензии, сиропы, настойки, пены, взбитые массы или эмульсии). Фармацевтические композиции могут подвергаться стандартным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать стандартные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы, и т.д.

Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих средств, ароматизирующих средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью обеспечения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и имеют привлекательный вкус.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- а) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- б) смазывающих средств, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевого или кальциевого соли и/или полиэтиленгликоля; для таблеток также
- с) связующих средств, например алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона; при необходимости
- д) разрыхлителей, например видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и
- е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть либо покрытыми пленкой, либо покрытыми энтеросолюбивым покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для обеспечения замедленного действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Лекарственные формы для парентерального применения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят парентерально посредством различных путей, в том числе без ограничения подкожного, внутривенного (в том числе болюсная инъекция), внутримышечного и внутриартериального.

Некоторые композиции для инъекции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории преимущественно получают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически значимые вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и содержат приблизительно 0,1-75%, или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Лекарственные формы для местного применения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят посредством местного применения фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, в виде лосьона, геля, мази, раствора, эмульсии, суспензии или крема.

Подходящие композиции для местного применения, например в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, крема, гели или распыляемые составы, например для доставки посредством аэрозоля или т.п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для

накожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т.п. Они, таким образом, являются особенно подходящими для применения в составах, в том числе косметических, для местного применения, хорошо известных из уровня техники. Таковые могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Как используется в данном документе, местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Их можно удобно доставлять в виде сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, насоса, спрея, распылителя или небулайзера с применением подходящего распыляющего вещества или без него.

Ректальное введение.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению по настоящему изобретению вводят ректально в виде суппозиториев, клизм, мази, кремов, пен для ректального применения или гелей для ректального применения. В определенных вариантах осуществления такие суппозитории получают из жировых эмульсий или суспензий, масла какао или других глицеридов.

Введение посредством депо.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению по настоящему изобретению составляют в виде депо-препарата. Такие составы вводят посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. В определенных вариантах осуществления такие составы включают полимерные или гидрофобные материалы (например, такие как эмульсия в приемлемом масле), или ионообменные смолы, или умеренно растворимые производные, например, такие как умеренно растворимая соль.

Комбинированное лечение.

Соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, вводят отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Комбинация по настоящему изобретению может находиться в однократной дозе, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта приблизительно 50-70 кг. Терапевтически эффективная доза комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар обычного уровня квалификации может легко определить эффективное количество каждого активного ингредиента, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например в виде суспензии или водного раствора. *In vitro* дозировка может находиться в диапазоне от приблизительно  $10^{-3}$  молярной до  $10^{-9}$  молярной концентрации. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством следующих способов *in vitro* и *in vivo*.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо перед, либо после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно посредством того же или различных путей введения или совместно в составе той же фармацевтической композиции, что и другие средства.

Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

Настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания или состояния, опосредованных активностью эндосомального Toll-подобного рецептора

(например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любой его комбинации (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). Продукты, предусмотренные в виде объединенного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) совместно в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания или состояния, опосредованных активностью TLR7, TLR7 и TLR8 или TLR7, TLR8 и TLR9. Продукты, предусмотренные в виде объединенного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) совместно в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельной форме, например в форме набора.

Настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания или состояния, опосредованных активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любой его комбинации. Продукты, предусмотренные в виде объединенного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) совместно в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk). В одном варианте осуществления набор содержит средства для содержания указанных композиций по отдельности, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению приема препарата набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одними и теми же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство можно объединять в комбинированной терапии (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

В определенных вариантах осуществления видов комбинированной терапии, описанных в данном документе, соединение по настоящему изобретению и дополнительное(ые) терапевтическое(ие) средство(а) действуют аддитивно. В определенных вариантах осуществления видов комбинированной терапии, описанных в данном документе, соединение по настоящему изобретению и дополнительное(ые) терапевтическое(ие) средство(а) действуют синергетически.

Дополнительные терапевтические средства, применяемые в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают без ограничения противовоспалительные средства, иммуномодулирующие средства, иммунодепрессивные средства, цитокины, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), противомаларийные соединения, противоревматические соединения, ингибиторы фактора активации В-клеток (BAFF), ингибиторы стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и стероидные гормоны.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), применяемые в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, метилсалицилат, дифлунизал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, этодолак, мефенаминовую кислоту, меклофенамат натрия, толме-

тин, кеторолак, диклофенак, ибупрофен, напроксен, напроксен натрий, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, ампиросикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, набуметон, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон и нимесулид.

Противоревматическое соединение, применяемое в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включает без ограничения метотрексат.

Противомаларийное соединение, применяемое в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включает без ограничения хлорохин и гидроксихлорохин.

Ингибиторы фактора активации В-клеток (BAFF), также известные как ингибиторы стимулятора В-лимфоцитов (BLyS), применяемые в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения белилумаб (Benlysta®), блисибимод и BR3-Fc.

Иммунодепрессивные средства, применяемые в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения микофенолата мофетил (MMF), микофеноловую кислоту, циклофосфамид, азатиоприн и лаквинимод (5-хлор-N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид).

Стероидные гормоны, применяемые в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают без ограничения дегидроэпиандростерон (DHEA).

Определенные аспекты фармацевтических композиций и комбинаций по настоящему изобретению предусмотрены в следующем перечне дополнительных пронумерованных вариантов осуществления. Необходимо понимать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 93. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 94. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или формулы (Ia-Ip) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 95. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 96. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 97. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 98. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или формулы (Ia-Ip) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 99. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (II) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 100. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 101. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных терапевтических средств, независимо выбранных из противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммунодепрессивных средств, цитокинов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), противомаларийных соединений, противоревматических соединений, ингибиторов фактора активации В-клеток (BAFF), ингибиторов стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и стероидных гормонов.

Вариант осуществления 102. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько дополнительных терапевтических средств и необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, где дополнительное терапевтическое средство независимо выбрано из противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммунодепрессивных средств, цитокинов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), противомаларийных соединений, противоревматических соединений, ингибиторов фактора активации В-клеток (BAFF), ингибиторов стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и стероидных гормонов.

Фармакология и применимость.

Соединения согласно настоящему изобретению, в целом, представляют собой ингибиторы эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9) и могут, таким образом, являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, кожной волчанки, дискоидной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, первичного билиарного цирроза, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гнойного гидраденита, дерматомиозита, полимиозита, синдрома Шегрена, артрита, ревматоидного артрита или псориаза.

Соединения согласно настоящему изобретению, как правило, представляют собой ингибиторы TLR7, TLR7 и TLR8 или TLR7, и TLR8, и TLR9 и могут, таким образом, являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с активностью TLR7, активностью TLR7 и TLR8 или активностью TLR7, и TLR8, и TLR9. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, кожной волчанки, дискоидной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, первичного билиарного цирроза, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гнойного гидраденита, дерматомиозита, полимиозита, синдрома Шегрена, артрита, ревматоидного артрита или псориаза.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в целом, представляют собой ингибиторы сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций и могут, таким образом, являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут являться пригодными в лечении аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, кожной волчанки, дискоидной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, первичного билиарного цирроза, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гнойного гидраденита, дерматомиозита, полимиозита, синдрома Шегрена, артрита, ревматоидного артрита или псориаза.

Соединения согласно настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют значимые фармакологические свойства, например, показанные с помощью тестов *in vitro* и *in vivo*, представленных в данном документе, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например в качестве фармакологически активных соединений.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению в терапии, где терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В дополнительном варианте осуществления терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования TLR7, TLR7 и TLR8 или TLR7, и TLR8, и TLR9. В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению в терапии, где терапия представляет собой лечение аутоиммунного заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) и любых его комбинаций. В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, такого как системная красная волчанка, кожная волчанка, дискоидная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения аутоиммунного заболевания, лечение которого осуществляют посредством ингибирования эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе

без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), где способ предусматривает введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk). В дополнительном варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения аутоиммунного заболевания, лечение которого осуществляют посредством ингибирования TLR7, TLR7 и TLR8 или TLR7, и TLR8, и TLR9, где способ предусматривает введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk). В дополнительном варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения аутоиммунного заболевания, лечение которого осуществляют посредством ингибирования сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций, где способ предусматривает введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk). В дополнительном варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9). В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью TLR7, TLR7 и TLR8 или TLR7, и TLR8, и TLR9. В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

В качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых комбинаций. В другом варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Определенные аспекты вариантов применения соединений согласно настоящему изобретению и способов лечения согласно настоящему изобретению предусмотрены в следующем перечне дополнительных пронумерованных вариантов осуществления.

Необходимо понимать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 103. Способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом осуществляя лечение заболевания.



ет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Вариант осуществления 113. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с:

- i) активностью TLR7, или
- ii) активностью TLR7 и активностью TLR8, или
- iii) активностью TLR7, и активностью TLR8, и активностью TLR9,

где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Вариант осуществления 114. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9).

Вариант осуществления 115. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций (в том числе без ограничения TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 и TLR8/9), где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Вариант осуществления 116. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций.

Вариант осуществления 117. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора (например, TLR7, TLR8 или TLR9) или любых его комбинаций, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Вариант осуществления 114. Соединение формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, ассоциированного с:

- i) активностью TLR7, или
- ii) активностью TLR7 и активностью TLR8, или
- iii) активностью TLR7, и активностью TLR8, и активностью TLR9,

где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

Вариант осуществления 115. Применение соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, в которое вовлечена активность TLR7, активность TLR7 и TLR8 или активность TLR7, и TLR8, и TLR9.

Вариант осуществления 116. Применение соединения формулы (A), формулы (I), формулы (II), формулы (Ia-Ip) или формулы (IIa-IIk) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

Анализы.

Соединения согласно настоящему изобретению анализировали в анализах, описанных в следующих абзацах.

Получение тестируемого соединения.

Соединения, как правило, серийно разбавляли (1/3) в DMSO, и вносили в стерильные 384-луночные

планшеты для тканевых культур, и хранили до готовности к применению. Каждое десятикратное разбавление, как правило, вносили в трех повторностях в параллельные ряды.

Анализ антагониста TLR7, TLR8 и TLR9 в PBMC человека.

Выделение PBMC.

Свежую кровь отбирали у нормальных человеческих доноров при письменном информированном согласии в гепаринизированные шприцы утром в день анализа. Кровь разбавляли в среде RPMI-1640, и лейкоциты отделяли от эритроцитов посредством центрифугирования (800 g, 15', 0 ускорение, 0 торможение) в градиенте фикола. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) отделяли от тромбоцитов посредством серий центрифугирований при низкой скорости (1000 об./мин, 10') в PBS+5% HI-FBS и 1 mM EDTA. Очищенные PBMC ресуспендировали в среде для анализа (RPMI-1640 с Glutamax (Invitrogen) с добавлением 5% HI-FBS, 10 mM HEPES, 50 мкМ β-меркаптоэтанола и 100 мг/л коктейля пенициллин/стрептомицин). Жизнеспособные PBMC подсчитывали на гемоцитометре и выдерживали на льду до готовности к высеванию. Общая трансфекция посредством обработки агонистом

Обеспечивали образование комплекса агониста TLR7/8 ssRNA40 (IDT) в 4× концентрации (4 мкг/мл или 40 мкг/мл для анализов TLR8 или TLR7 соответственно) с 10% DOTAP (Roche) в среде для анализа в течение 30 мин перед добавлением к суспензии PBMC (5 миллионов клеток/мл). После добавления конечная концентрация ssRNA40 в суспензии TLR7/8-стимулированных PBMC составляла 1 мкг/мл для анализа TLR8 и 10 мкг/мл для анализа TLR7. Конечная концентрация DOTAP составляла 2,5%.

Разбавленные PBMC (5 миллионов клеток/мл) обрабатывали 4× агонистом TLR9 ODN2216 (Invivogen). Конечная концентрация ODN2216 в суспензии TLR9-стимулированных PBMC составляла 0,3 мкМ.

Высевание PBMC и обработка соединением.

Стимулированные агонистом PBMC высевали на обработанные соединением 384-луночные планшеты при 150000 клеток/луночка. Нестимулированные PBMC высевали в качестве контролей на каждый планшет. Объем высевания составлял 40 мкл на луночку. Концентрация DMSO в каждой луночке составляла 0,25%.

Отдельный планшет без соединений с титрами ssRNA40 и ODN2216 включали в каждый анализ для измерения ответа на агонист преп. PBMC каждого донора. Аналитические планшеты помещали в инкубатор для тканевой культуры (37°C, 5%CO<sub>2</sub>) на 14-16 ч. После данной инкубации планшеты центрифугировали и хранили при -20°C до проведения их анализа.

Анализ TR-FRET IL-6 в отношении активности TLR8.

1) Применяли набор Cisbio Human IL-6, 20000 тестов (62TNFPEC) и 384-луночные планшеты GNF High-Base TC (№ по кат.789163G).

2) Конъюгат антитела к TIL-6 и криптата и конъюгат антитела к IL-6 и XL665 разбавляли 1:20 в буфере для разведения.

3) Получали смесь 1:1 3 мкл/луночка конъюгата антитела к IL-6 и криптата и 3 мкл/луночка конъюгата антитела к IL-6 и XL665.

4) 6 мкл/луночка мастер-микса HTRF для разбавления добавляли к 6 мкл перенесенных образцов супернатанта в Proxiplate.

5) Планшеты инкубировали в течение 3 ч при к. т. в темноте.

6) Уровни выработки IL-6 измеряли с применением планшет-ридера Envision (665 нм (эмиссия)/590 нм (возбуждение)) с настройками HTRF и логометрическим считыванием: (эмиссия XL665/эмиссия Eu криптата) X10000.

Анализ IFNα<sub>2b</sub> AlphaLISA в отношении активности TLR7 или TLR9.

После размораживания аналитических планшетов 6 мкл образцов супернатанта переносили в малообъемный AlphaPlate 384SW (Perkin-Elmer). Концентрацию IFNα в супернатантах измеряли с применением анализа IFNα<sub>2b</sub> AlphaLISA (Perkin-Elmer: AL297F). Сначала добавляли 3 мкл раствора микросфер-акцепторов IFNα/биотинилированного антитела с применением лабораторного автоматического устройства. После инкубации в течение 1 ч добавляли 3 мкл раствора стрептавидиновых микросфер-акцепторов. Планшеты, содержащие данную смесь, инкубировали в темноте в течение 1 ч и считывали на соответствующем планшет-ридере при параметрах считывания, установленных производителем. (Envision, EnSpire: Perkin-Elmer).

Анализ TR-FRET TNF-альфа в отношении антагониста TLR8 THP-1.

Клеточный анализ:

1) клетки THP-1 культивировали в RPMI 1640 с 10% FBS, 10 mM HEPES, 1 mM пирувата натрия, 1% пенициллин-стрептомицин L-глутамин и 1% неосновных аминокислот;

2) объединяли 3 набора различных пассажей клеток THP-1 в среде для анализа, подсчитывали и ресуспендировали в той же среде, что и питательная среда, но с 5% FBS;

3) клетки разбавляли до 100000 клеток/луночка (30 мкл/луночка) и агонист R848 разбавляли до 25 мМ в 10 мкл/луночка среды;

4) разведения клеток и агониста объединяли и добавляли в количестве 40 мкл/луночка в 384-луночные

плоскодонные аналитические планшеты Greiner, содержащие тестируемые соединения в DMSO, которые предварительно закапывали посредством Echo в количестве 50 нл на лунку с использованием 8 мМ максимальной дозы и 10-кратных серийных разведений 1:3-10 мкМ конечной максимальной дозы;

- 5) планшеты инкубировали в течение ночи в течение 18-20 ч при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>;
- 6) планшеты затем центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 2 мин при к. т.;
- 7) 10 мкл/лунка супернатантов переносили в 384-луночные малообъемные белые Proxiplates Greiner;

- 8) уровни TNF $\alpha$  измеряли с применением анализа TR-FRET, описанного ниже.

Анализ TR-FRET TNF-альфа.

- 1) Применяли набор Cisbio Human TNFalpha, 20000 тестов (62TNFPEC) и 384-луночные малообъемные планшеты Greiner Bio-One LIA-white TC (№ по кат. 784080).

- 2) Конъюгат антитела к TNF-альфа и криптата и конъюгат антитела к TNF-альфа и XL665 разбавляли 1:20 в буфере для разведения.

- 3) Получали смесь 1:1 5 мкл/лунка конъюгата антитела к TNF-альфа и криптата и 5 мкл/лунка конъюгата антитела к TNF-альфа и XL665.

- 4) 10 мкл/лунка мастер-микса HTRF для разбавления добавляли к 10 мкл перенесенных образцов супернатанта в Proxiplate.

- 5) Планшеты инкубировали в течение 3 ч при к. т. в темноте.

- 6) Уровни выработки TNF-альфа измеряли с применением планшет-ридера Envision (665 нм (эмиссия)/590 нм (возбуждение)).

Различные соединения согласно настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют фармакологические свойства, например, показанные посредством результатов анализа, представленных в табл. 7. Значения IC<sub>50</sub> приведены в виде концентрации изучаемого тестируемого соединения, которая вызывает величину ответа, находящуюся на середине между базовым и максимальным ответами.

Пунктирные линии (---) в табл. 7 означают, что тесты не проводили.

Таблица 7

## Результаты анализа

| Соединение<br>№ | Антагонист TLR7<br>huPBMC<br>Анализ IFN $\alpha$<br>IC <sub>50</sub> (мкМ) | Антагонист TLR8<br>huPBMC<br>Анализ TR-FRET<br>IL-6<br>IC <sub>50</sub> (мкМ) | Антагонист TLR9<br>huPBMC<br>Анализ IFN $\alpha$<br>IC <sub>50</sub> (мкМ) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1               | 0,025                                                                      | 0,236                                                                         | 1,519                                                                      |
| 2               | 0,038                                                                      | >10                                                                           | 3,134                                                                      |
| 3               | 0,054                                                                      | 0,055                                                                         | 1,934                                                                      |
| 4               | ---                                                                        | 0,511                                                                         | ---                                                                        |
| 5               | 0,397                                                                      | 0,433                                                                         | ---                                                                        |
| 6               | 0,019                                                                      | 0,135                                                                         | 1,386                                                                      |
| 7               | ---                                                                        | 0,061                                                                         | ---                                                                        |
| 8               | 0,004                                                                      | 0,166                                                                         | 4,28                                                                       |
| 9               | 0,015                                                                      | 0,201                                                                         | 5,1                                                                        |
| 10              | 0,056                                                                      | 0,048                                                                         | >10                                                                        |
| 11              | 0,318                                                                      | ---                                                                           | >6,58                                                                      |
| 12              | 0,841                                                                      | ---                                                                           | >4,96                                                                      |
| 13              | 0,042                                                                      | 1,348                                                                         | 7,75                                                                       |
| 14              | 0,241                                                                      | ---                                                                           | >9,09                                                                      |
| 15              | 0,288                                                                      | 0,203                                                                         | 1,27                                                                       |
| 16              | 0,025                                                                      | 0,443                                                                         | >10                                                                        |
| 17              | 0,258                                                                      | 0,199                                                                         | >10                                                                        |
| 18              | 0,245                                                                      | 0,077                                                                         | >10                                                                        |
| 19              | 0,055                                                                      | 0,186                                                                         | >10                                                                        |
| 20              | 0,025                                                                      | 0,031                                                                         | >9,38                                                                      |
| 21              | 0,024                                                                      | 0,036                                                                         | >10                                                                        |
| 22              | 0,033                                                                      | 0,014                                                                         | >10                                                                        |
| 23              | 0,666                                                                      | 0,373                                                                         | >10                                                                        |
| 24              | 0,201                                                                      | 0,01                                                                          | >7,38                                                                      |
| 25              | 0,565                                                                      | 0,017                                                                         | >8,08                                                                      |
| 26              | 0,644                                                                      | 0,289                                                                         | >10                                                                        |
| 27              | 0,015                                                                      | 0,014                                                                         | >10                                                                        |
| 28              | 0,84                                                                       | 0,641                                                                         | >10                                                                        |
| 29              | 0,073                                                                      | 0,016                                                                         | >10                                                                        |
| 30              | 0,01                                                                       | 0,324                                                                         | >10                                                                        |
| 31              | 0,013                                                                      | 0,027                                                                         | 2,34                                                                       |
| 32              | 0,124                                                                      | 0,125                                                                         | ---                                                                        |

036880

|    |       |       |       |
|----|-------|-------|-------|
| 33 | 0,055 | 0,072 | >10   |
| 34 | 0,013 | 0,029 | 5,7   |
| 35 | 0,014 | >10   | >10   |
| 36 | 0,007 | 0,08  | 4,97  |
| 37 | 0,159 | 0,079 | >10   |
| 38 | 0,042 | 0,031 | >10   |
| 39 | 0,06  | 0,119 | >10   |
| 40 | 0,07  | 0,314 | 2,517 |
| 41 | 0,006 | 4,59  | 0,817 |
| 42 | 0,017 | >10   | 0,472 |
| 43 | 0,016 | 0,051 | 0,511 |
| 44 | 0,038 | 0,861 | 1,214 |
| 45 | 0,038 | 0,63  | 2,056 |
| 46 | 0,056 | >10   | >10   |
| 47 | 0,004 | >10   | >10   |
| 48 | 0,013 | >10   | >10   |
| 49 | 0,02  | >10   | 3,95  |
| 50 | 0,006 | 0,308 | 0,376 |
| 51 | 0,007 | >10   | 7,55  |
| 52 | 0,304 | >10   | 4,86  |
| 53 | 0,843 | 1,14  | 1,73  |
| 54 | 0,004 | 0,074 | 0,489 |
| 55 | 0,005 | 0,42  | 1,054 |
| 56 | 0,007 | 0,292 | 0,68  |
| 57 | 0,007 | 0,11  | 0,497 |
| 58 | 0,003 | 0,053 | 0,639 |
| 59 | 0,004 | 0,052 | 2,168 |
| 60 | 1,028 | 0,277 | ---   |
| 61 | 0,012 | 0,129 |       |
| 62 | ---   | 0,699 | ---   |
| 63 | 0,034 | 0,568 | ---   |
| 64 | 0,004 | 0,115 | 0,443 |

036880

|    |       |       |       |
|----|-------|-------|-------|
| 65 | ---   | 2,356 | ---   |
| 66 | ---   | 1,13  | ---   |
| 67 | 0,005 | 0,011 | ---   |
| 68 | ---   | 0,155 | ---   |
| 69 | 0,009 | 0,031 | 0,442 |
| 70 | ---   | 0,379 | ---   |
| 71 | 0,005 | 0,014 | 0,488 |
| 72 | 0,037 | 0,102 | 0,815 |
| 73 | ---   | 0,139 | ---   |
| 74 | 0,007 | 0,158 | 1,542 |
| 75 | 0,011 | 0,134 | 0,963 |
| 76 | ---   | 0,201 | ---   |
| 77 | 0,01  | 0,316 | 0,179 |
| 78 | ---   | 0,474 | ---   |
| 79 | 0,004 | 0,136 | 0,064 |
| 80 | 0,002 | 0,466 | 0,249 |
| 81 | ---   | 0,395 | ---   |
| 82 | ---   | 0,486 | ---   |
| 83 | ---   | 0,865 | ---   |
| 84 | 0,302 | 0,831 | 1,836 |
| 85 | 0,046 | 0,224 | 0,569 |
| 86 | 0,081 | 0,048 | 2,741 |
| 87 | ---   | 1,095 | ---   |
| 88 | ---   | 0,715 | ---   |
| 89 | ---   | 0,622 | ---   |
| 90 | ---   | 1,007 | ---   |
| 91 | 0,022 | 0,377 | 0,215 |
| 92 | 0,16  | 0,04  | 0,094 |
| 93 | ---   | 0,983 | ---   |
| 94 | ---   | 1,106 | ---   |
| 95 | ---   | 0,085 | ---   |
| 96 | ---   | 0,775 | ---   |

036880

|     |       |       |       |
|-----|-------|-------|-------|
| 97  | ---   | 0,089 | ---   |
| 98  | ---   | 0,718 | ---   |
| 99  | 0,04  | 0,13  | 2,841 |
| 100 | 0,005 | 0,015 | 1,365 |
| 101 | 0,039 | 0,071 | 2,642 |
| 102 | 0,022 | 0,366 | 1,239 |
| 103 | ---   | 1,421 | ---   |
| 104 | 0,061 | 0,389 | >10   |
| 105 | 0,014 | 0,027 | 1,63  |
| 106 | 0,063 | 0,168 | 2,661 |
| 107 | 0,011 | 0,006 | 1,71  |
| 108 | 0,021 | 0,044 | 8,64  |
| 109 | 0,012 | 0,016 | 0,515 |
| 110 | 0,007 | 0,016 | 1,901 |
| 111 | 0,028 | 0,039 | 1,409 |
| 112 | 0,024 | 0,056 | 1,186 |
| 113 | 0,053 | 0,016 | 1,407 |
| 114 | 0,01  | 0,015 | 1,554 |
| 115 | 0,01  | 0,245 | >10   |
| 116 | 0,009 | 0,068 | 1,574 |
| 117 | 0,002 | 0,236 | 0,954 |
| 118 | 0,002 | 0,197 | 0,775 |
| 119 | 0,006 | 1,182 | 0,608 |
| 120 | 0,004 | 0,02  | ---   |
| 121 | 0,005 | 0,039 | 1,438 |
| 122 | ---   | 0,922 | ---   |
| 123 | 0,024 | 0,121 | 2,226 |
| 124 | 1,038 | >10   | >10   |
| 125 | 0,004 | 0,043 | 0,909 |
| 126 | 0,02  | 0,153 | 9,53  |
| 127 | 0,259 | 1,428 | 0,545 |
| 128 | 0,006 | 0,013 | 0,792 |

|     |           |       |       |
|-----|-----------|-------|-------|
| 129 | 0,008     | 0,012 | 1,055 |
| 130 | 1,327     | 2,832 | 0,672 |
| 131 | 0,003     | 0,361 | >10   |
| 132 | <0,000508 | 0,008 | 0,26  |
| 133 | 0,012     | 0,806 | 1,14  |
| 134 | 0,001     | 0,093 | 0,299 |
| 135 | 0,01      | 8,44  | >10   |
| 136 | 0,006     | 0,178 | 1,169 |
| 137 | 0,072     | 0,068 | 1,279 |
| 138 | 0,006     | 2,792 | ---   |
| 139 | 0,067     | 3,54  | ---   |
| 140 | 0,027     | 0,331 | 1,803 |
| 141 | 0,032     | 2,289 | 5,17  |
| 142 | 0,047     | 0,932 | >6,59 |
| 143 | 0,041     | 0,687 | 0,841 |
| 144 | 0,073     | 0,105 | 0,139 |
| 145 | 0,061     | >10   | ----  |
| 146 | 0,236     | ----  | ----  |
| 147 | 0,033     | >10   | 6,24  |
| 148 | 0,054     | >10   | >10   |
| 149 | ----      | 0,695 | ----  |
| 150 | ----      | 4,203 | ----  |

Таблица 8

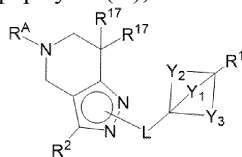
## Результаты анализа

| Соединение № | Антагонист TLR8 TNP-1  |
|--------------|------------------------|
|              | Анализ TR-FRET         |
|              | IC <sub>50</sub> (мкМ) |
| 11           | 8,23                   |
| 12           | >10                    |
| 14           | >10                    |

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в пределах сущности и области действия настоящей заявки и объема прилагаемой формулы изобретения.

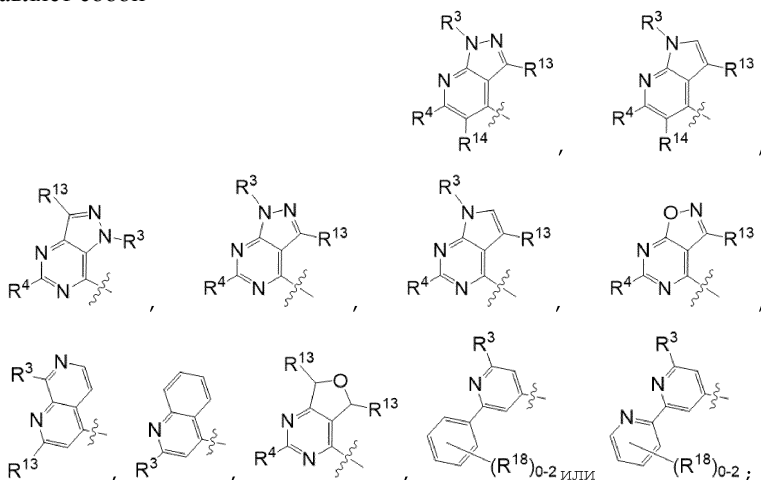
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (А), или его фармацевтически приемлемая соль:



формула (А),

где  $R^A$  представляет собой



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

$Y_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$Y_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$Y_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{XCH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{X}-$ ;

$X$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $\text{O}$ ;

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_m\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{NHR}^8$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHR}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHR}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$ ,  $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CD}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\zeta-\text{N}$  (cyclohexane ring),  $-\zeta-\text{N}$  (pyrrolidine ring), 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-3 члена кольца, независимо выбранных из N, O и S, или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^7$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, замещенный 1-2 группами  $\text{R}^{15}$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $-\text{CD}_3$  или бензил, замещенный 1-2 группами  $\text{R}^{10}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, галоген или фенил, замещенный 0-2 группами  $\text{R}^{18}$ ; каждый  $\text{R}^5$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила,  $-\text{CD}_3$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;

$R^6$  представляет собой  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, окса-3-азабицикло[3.2.1]октан или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^{12}$ ;

каждый  $\text{R}^7$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, галогена, гидроксила, оксо и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -OH;

каждый  $\text{R}^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила,  $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -OH;

каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила;

$\text{R}^{10}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил;

$\text{R}^{11}$  представляет собой  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1-3  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильными группами;

каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного

1-3 -OH;

$R^{13}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^{14}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^{15}$  представляет собой  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^8$ ,  $-N(R^6R^8)$ ,  $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  $-NH(CHR^9)_nR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(CD_3)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$  или  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ ;

каждый  $R^{16}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

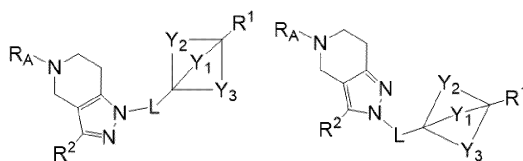
каждый  $R^{17}$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^{18}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$m$  равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$n$  равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

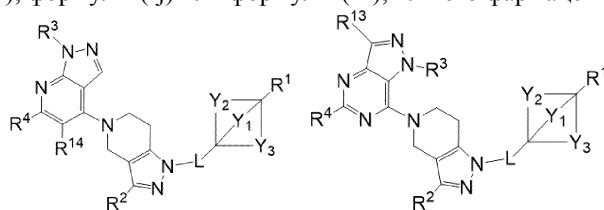
2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (I) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль:



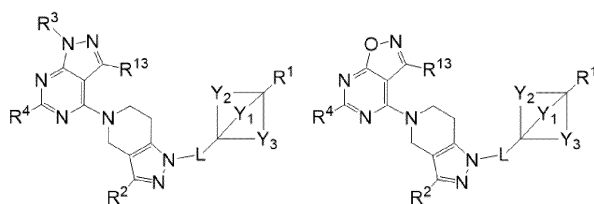
формула (I), формула (II),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^A$  являются такими, как определено в п.1.

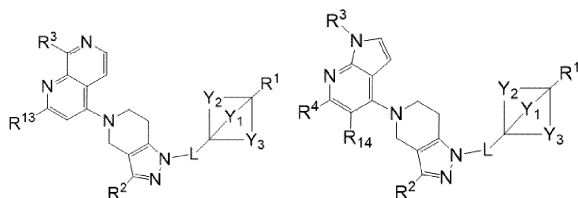
3. Соединение по п.1 или 2, где соединение формулы (A) или соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik), или его фармацевтически приемлемая соль:



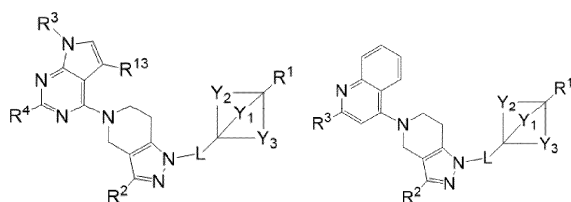
формула (Ia), формула (Ib),



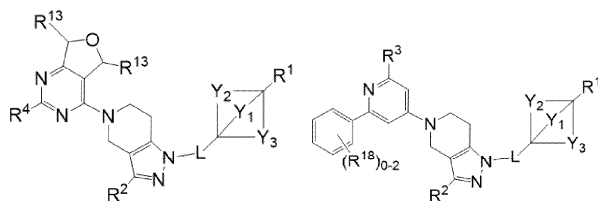
формула (Ic), формула (Id),



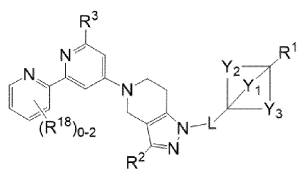
формула (Ie), формула (If),



формула (Ig), формула (Ih),



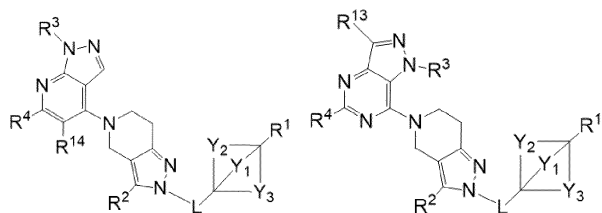
формула (Ii), формула (Ij),



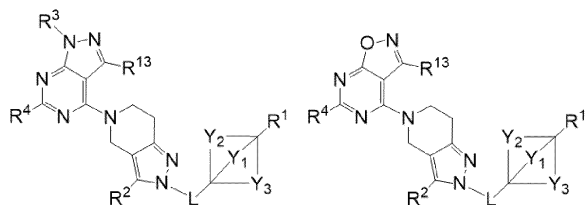
формула (Ik),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  являются такими, как определено в п.1.

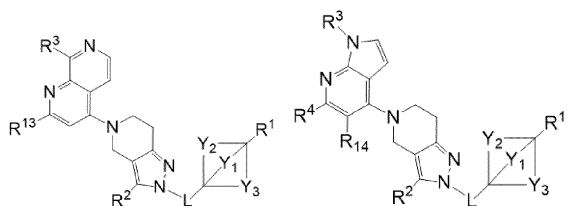
4. Соединение по п.1 или 2, где соединение формулы (A) или соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIa), формулы (IIb), формулы (IIc), формулы (IId), формулы (IIE), формулы (IIf), формулы (IIg), формулы (IIh), формулы (IIi), формулы (IIj) или формулы (IIk), или его фармацевтически приемлемая соль:



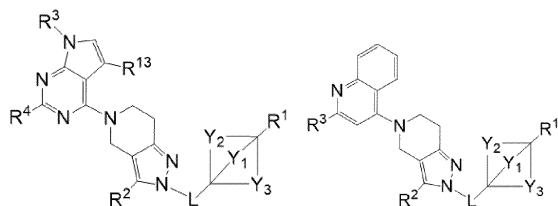
формула (IIa), формула (IIb),



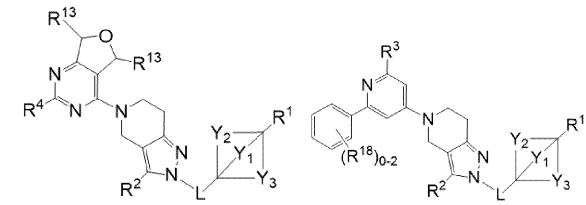
формула (IIc), формула (IId),



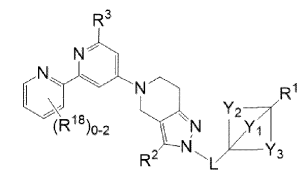
формула (IIe), формула (IIIf),



формула (IIg), формула (IIh),



формула (IIi), формула (IIj),



формула (IIk),

где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  являются такими, как определено в п.1.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHC(=O)R^9$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-NR^9C(=O)OR^{11}$ ,  $-NH(CH_2)_nR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$ ,  $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$ ,  $-NR^9(CH_2)_nOR^9$ ,  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^5$ ,  $-NR^9C(=O)OR^5$ ,  $-NHS(=O)_2R^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$  или  $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$ .

6. Соединение по любому из пп.1-4, где

$R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$ ,  $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$ ,  $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-NHR^8$ ,  $-NH(CHR^9)_nOR^9$  или  $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$ .

7. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^1$  представляет собой  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$ ,  $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$  или  $-NHR^6$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-4, где  
 L представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{XCH}_2-$ ;  
 X представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или O;  
 $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  
 $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$ ,  
 $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$  или  $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ ;  
 $\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил;  
 $\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $-\text{CD}_3$ ;  
 $\text{R}^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или галоген;  
 каждый  $\text{R}^5$  независимо представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил,  $-\text{CD}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;  
 $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^{12}$ ;  
 каждый  $\text{R}^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила,  $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила;  
 $\text{R}^{10}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил;  
 каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 $\text{R}^{13}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 $\text{R}^{14}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{16}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{17}$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{18}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
 n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.
9. Соединение по любому из пп. 1-4, где  
 L представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  
 $\text{Y}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{XCH}_2-$ ;  
 X представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или O;  
 $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NHR}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$  или  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ;  
 $\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкил;  
 $\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или  $-\text{CD}_3$ ;  
 $\text{R}^4$  представляет собой H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил или галоген;  
 каждый  $\text{R}^5$  независимо представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил,  $-\text{CD}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$ ;  
 $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH,  $\text{NR}^{16}$  и O, который является незамещенным или замещенным 1-2 группами  $\text{R}^{12}$ ;  
 каждый  $\text{R}^8$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила,  $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гидроксила, галогена и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, замещенного 1-3 -ОН;  
 $\text{R}^{13}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 $\text{R}^{14}$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{16}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{17}$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 каждый  $\text{R}^{18}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 m равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  
 n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где  
 $\text{R}^6$  представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 члена кольца, независимо выбранных из N, NH и O.
11. Соединение по любому из пп. 1-9, где  
 $\text{R}^6$  представляет собой циклобутил, оксетанил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или азе-тидинил.
12. Соединение по п. 1, выбранное из  
 4-((5-(1,6-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-

[illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 для изготовления лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора, выбранного из TLR7, TLR8 и TLR9 или их комбинации.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для изготовления лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора, выбранного из сигнального пути TLR7, сигнального пути TLR8 и сигнального пути TLR9 или их комбинации.

17. Применение по любому из пп.15 или 16, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

18. Способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью эндосомального Toll-подобного рецептора, выбранного из TLR7, TLR8 и TLR9 или их комбинации, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13.

19. Способ лечения аутоиммунного заболевания, ассоциированного с активностью сигнального пути эндосомального Toll-подобного рецептора, выбранного из сигнального пути TLR7, сигнального пути TLR8 и сигнального пути TLR9 или их комбинации, где способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п.1-13.

20. Способ по любому из пп.18 или 19, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

21. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения аутоиммунного заболевания.

22. Применение по п.21, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, первичный билиарный цирроз, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, гнойный гидраденит, дерматомиозит, полимиозит, синдром Шегрена, артрит, ревматоидный артрит или псориаз.

