

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991509** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.17

(22) Дата подачи заявки
2017.12.19

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

**(54) АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ЕНМТ2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/436,139; 62/517,840

(32) 2016.12.19; 2017.06.09

(33) US

(86) PCT/US2017/067192

(87) WO 2018/118842 2018.06.28

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кэмпбелл Джон Эммерсон, Дункан
Кеннет Уилльям (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к аминозамещенным гетероциклическим соединениям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам лечения нарушения (например, рака) путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2, путем введения аминозамещенного гетероциклического соединения, раскрытого в данном документе, или фармацевтической композиции на его основе нуждающимся в этом субъектам. Настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в исследовательских или других целях, отличных от терапевтических.

A1

201991509

201991509

A1

**АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ЕНМТ2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

Родственная заявка

Данная заявка испрашивает приоритет согласно заявкам на патент США № 62/517840, поданной 9 июня 2017 года, и № 62/436139, поданной 19 декабря 2016 года, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

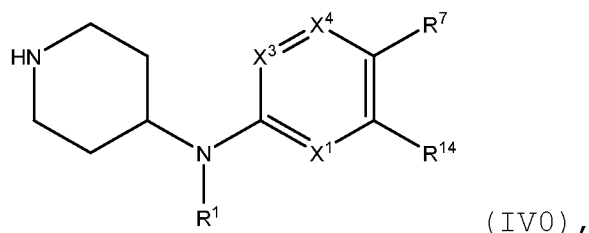
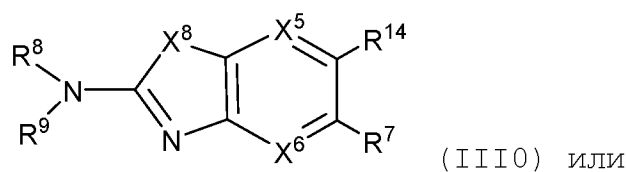
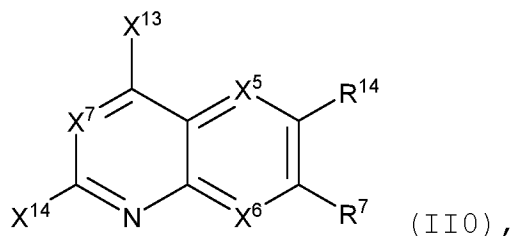
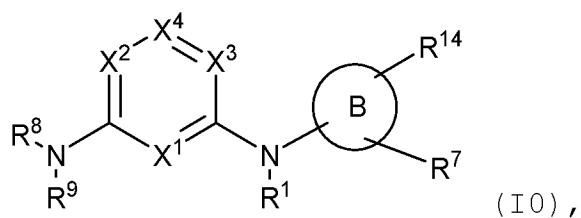
Метилирование остатков лизина в белках является важным механизмом передачи сигналов в эукариотических клетках, и состояние метилирования лизинов в гистонах кодирует сигналы, которые распознаются множеством белков и белковых комплексов в контексте эпигенетической регуляции генов.

Метилирование гистонов катализируется гистонметилтрансферазами (НМТ), и поэтому НМТ вовлечены в различные заболевания человека. НМТ могут участвовать либо в активации, либо в репрессии экспрессии генов, и некоторые НМТ (например, гистон-лизин-N-метилтрансфераза эухроматина 2 или ЕНМТ2, также называемая G9a) могут метилировать множество негистоновых белков, таких как белки-супрессоры опухолей (см., например, Liu *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56:8931-8942, 2013 и Krivega *et al.*, *Blood* 126(5):665-672, 2015).

Две родственные НМТ, ЕНМТ1 и ЕНМТ2, характеризуются сверхэкспрессией или участвуют в развитии заболеваний и нарушений, таких как серповидноклеточная анемия (см. например, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015), пролиферативные нарушения (например, разные типы рака) и другие нарушения со стороны крови.

Краткое описание

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает аминозамещенное гетероциклическое соединение любой из формул (I0) – (IV0), приведенных ниже:



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

X^5 представляет собой N или CH;

X^6 представляет собой N или CR^{15} ;

X^7 представляет собой N или CH;

X^8 представляет собой NR^{13} или $CR^{11}R^{12}$;

один из X^{13} и X^{14} независимо представляет собой NR^8R^9 , и другой представляет собой R^{10} ;

B представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{15} ;

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$,

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^6 представляет собой $-\text{Q}^1-\text{T}^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано или $\text{R}^{\text{S}1}$, где $\text{R}^{\text{S}1}$ представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и $\text{R}^{\text{S}1}$ необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила, где каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой $-\text{Q}^2-\text{T}^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e$ или $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})$, при этом R^e представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-\text{Q}^3-\text{T}^3$, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^f , $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, NR^fR^g , $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ и $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный

C_3 - C_8 циклоалкилом, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси; или $-Q^3-T^3$ представляет собой оксо;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ или R^{S2} , где каждый из R^h и R^i независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$, при этом каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^5-T^5$ представляет собой оксо;

R^{10} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$;

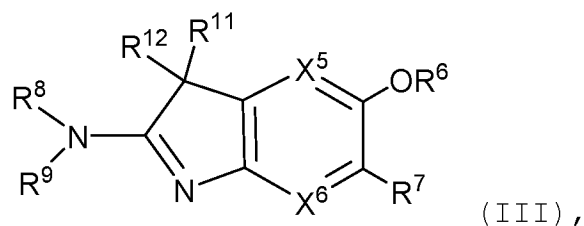
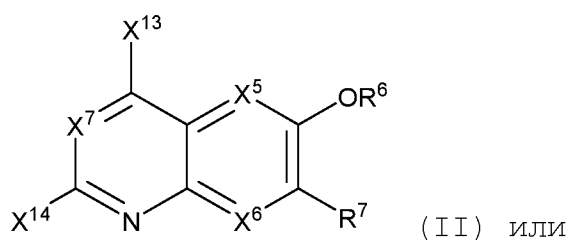
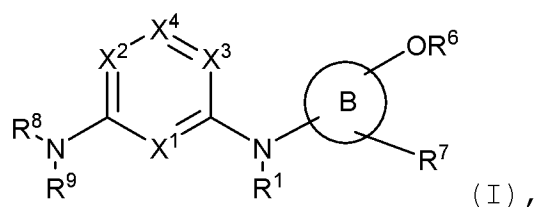
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

R^{13} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^{14} представляет собой H, галоген, циано, $P(O)R^1R^m$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил или $-OR^6$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или несколькими из галогена или OR^6 , и каждый из R^1 и R^m независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

R^{15} представляет собой H, галоген, циано или $-OR^6$.

Подгруппы соединений формул (I0)-(IV0) включают соединения формул (I)-(III):



или их таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

X^5 представляет собой N или CH;

X^6 представляет собой N или CR^{15} ;

X^7 представляет собой N или CH;

один из X^{13} и X^{14} независимо представляет собой NR^8R^9 , и другой представляет собой R^{10} ;

B представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{15} ;

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила, где каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, $C(O)NR^e$ или $NR^eC(O)$, при этом R^e представляет собой H или

C_1-C_6 алкил, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3-C_8 циклоалкил или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкилом, где C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила или C_1-C_6 алкокси; или $-Q^3-T^3$ представляет собой оксо;

R^8 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ или R^{S2} , где каждый из R^h и R^i независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^{S2} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-

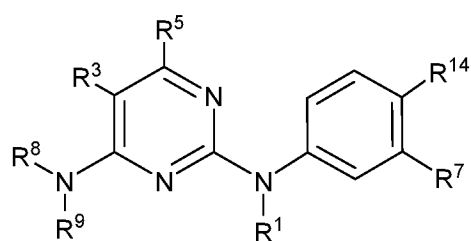
C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$, при этом каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^5-T^5$ представляет собой оксо;

R^{10} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$;

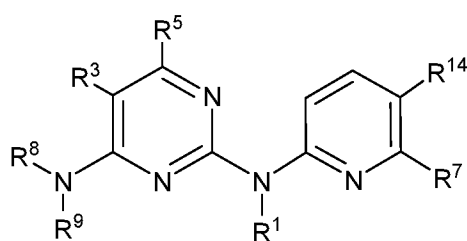
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила; и

R^{15} представляет собой H, галоген, циано или $-OR^6$.

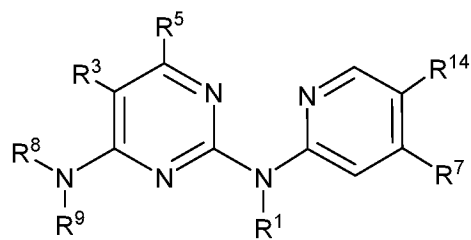
Подгруппы соединений формулы (I0) включают соединения формул (I0a)-(I0l):



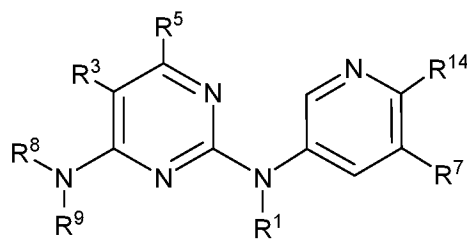
(I0a),



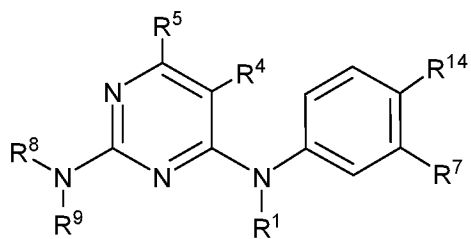
(I0b),



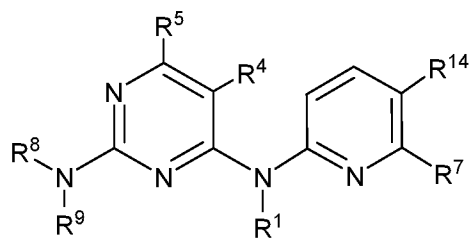
(I0c),



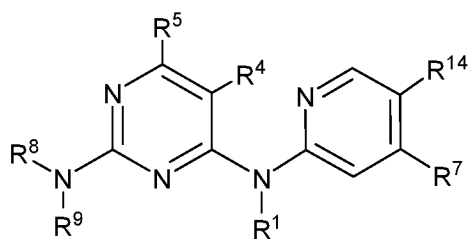
(I0d),



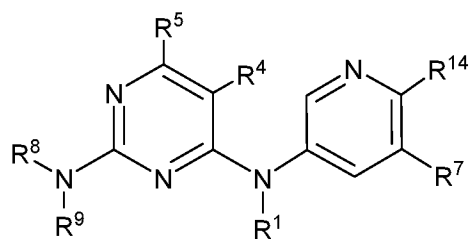
(I0e),



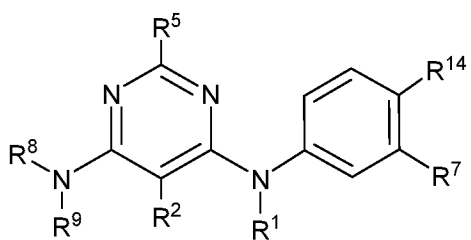
(I0f),



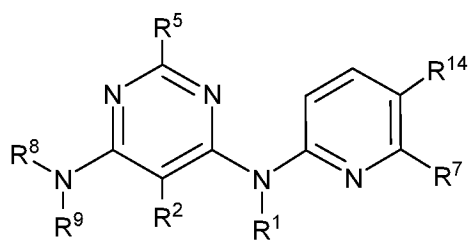
(I0g),



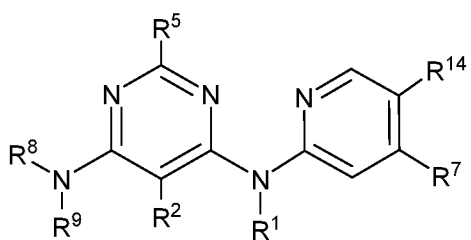
(I0h),



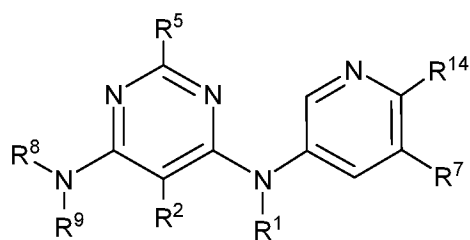
(I0i),



(I0j),



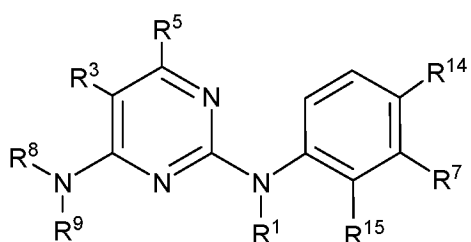
(I0k),



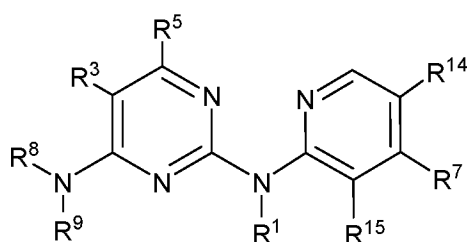
(I0l),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров.

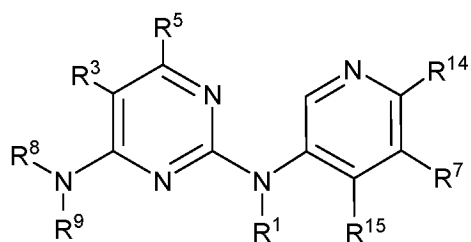
Подгруппы соединений формулы (I0) включают соединения формул (I0a') - (I0i'):



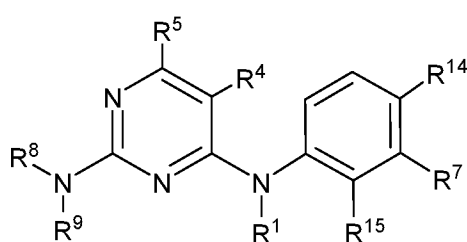
(I0a'),



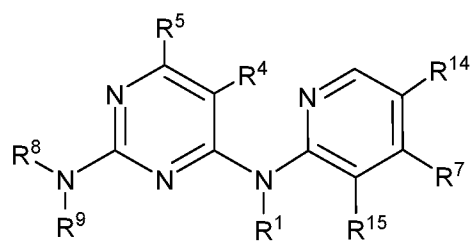
(I0b'),



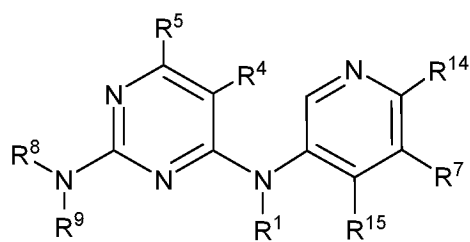
(I0c'),



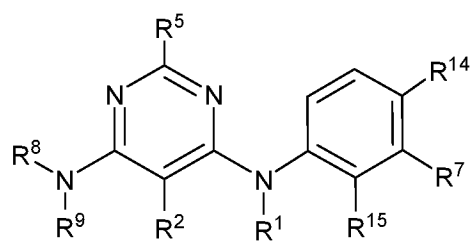
(I0d'),



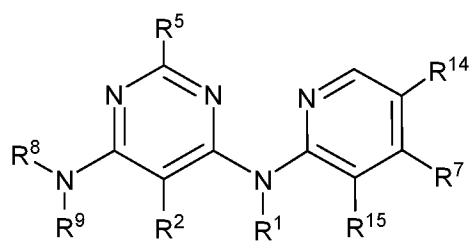
(I0e'),



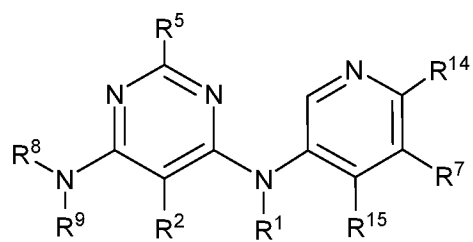
(I0f'),



(I0g'),



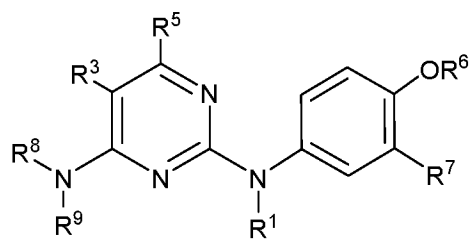
(I0h'),



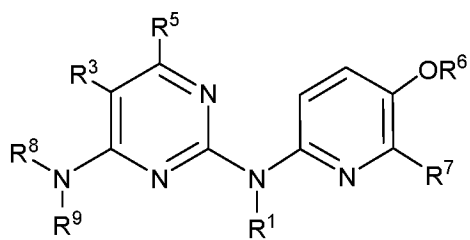
(I0i'),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров.

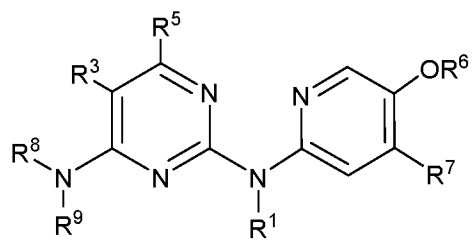
Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формул (Ia) – (If):



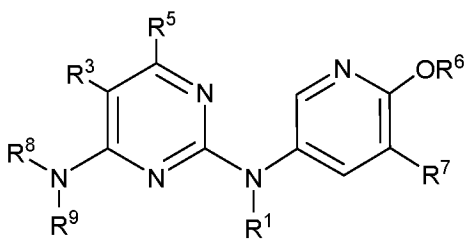
(Ia),



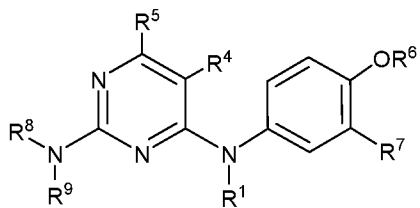
(Ib),



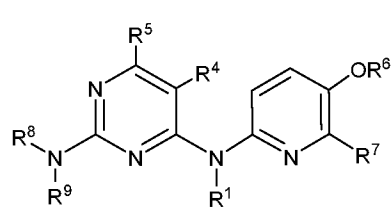
(Ic),



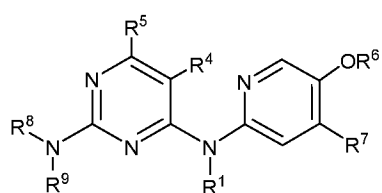
(Id),



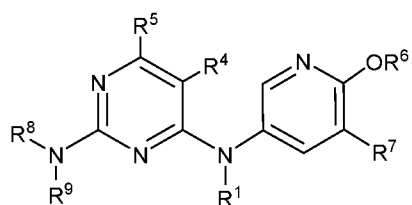
(Ie),



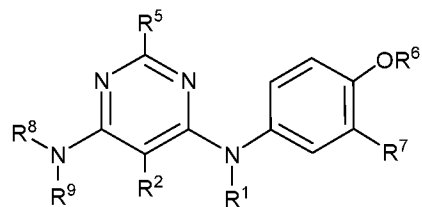
(If),



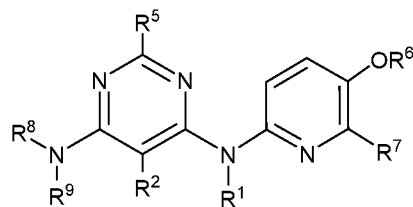
(Ig),



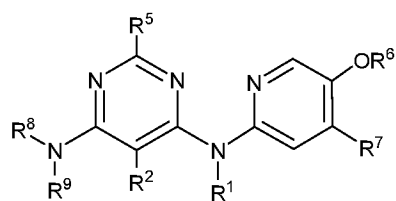
(Ih),



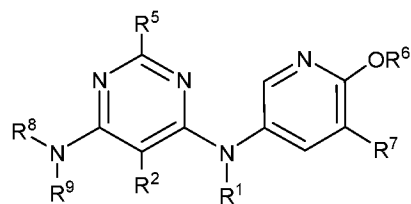
(Ii),



(Ij),



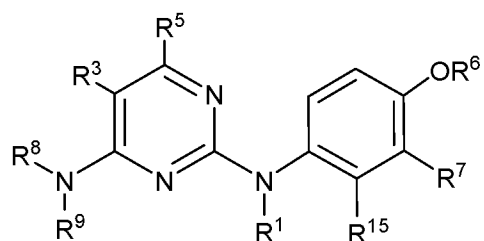
(Ik),



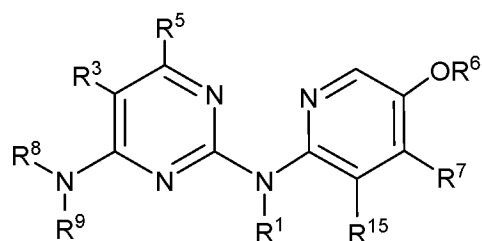
(Il),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

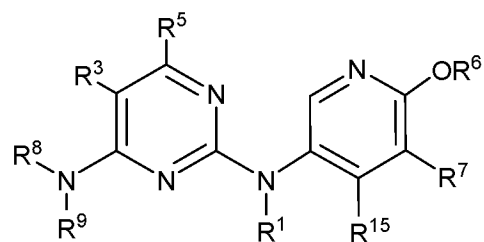
Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формул (Ia')-(Ii'):



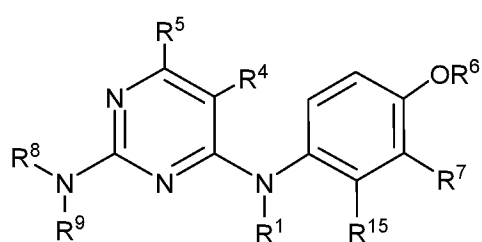
(Ia'),



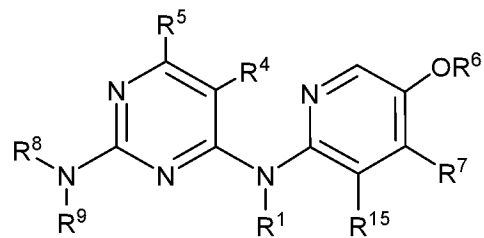
(Ib'),



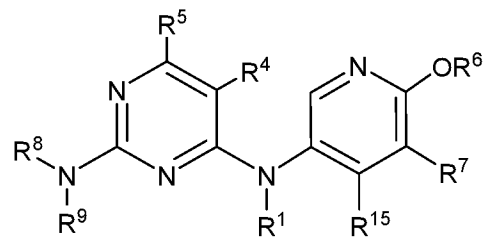
(Ic'),



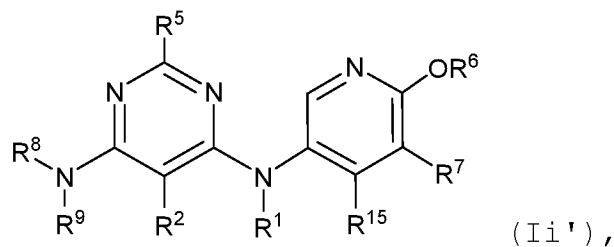
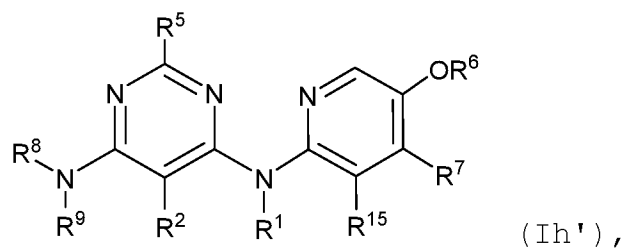
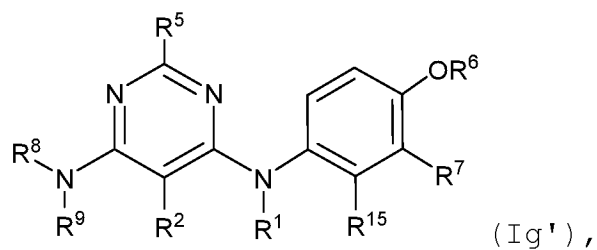
(Id'),



(Ie'),

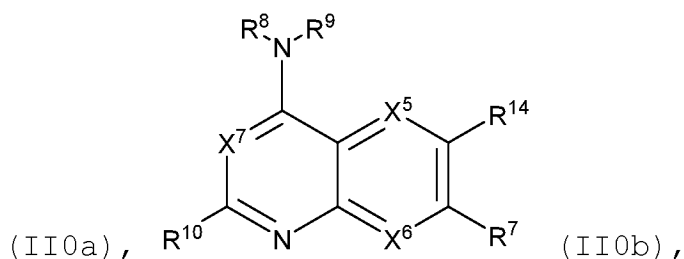
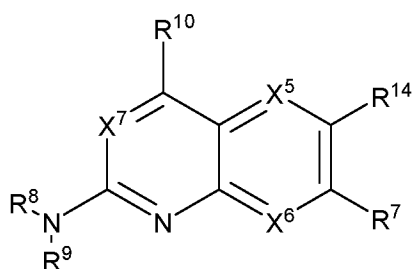


(If'),



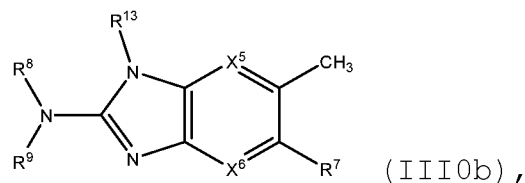
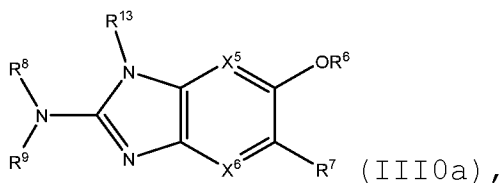
и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

Подгруппы соединений формулы (II0) включают соединения формул (II0a) и (II0b):



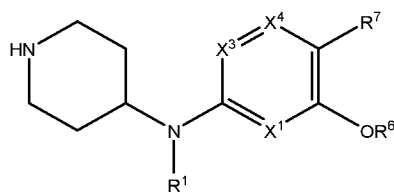
и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

Подгруппы соединений формулы (III0) включают соединения формул (III0a) и (III0b):

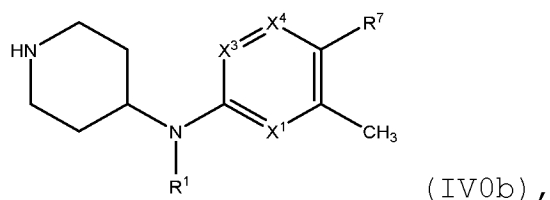


и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

Подгруппы соединений формулы (IV0) включают соединения



формул (IV0a) и (IV0b):



и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

Подгруппы соединений формулы (II) включают соединения, где (i) каждый из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой CH; (ii) по меньшей мере один из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой N; или (iii) не более чем один из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой N, и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

Подгруппы соединений формулы (III) включают соединения, где (i) каждый из X^5 и X^6 представляет собой CH; (ii) каждый из X^5 и X^6 представляет собой N; или (iii) один из X^5 и X^6 представляет собой CH, и другой представляет собой CH, и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, представляют собой селективные ингибиторы ЕНМТ2. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, ингибируют ЕНМТ2, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 1 мкМ или меньше, приблизительно 500 нМ или меньше, приблизительно 200 нМ или меньше, приблизительно 100 нМ или меньше или приблизительно 50 нМ или меньше.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, ингибируют киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 100 нМ или больше, 1 мкМ или больше, 10 мкМ или больше, 100 мкМ или больше или 1000 мкМ или больше.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, ингибируют киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 1 мМ или больше.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, ингибируют киназу,

причем показатель ингибирования фермента IC₅₀ составляет 1 мкМ или больше, 2 мкМ или больше, 5 мкМ или больше или 10 мкМ или больше, где киназа представляет собой одну или несколько из следующих: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK и Src.

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и одно или несколько соединений любой из формул, раскрытых в данном документе, таких как формулы (I0)–(IV0) и формулы (I)–(III), описанные в данном документе.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ предупреждения или лечения нарушения, опосредованного ЕНМТ. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в данном документе, таких как формулы (I0)–(IV0) и формулы (I)–(III), или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера. Нарушение, опосредованное ЕНМТ, представляет собой заболевание, нарушение или состояние, которое по меньшей мере частично опосредовано активностью ЕНМТ1 или ЕНМТ2 или обеих. В одном варианте осуществления нарушение, опосредованное ЕНМТ, представляет собой заболевание крови или нарушение со стороны крови. В определенных вариантах осуществления нарушение, опосредованное ЕНМТ, выбрано из пролиферативных нарушений (например, типов рака, таких как лейкоз, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома предстательной железы и рак легкого), зависимости (например, кокаиновой зависимости) и умственной отсталости.

Если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в данном документе, а также применение соединений для получения лекарственного препарата для лечения или предупреждения такого состояния. Лечение включает лечение человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболевания. Способы, описанные в данном документе, можно применять для идентификации кандидатов, подходящих для лечения или предупреждения нарушений,

опосредованных ЕНМТ. Например, в настоящем изобретении также предусмотрено способы идентификации ингибитора ЕНМТ1 или ЕНМТ2 или обеих.

Например, заболевание или нарушение, опосредованное ЕНМТ, включает нарушение, которое связано с сайленсингом генов, обусловленным ЕНМТ1 или ЕНМТ2, например, заболевания крови или нарушения со стороны крови, связанные с сайленсингом генов, обусловленным ЕНМТ2.

Например, способ включает стадию введения субъекту, у которого имеется заболевание или нарушение, связанное с сайленсингом генов, обусловленным ЕНМТ1 или ЕНМТ2, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формул, описанных в данном документе, где соединение (соединения) ингибирует (ингибируют) гистонметилтрансферазную активность ЕНМТ1 или ЕНМТ2, тем самым обеспечивая лечение заболевания или нарушения.

Например, заболевание крови или нарушение со стороны крови выбрано из группы, состоящей из серповидноклеточной анемии и бета-талассемии.

Например, заболевание крови или нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

Например, гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

Например, способ дополнительно включает стадии проведения анализа для определения степени обусловленного ЕНМТ1 или ЕНМТ2 метилирования гистонов в образце, содержащем клетки крови нуждающегося в этом субъекта.

В одном варианте осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования H3-K9 в субстрате, представляющем собой гистоны, включает измерение уровня включения меченных метильных групп.

В одном варианте осуществления меченные метильные группы представляют собой изотопно меченные метильные группы.

В одном варианте осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования H3-K9 в субстрате, представляющем собой гистоны, включает приведение в контакт

субстрата, представляющего собой гистоны, с антителом, которое специфично связывается с диметилированным H3-K9.

Еще один аспект настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования превращения H3-K9 в диметилированный H3-K9. Способ включает стадию приведения в контакт мутантной ЕНМТ, ЕНМТ дикого типа или обеих с субстратом, представляющим собой гистоны, содержащим H3-K9, и эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, где соединение ингибирует гистонметилтрансферазную активность ЕНМТ, тем самым ингибируя превращение H3-K9 в диметилированный H3-K9.

Дополнительно, соединения или способы, описанные в данном документе, можно применять в исследовательских (например, с изучением эпигенетических ферментов) и других целях, отличных от терапевтических.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в предупреждении или лечении нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения рака путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются рядовым специалистом в той области, к

которой относится настоящее изобретение. В описании формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя при реализации или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Ссылки, приводимые в данном документе, не признаются известным уровнем техники для заявляемого изобретения. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае конфликта между химическими структурами и названиями соединений, раскрытыми в данном документе, преимущественную силу будут иметь химические структуры.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание

В настоящем изобретении предусмотрены новые аминозамещенные гетероциклические соединения, способы синтеза для получения данных соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и различные варианты применения данных соединений.

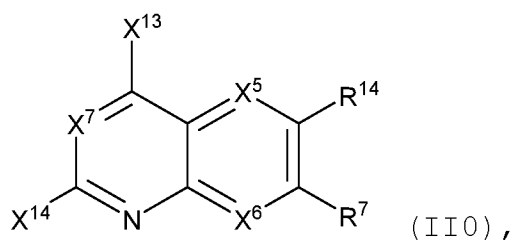
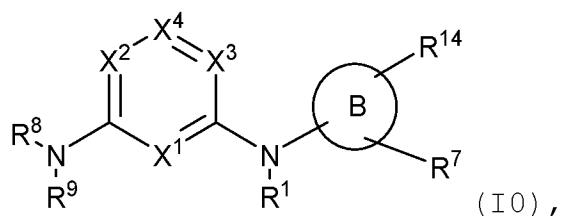
В одном аспекте соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения нарушения со стороны крови, например серповидноклеточной анемии (т. е. болезни серповидного изменения эритроцитов). Неограничивающие примеры форм серповидноклеточной анемии, которые можно лечить с применением рассматриваемых соединений, включают SS-гемоглобинопатию, SC-гемоглобинопатию, гемоглобинопатию, представляющую собой $S\beta^0$ -талассемию, гемоглобинопатию, представляющую собой $S\beta^+$ -талассемию, SD-гемоглобинопатию и SE-гемоглобинопатию.

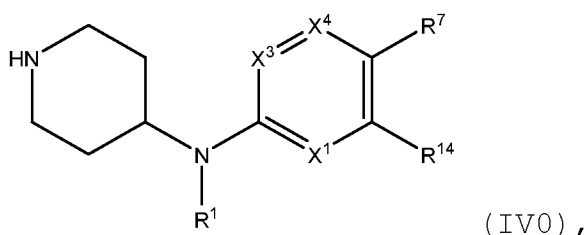
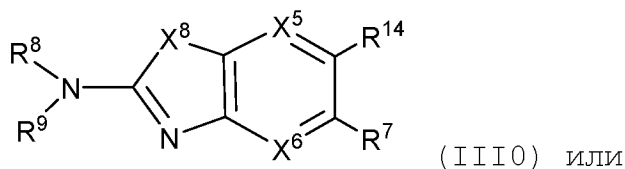
Без привязки к какой-либо конкретной теории считается, что термином "серповидноклеточная анемия" описывается группа

наследственных нарушений со стороны красных кровяных телец, при которых по меньшей мере некоторые из красных кровяных телец субъекта, больного серповидноклеточной анемией, содержат гемоглобин S ("HbS"). Гемоглобин S представляет собой мутантную, аномальную форму зрелого гемоглобина. Без привязки к какой-либо конкретной теории считается, что в основе лечения серповидноклеточной анемии с помощью рассматриваемых соединений может лежать индукция экспрессии фетального гемоглобина ("HbF"). См., например, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соединения, раскрытые в данном документе, можно использовать для лечения или предупреждения одного или нескольких осложнений серповидноклеточной анемии. Неограничивающие примеры осложнений, которые можно лечить или предупреждать с применением рассматриваемых соединений, включают анемию (например, анемию тяжелой степени), ладонно-подошвенный синдром, секвестрацию селезенки, задержку роста и развития, нарушения со стороны глаз (например, потерю зрения, обусловленную, например, закупоркой кровеносных сосудов, снабжающих глаза), кожные язвы (например, язвы ног), заболевание сердца, грудной синдром (например, острый грудной синдром), приапизм и боль.

В настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I0)-(IV0), представленных ниже:





или их таутомер, или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера, где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

X^5 представляет собой N или CH;

X^6 представляет собой N или CR^{15} ;

X^7 представляет собой N или CH;

X^8 представляет собой NR^{13} или $CR^{11}R^{12}$;

один из X^{13} и X^{14} независимо представляет собой NR^8R^9 , и другой представляет собой R^{10} ;

R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{15} ;

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 -

C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила, где каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, $C(O)NR^e$ или $NR^eC(O)$, при этом R^e представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси; или $-Q^3-T^3$ представляет собой оксо;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно

замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H , галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ или R^{S2} , где каждый из R^h и R^i независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S , или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S , 5-6-членного гетероарила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$, при этом каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^5-T^5$ представляет собой оксо;

R^{10} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S , где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$;

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S , где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

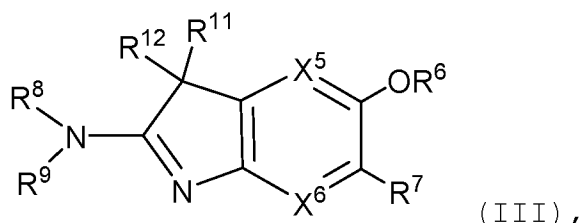
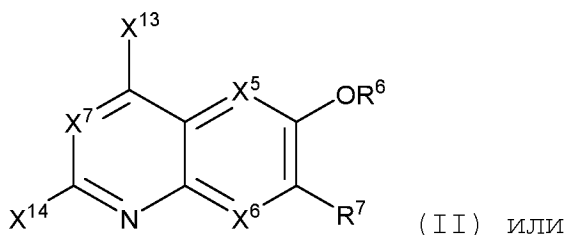
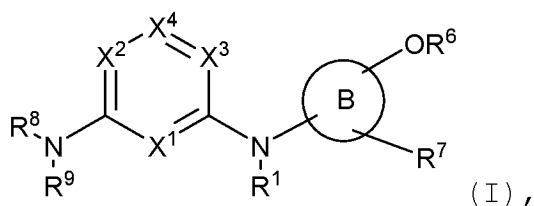
R^{13} представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

R^{14} представляет собой H, галоген, циано, $P(O)R^1R^m$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил или $-OR^6$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или несколькими из галогена или OR^6 , и каждый из R^1 и R^m независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

R^{15} представляет собой H, галоген, циано или $-OR^6$.

В настоящем изобретении также предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III), представленных ниже:



или их таутомер, или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

Соединения формул, раскрытых в данном документе, таких как формулы (I0)-(IV0) и формулы (I)-(III), когда это применимо, могут предусматривать один или несколько из следующих признаков.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (III0), в которой X^8 представляет собой NR^{13} .

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил) или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S (например, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил,

имидазолидинил, пиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, морфолинил и т. д.)

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (III0), в которой X^8 представляет собой $CR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулами (I0), (II0) или (IV0), где R^{14} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулами (I0), (II0) или (IV0), где R^{14} представляет собой C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулами (I0), (II0) или (IV0), где R^{14} представляет собой $-OR^6$.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I). В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой I.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $P(O)R^1R^m$, где каждый из R^1 и R^m независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, каждый из R^1 и R^m представляет собой CH_3).

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или OR^6 . В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например,

CF₃). В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими OR⁶. В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил (например, оксетанил или тетрагидрофуранил).

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, изоксазолил).

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой -OR⁶ (например, OCH₃).

В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I). В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой I.

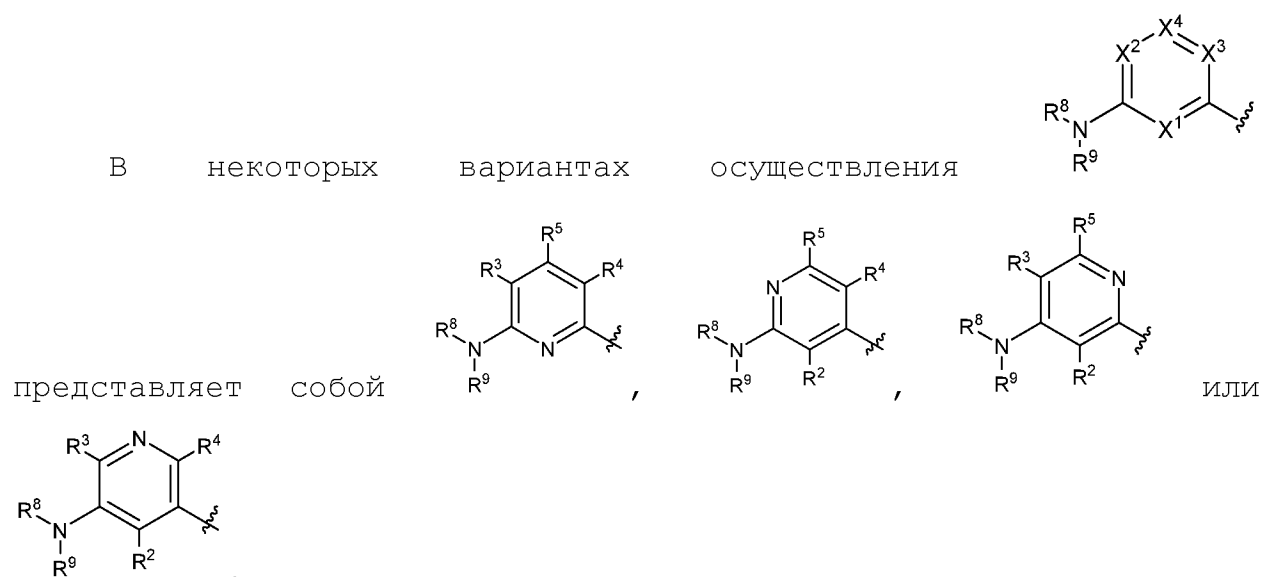
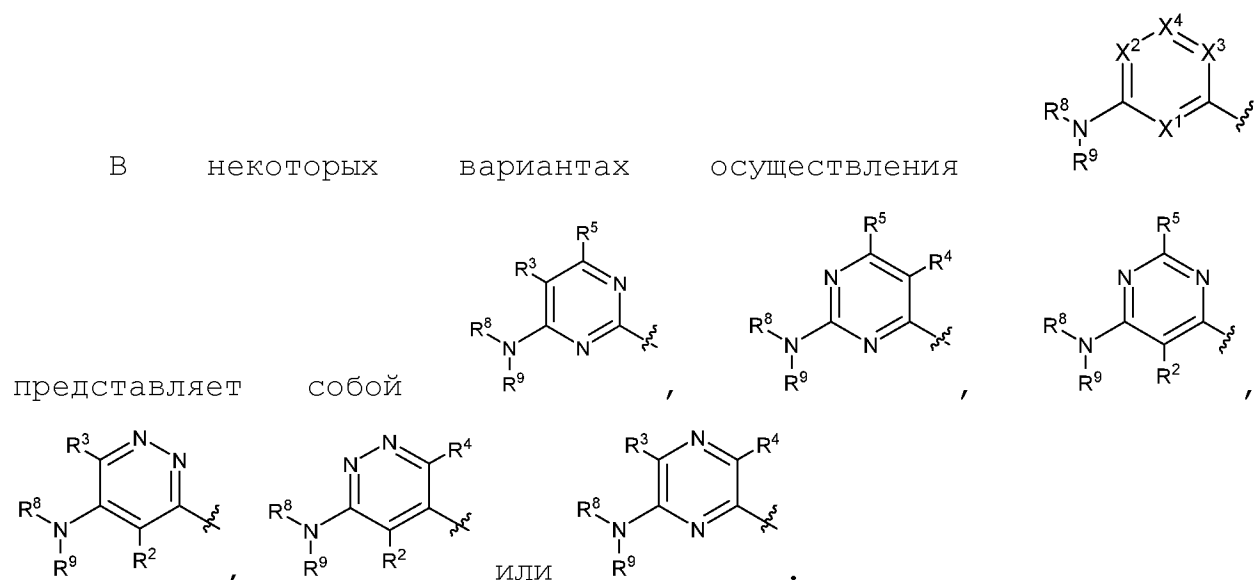
В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁵ представляет собой -OR⁶ (например, OCH₃).

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (I0) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X¹ и X³ представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой CR³, и X⁴ представляет собой CR⁵.

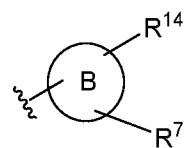


В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

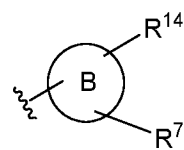
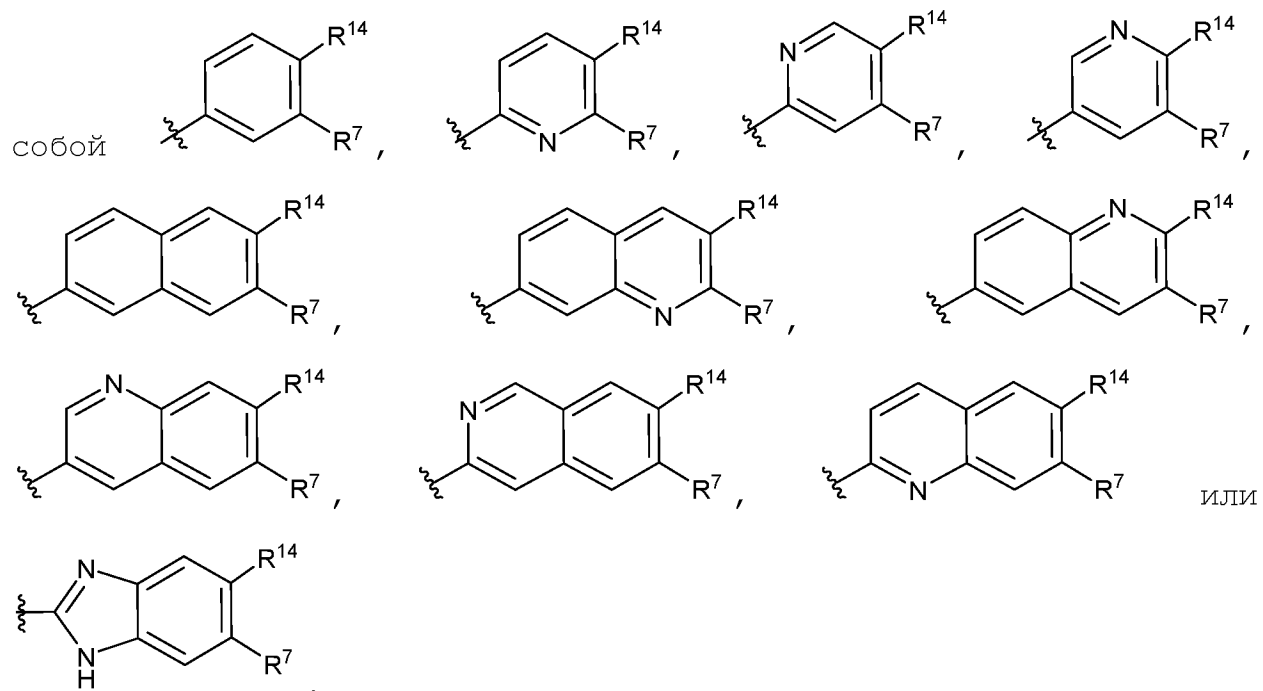
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими R^{15} .

В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, замещенный одним R^{15} .

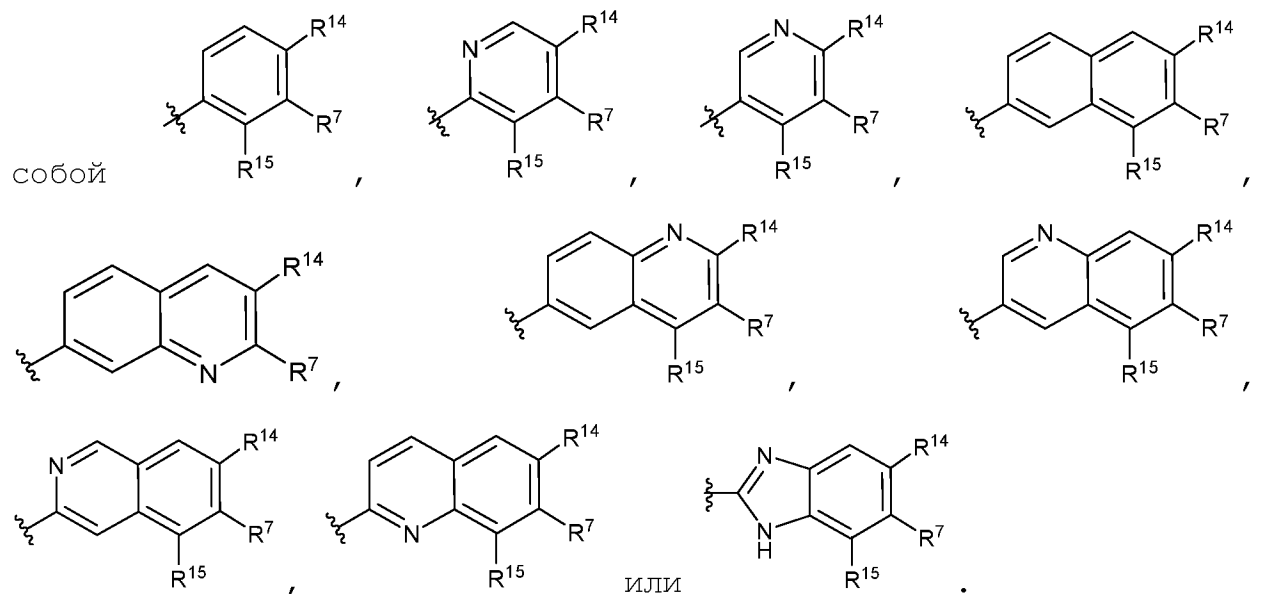
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, замещенный двумя или более R^{15} .



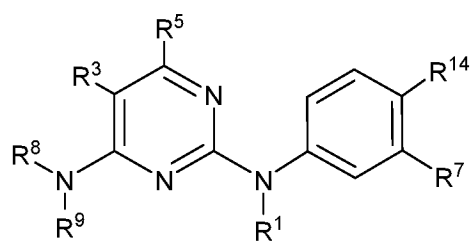
В некоторых вариантах осуществления



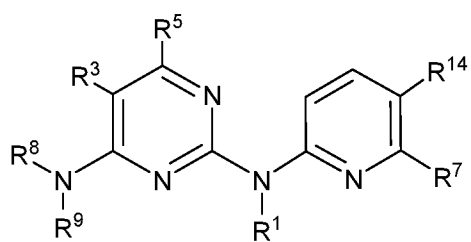
В некоторых вариантах осуществления



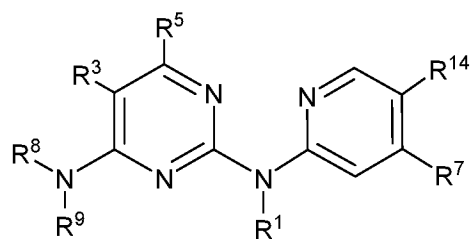
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I0) включают соединения любой из формул (I0a)-(I0l):



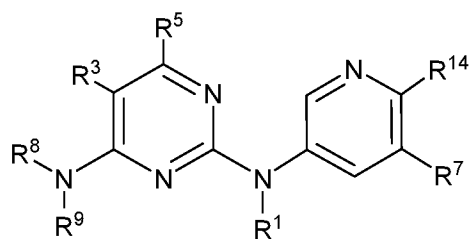
(I0a),



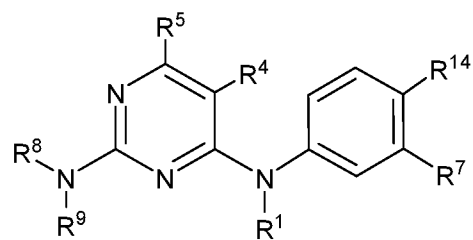
(I0b),



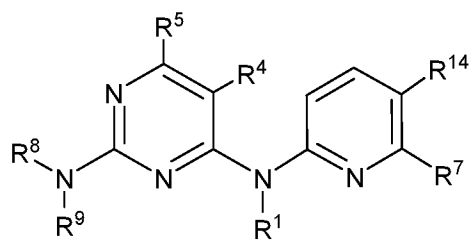
(I0c),



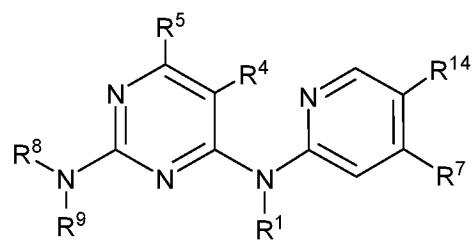
(I0d),



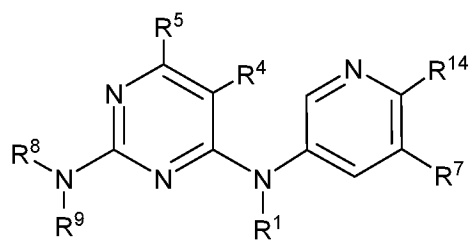
(I0e),



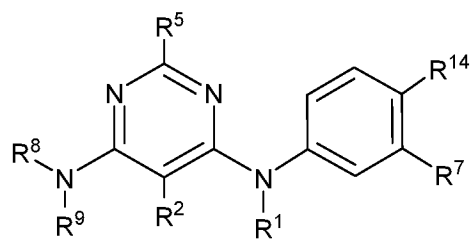
(I0f),



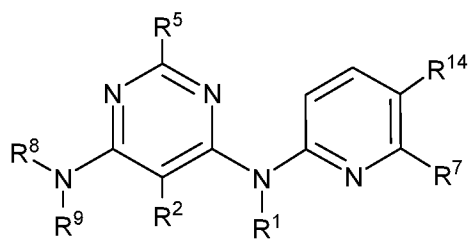
(I0g),



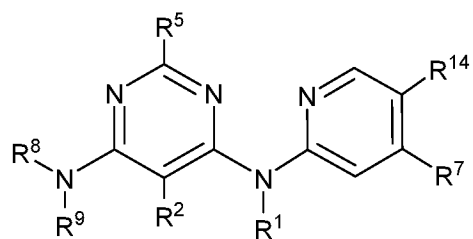
(I0h),



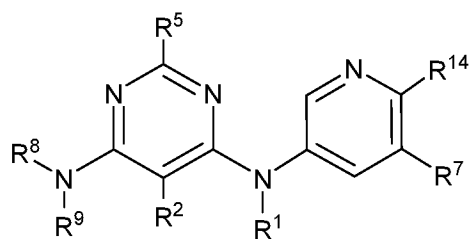
(I0i),



(I0j),



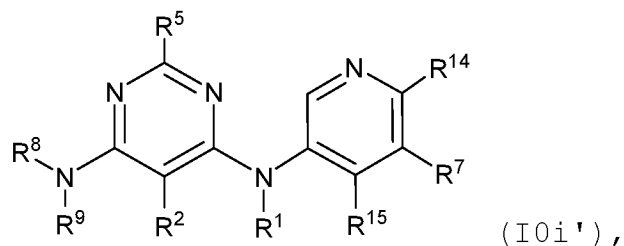
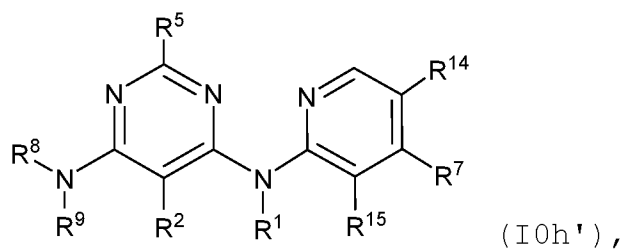
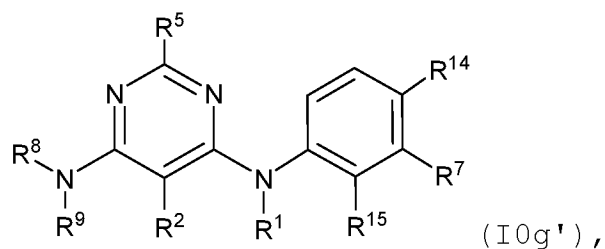
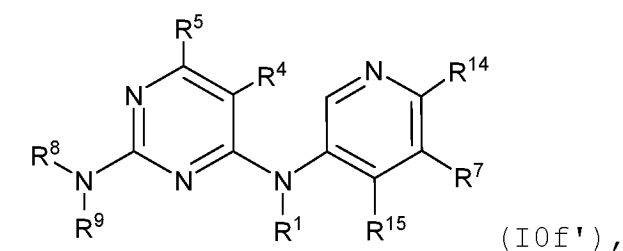
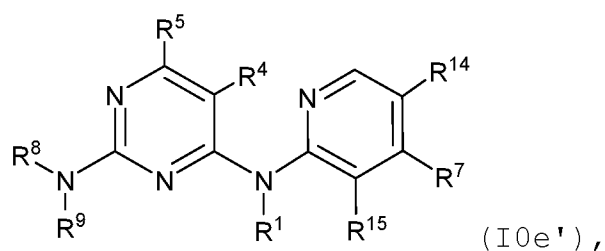
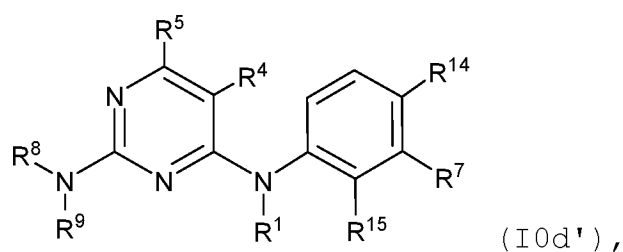
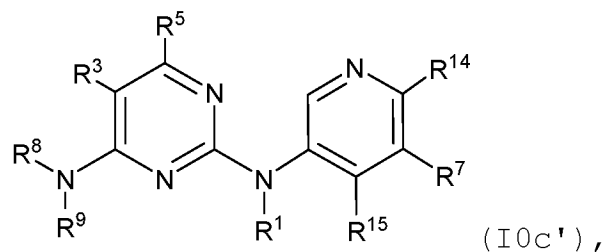
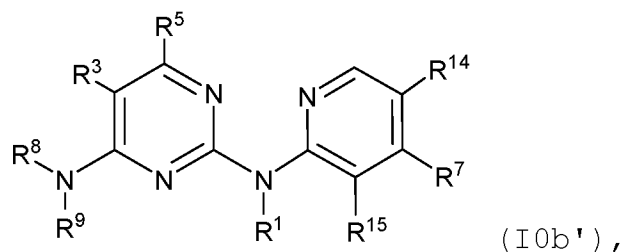
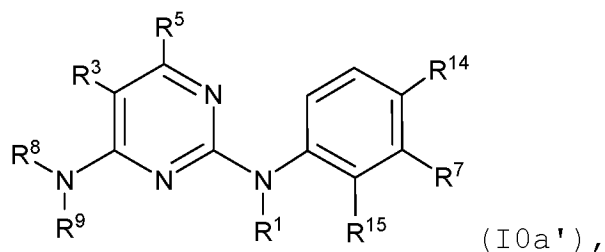
(I0k),



(I0l),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I0) включают соединения любой из формул (I0a')-(I0i'):



и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой

C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой метил.

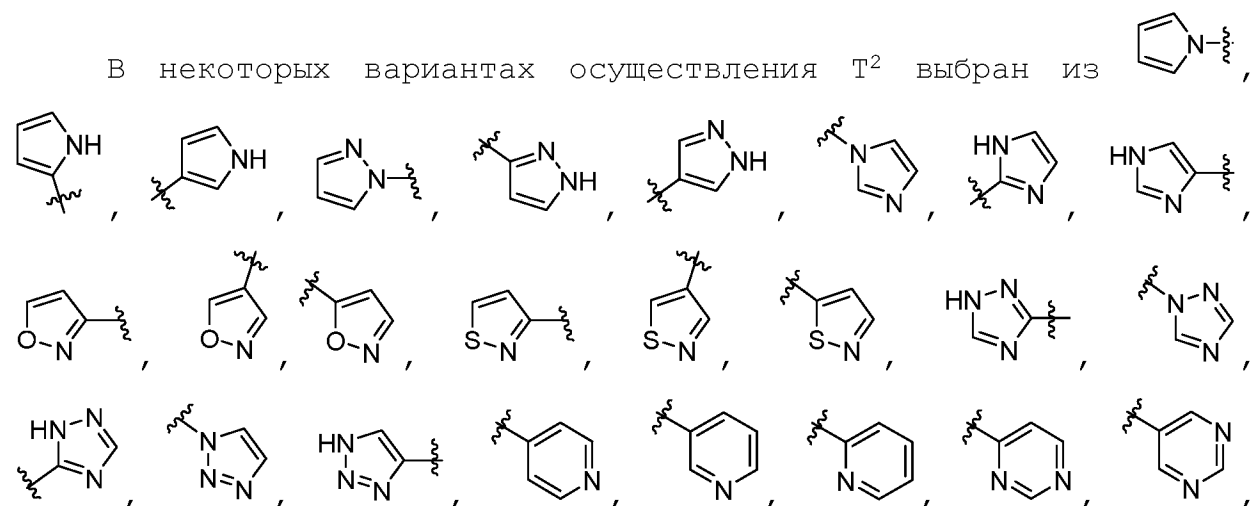
В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой H.

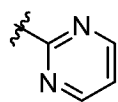
В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой -Q⁴-T⁴, в котором Q⁴ представляет собой C₁-C₆алкилен, и T⁴ представляет собой H. В некоторых случаях R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -Q²-T², в котором Q² представляет собой связь или C(O)NR^e, и T² представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -Q³-T³.

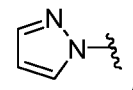
В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -Q²-T², в котором Q² представляет собой связь, и T² представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -Q³-T³.

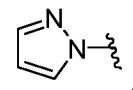
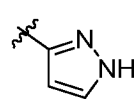
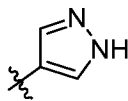
В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой -Q²-T², в котором Q² представляет собой связь, и T² представляет собой 5-10-членный гетероарил, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими -Q³-T³.

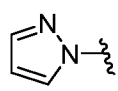


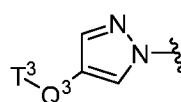
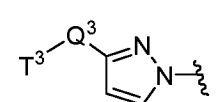


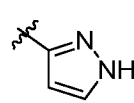
и их таутомеров, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

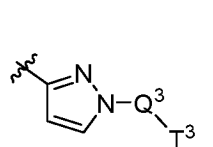
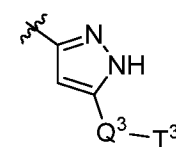
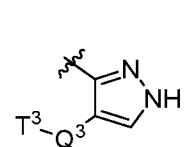


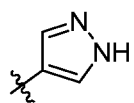
В некоторых вариантах осуществления T^2 выбран из , ,  и их таутомеров, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

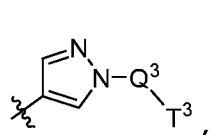
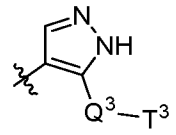
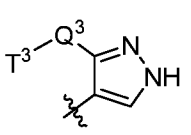
В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой ,  или .

В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой ,  или .

В некоторых вариантах осуществления каждый Q^3 независимо представляет собой C_1 - C_3 алкиленовый линкер, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет

собой H, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкилом, где C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила или C₁-C₆алкокси.

В некоторых вариантах осуществления каждый Q³ независимо представляет собой C₁-C₃алкиленовый линкер, и каждый T³ независимо представляет собой NR^fR^g, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкилом, где C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила или C₁-C₆алкокси.

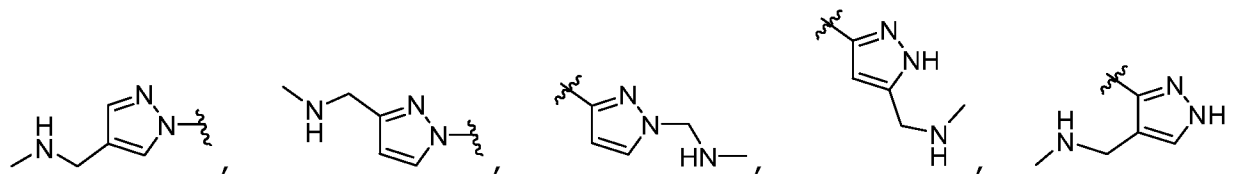
В некоторых вариантах осуществления каждый Q³ независимо представляет собой C₁-C₃алкиленовый линкер, и каждый T³ независимо представляет собой NR^fR^g, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

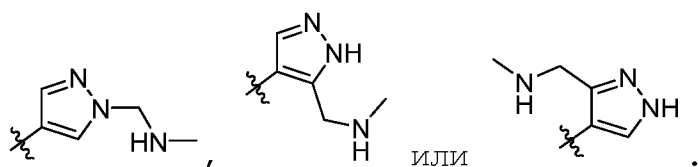
В некоторых вариантах осуществления каждый Q³ независимо представляет собой C₁-C₃алкиленовый линкер, и каждый T³ независимо представляет собой NR^fR^g, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый Q³ независимо представляет собой C₁-C₃алкиленовый линкер, и каждый T³ независимо представляет собой NHCH₃.

В некоторых вариантах осуществления каждый Q³ независимо представляет собой метилен, и каждый T³ независимо представляет собой NHCH₃.

В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой





В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой H, галоген или $-OR^6$.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой галоген или $-OR^6$.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой I.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OR^6$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой C_1-C_6 алкиленовый линкер, и T^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой метилен, и T^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой I.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой галоген или $-OR^6$, и R^{15} представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой

галоген, и R^{15} представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой F, и R^{15} представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Cl, и R^{15} представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой Br, и R^{15} представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой I, и R^{15} представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой OR^6 , и R^{15} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой H.

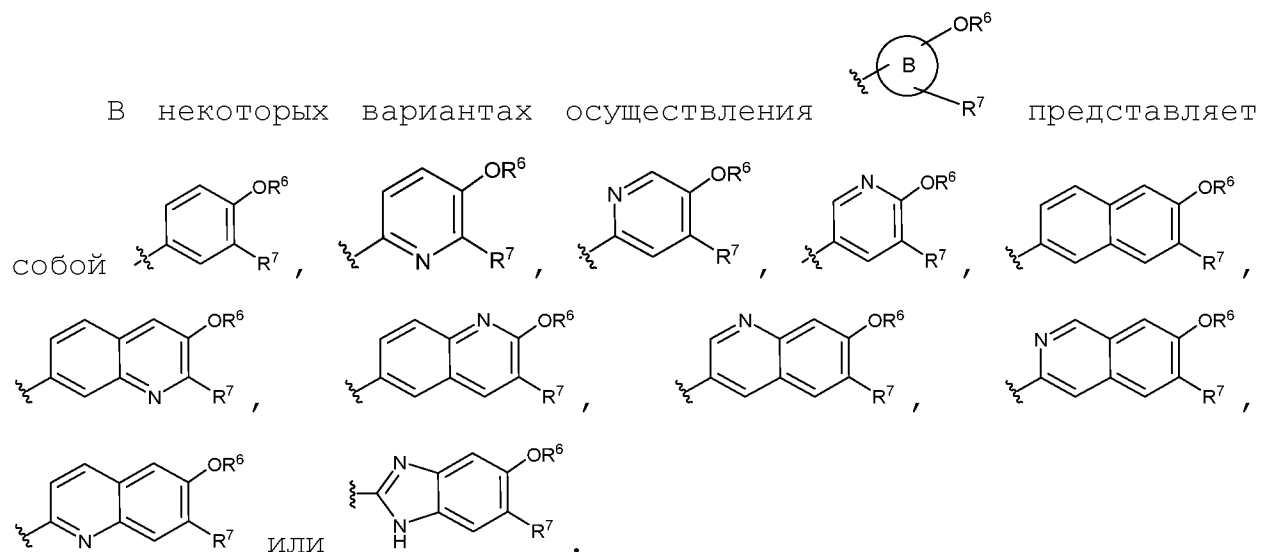
[illegible]

представляет собой I.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OR^6$, и R^{15} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-OCH_3$, и R^{15} представляет собой I.

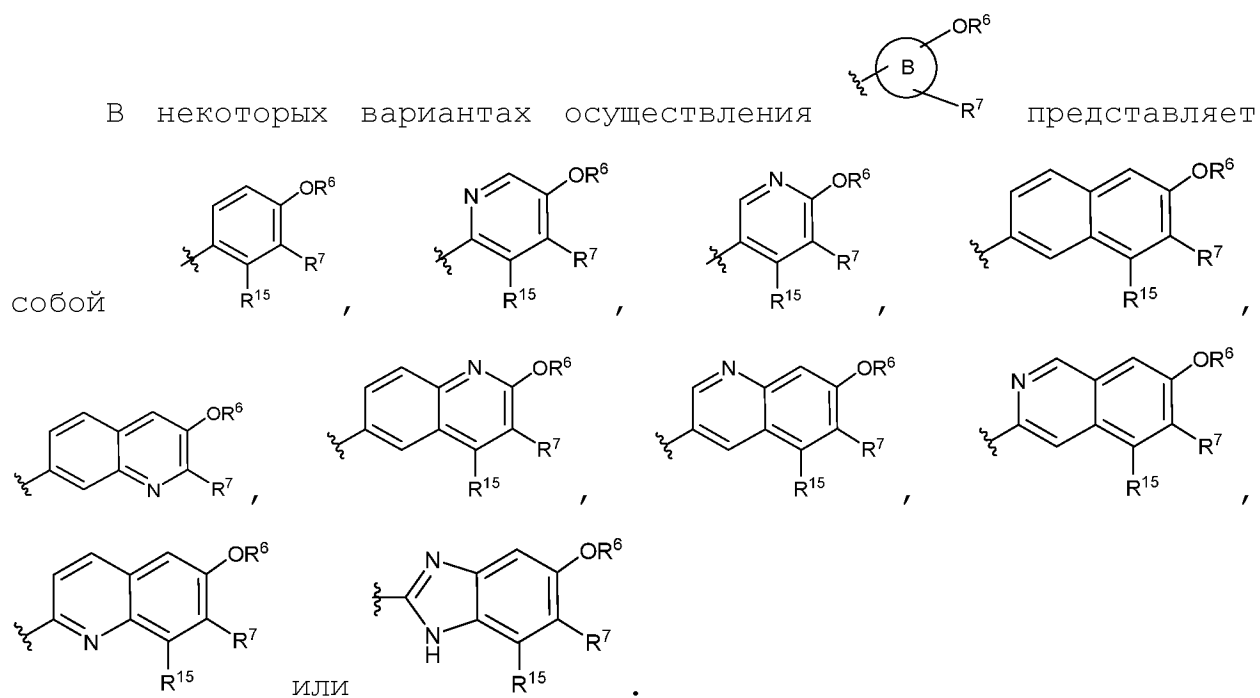
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (I) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил (например, пиридил или пиримидил).

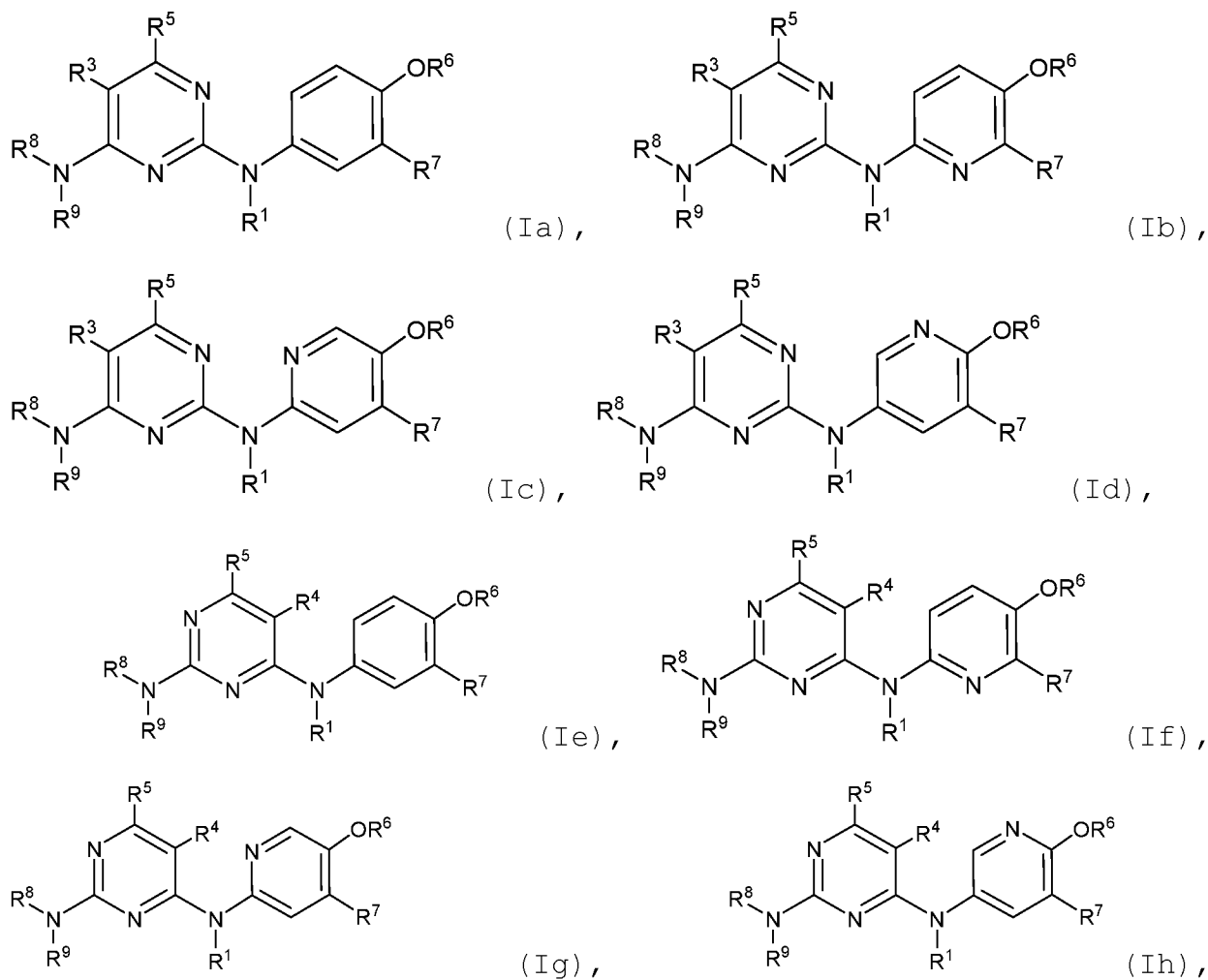


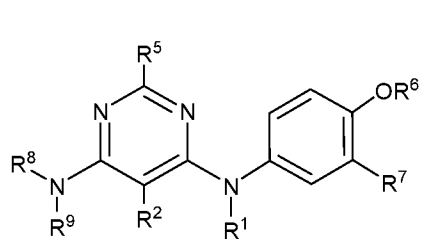
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил (например, пиридил или пиримидил), необязательно замещенный одним или несколькими R^{15} .

В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил (например, пиридил или пиримидил), необязательно замещенный одним R^{15} .

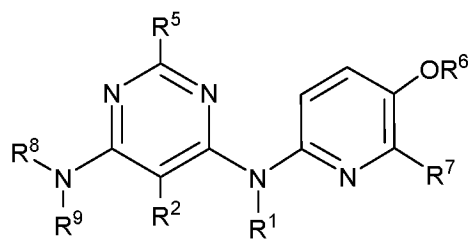


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) включают соединения любой из формул (Ia)-(Ih):

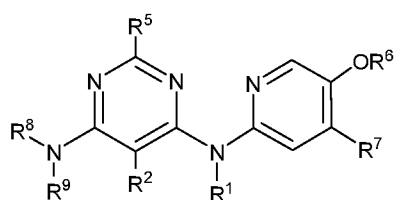




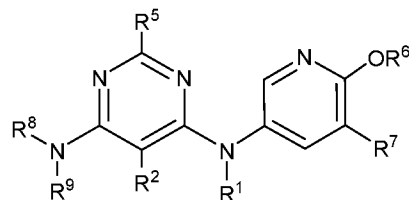
(Ii),



(Ij),



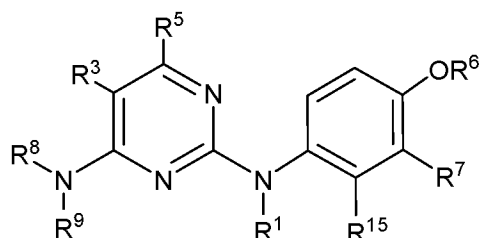
(Ik),



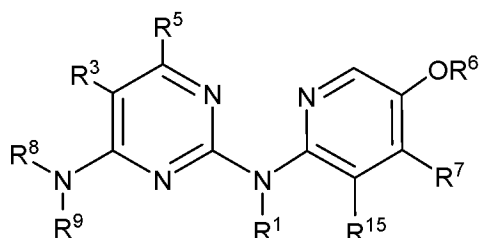
(Il),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

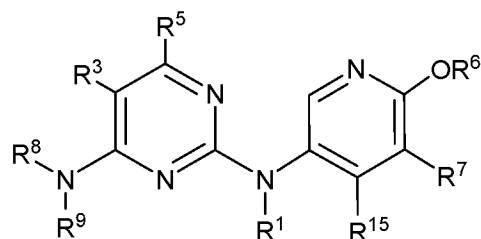
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) включают соединения любой из формул (Ia')-(Ii'):



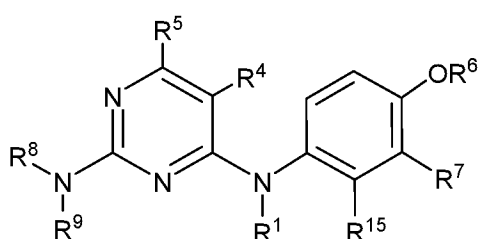
(Ia'),



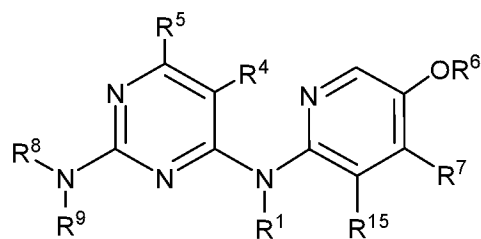
(Ib'),



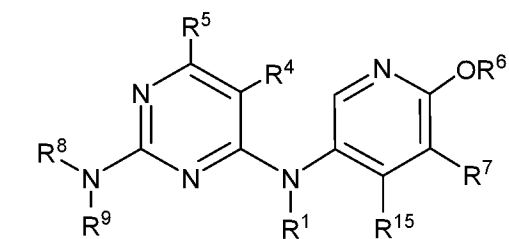
(Ic'),



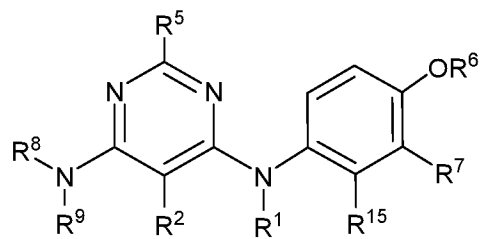
(Id'),



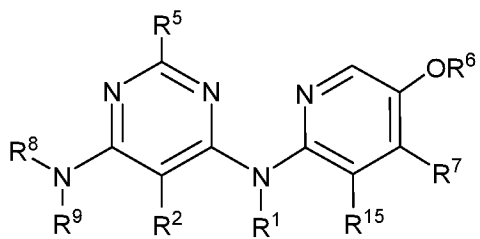
(Ie'),



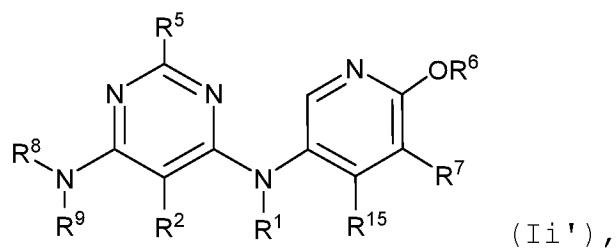
(If'),



(Ig'),



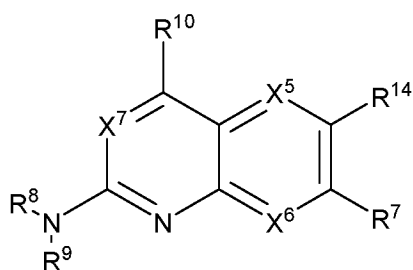
(Ih'),



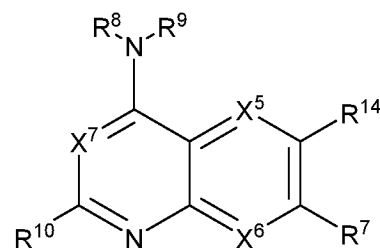
и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (II0) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II0) включают соединения любой из формул (II0a) и (II0b):



(II0a),

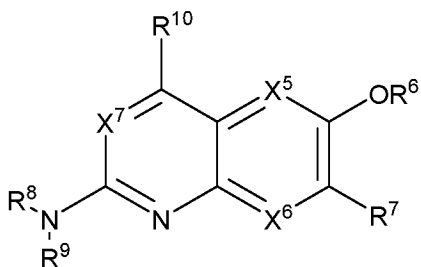


(II0b),

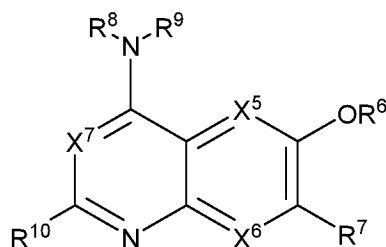
и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (II) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), включает соединения любой из формул (IIa) и (IIb):



(II0a),

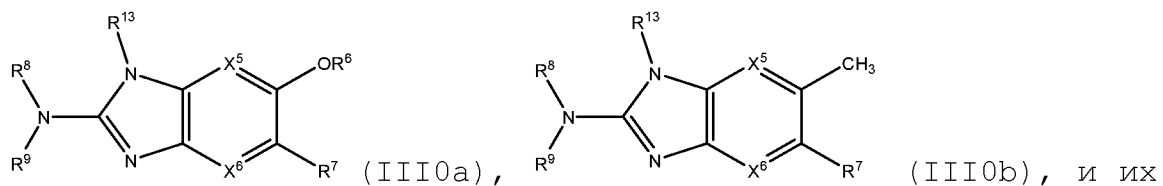


(II0b),

и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (III0) или его таутомером или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III0) включают соединения любой из формул (III0a) и (III0b):

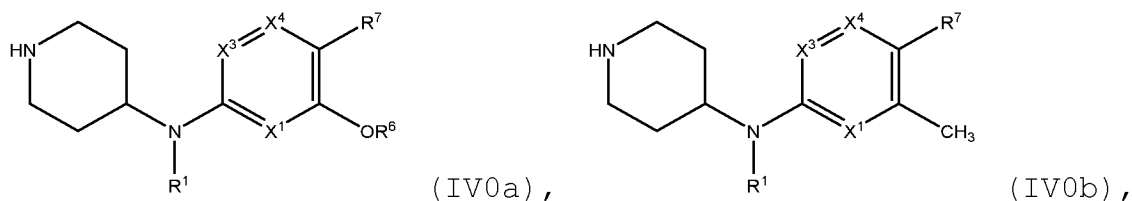


таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли данных соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (III), или его таутомером, или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой (IV0), или его таутомером, или фармацевтически приемлемой солью соединения или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV0) включают соединения формул (IV0a) и (IV0b):



и их таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли данных соединений или таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^3 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^3 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^4 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^4 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^2 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^2 и R^5 не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил (например, метил или этил).

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления не более чем один из X^5 , X^6 и X^7 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S (например, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, морфолинил и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^{10} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} присоединен к бициклической группе формулы (II) посредством углерод-углеродной связи. В некоторых вариантах осуществления R^{10} присоединен к бициклической группе формулы (II) посредством углерод-азотной связи.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 -

С₆алкинил, например, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, С₁-С₆алкокси, С(О)NR^jR^k или NR^jС(О)R^k.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С₃-С₈циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₁-С₆алкокси, С(О)NR^jR^k или NR^jС(О)R^k.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой С₃-С₈циклоалкил, необязательно замещенный С(О)NR^jR^k или NR^jС(О)R^k.

В некоторых вариантах осуществления R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S (например, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, морфолинил и т. д.), где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или С₁-С₆алкоксила.

В некоторых вариантах осуществления R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S (например, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, морфолинил и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления R¹¹ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₄-С₈циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или

C_1 - C_6 алкоксила.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный C_4 - C_8 циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^5 и X^6 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^5 и X^6 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления один из X^5 и X^6 представляет собой CH , и другой представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой - Q^1-T^1 , в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, и T^1 представляет собой H , галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S , или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, NR_cR_d или C_1 - C_6 алкоксила.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой - Q^2-T^2 , в котором Q^2 представляет собой связь или $C(O)NR^e$, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими - Q^3 - T^3 .

В некоторых вариантах осуществления Q^2 представляет собой связь.

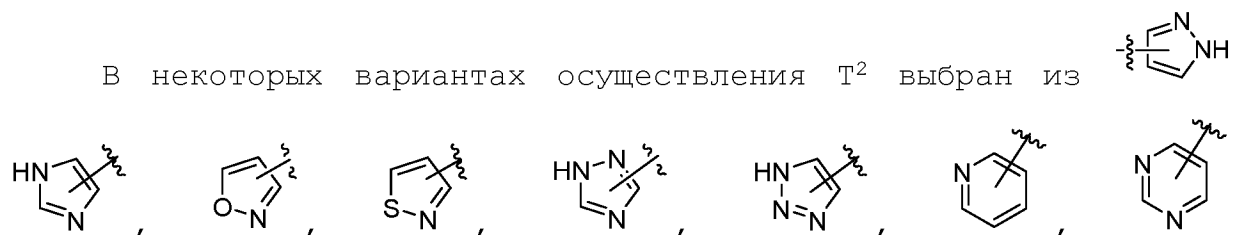
В некоторых вариантах осуществления Q^2 представляет собой $CONH$ или $NHCO$.

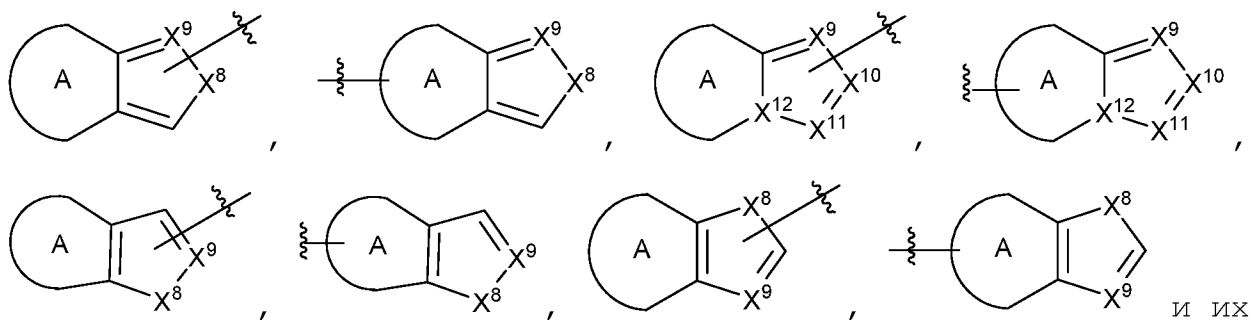
В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой 4-

12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S (например, 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 7-12-членный бициклический гетероциклоалкил, такой как азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п.), который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

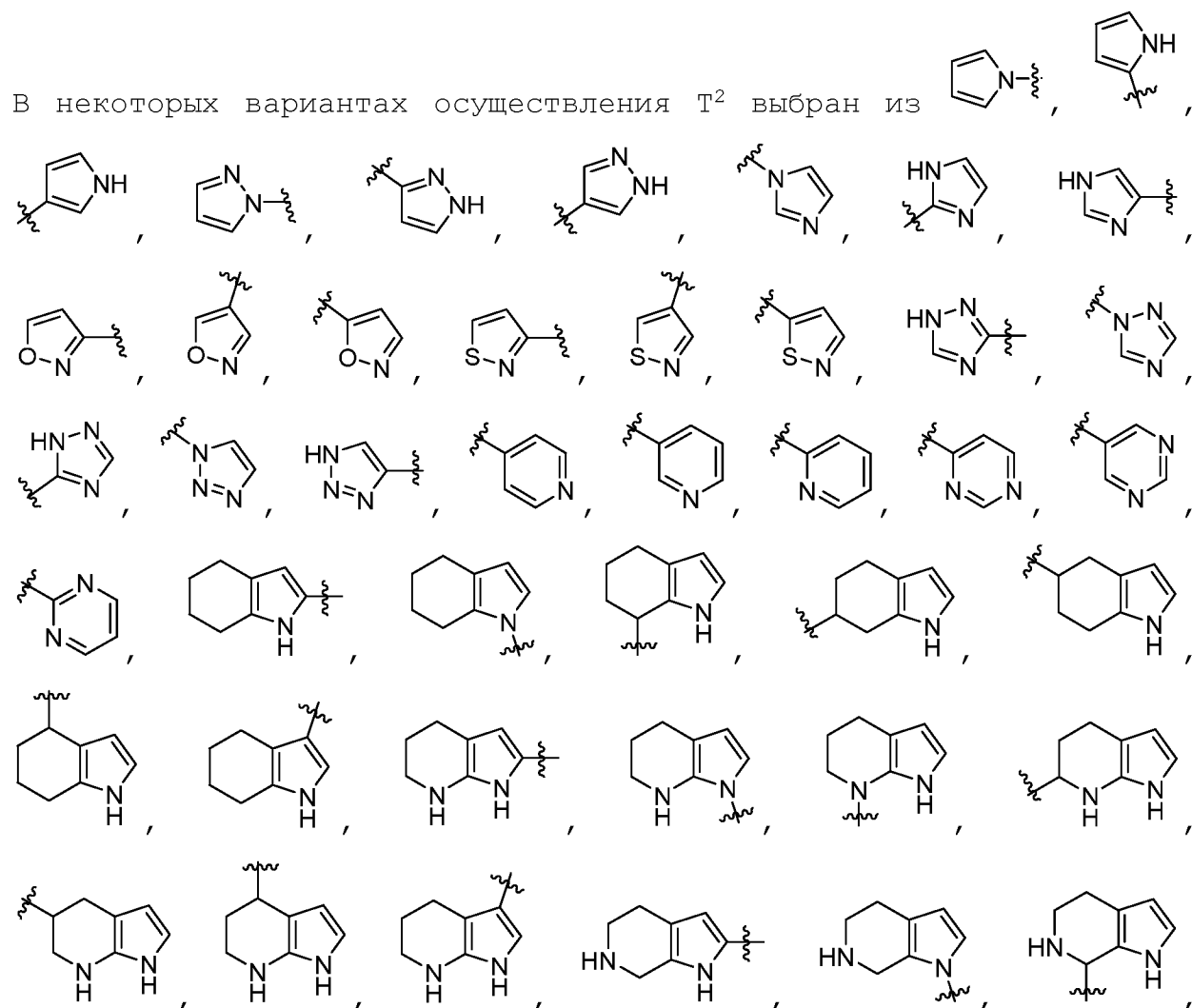
В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом. В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо присоединено к Q^2 .

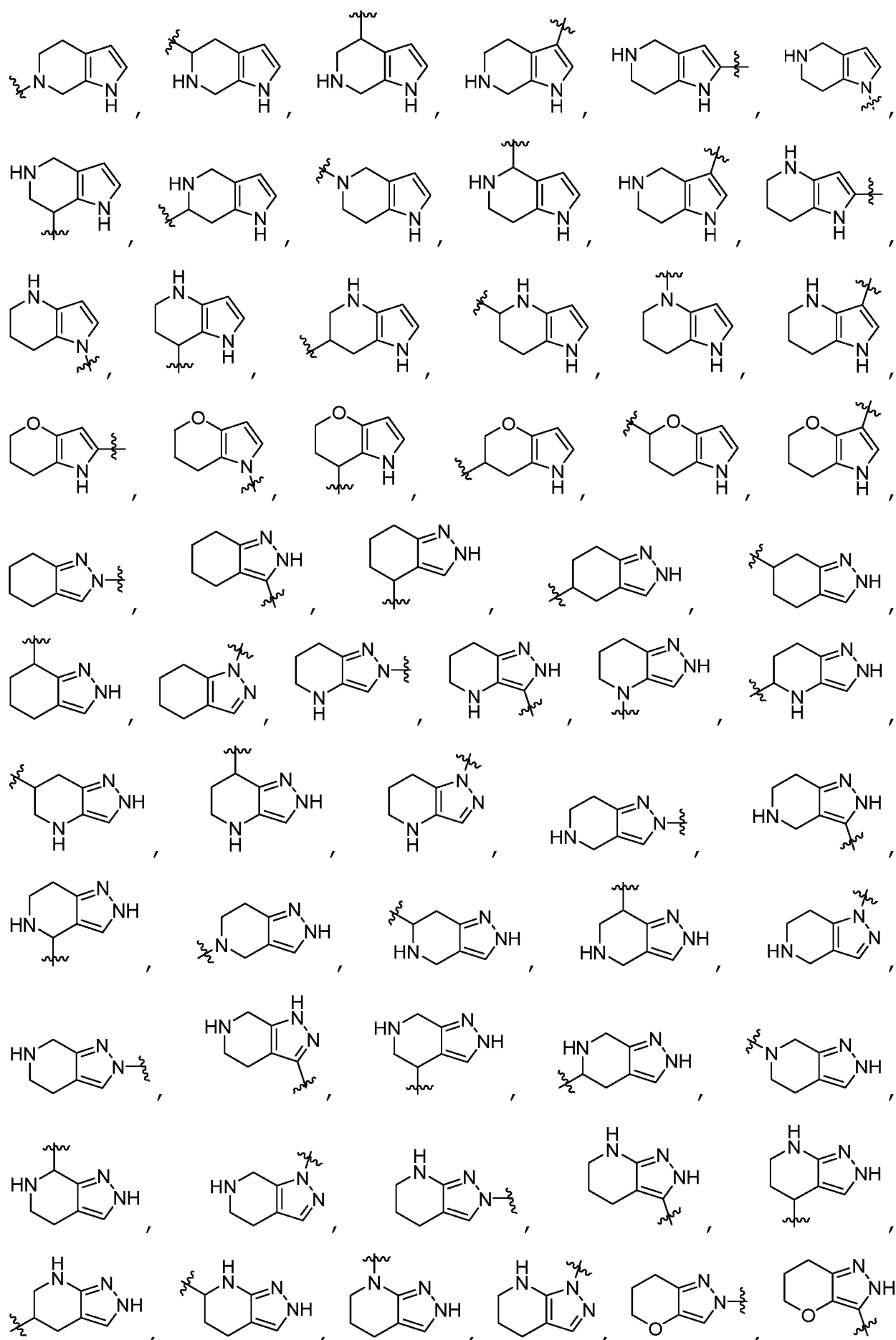
В некоторых вариантах осуществления T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

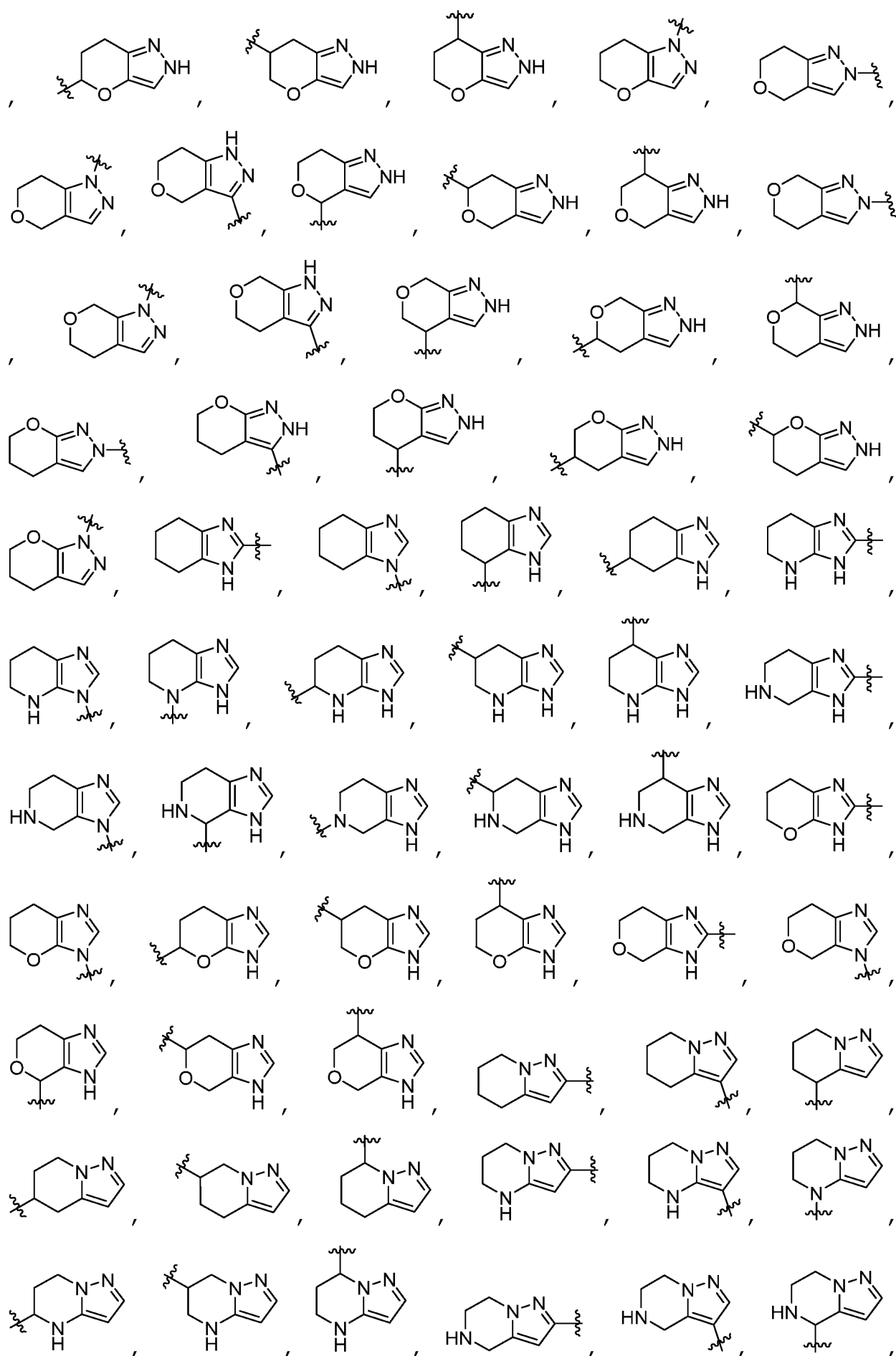


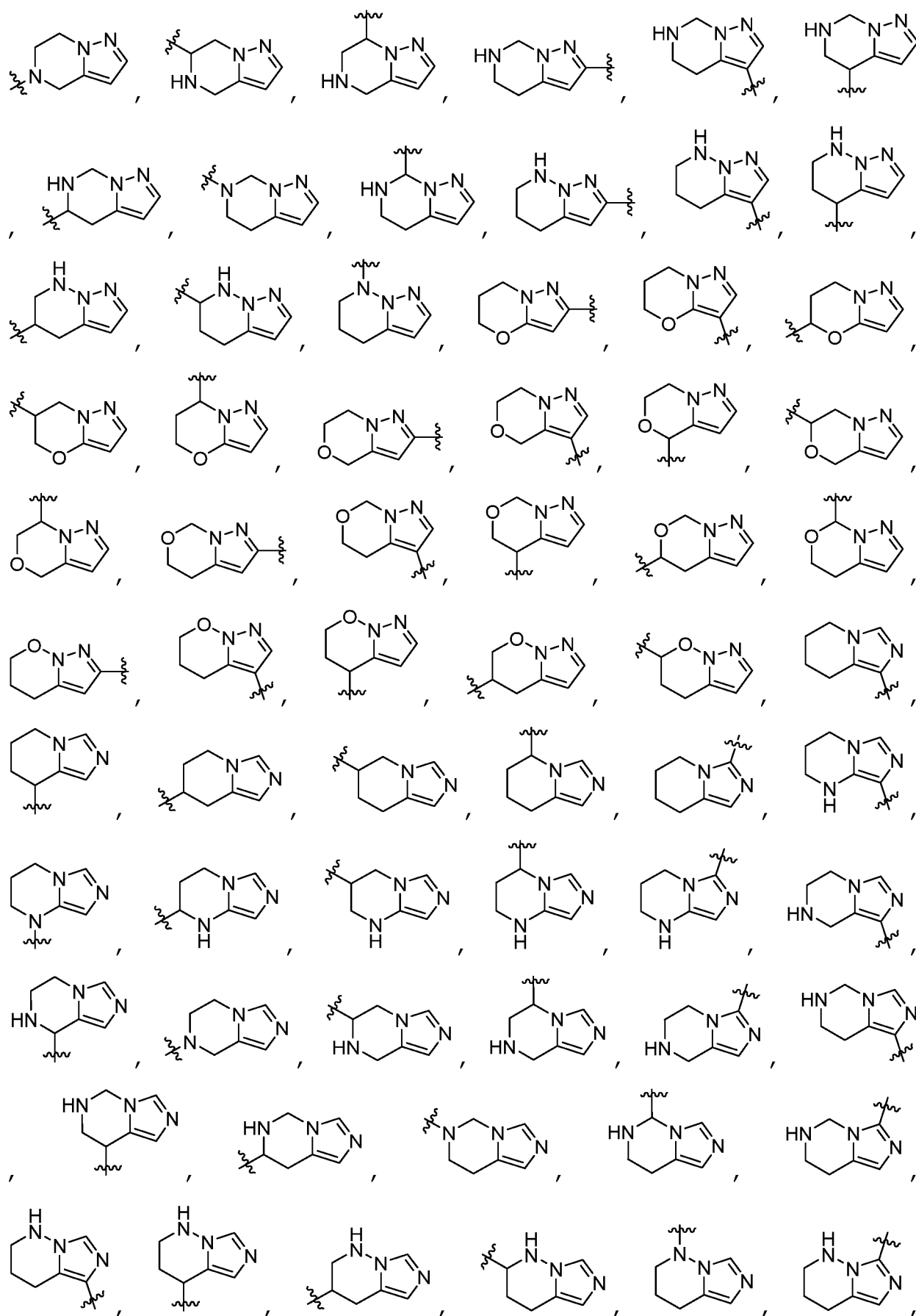


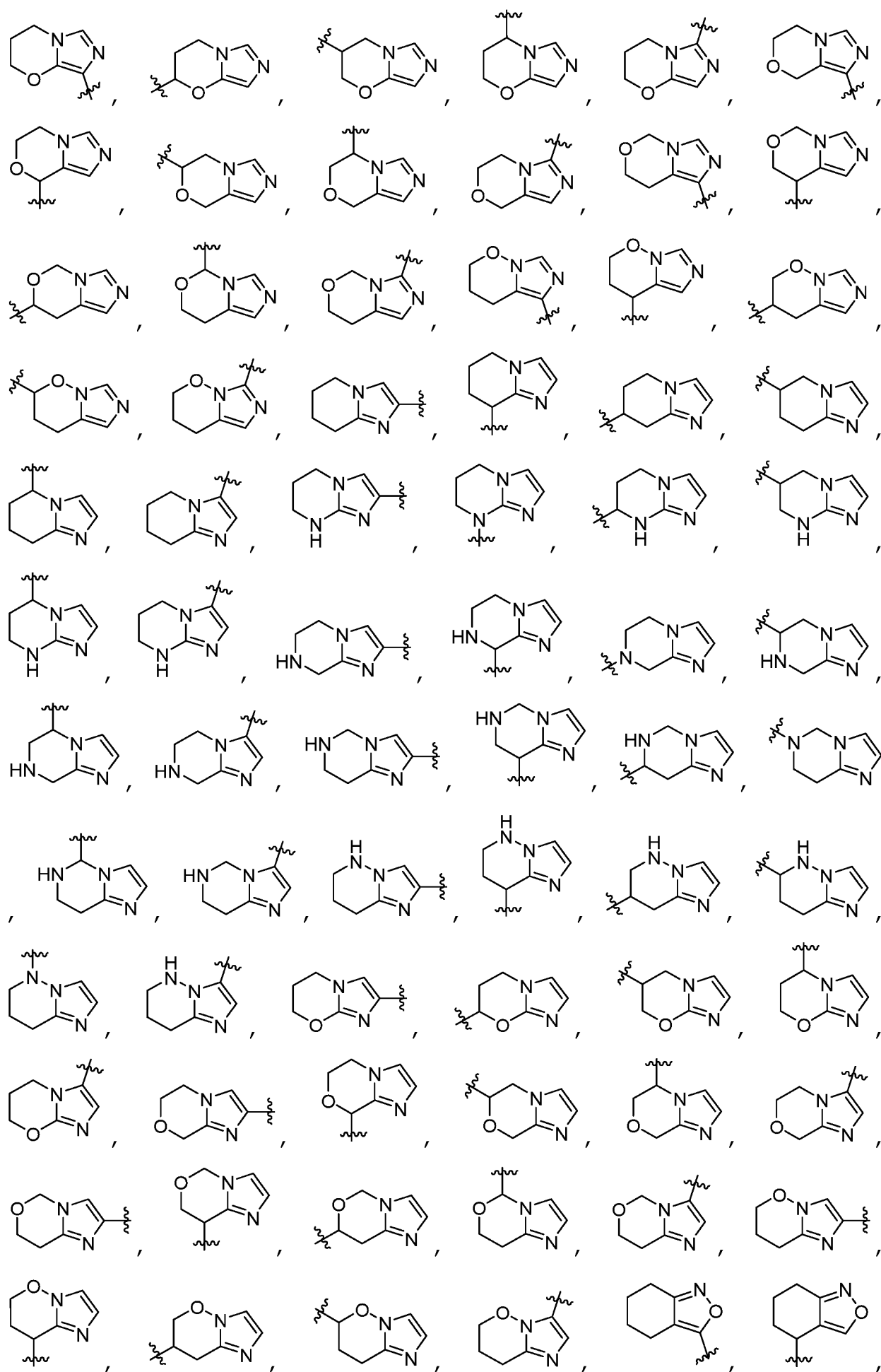
и их таутомеров, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где X^8 представляет собой NH, O или S, каждый из X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} независимо представляет собой CH или N, и по меньшей мере один из X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} представляет собой N, и кольцо A представляет собой C_5 - C_8 циклоалкил, фенил, 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

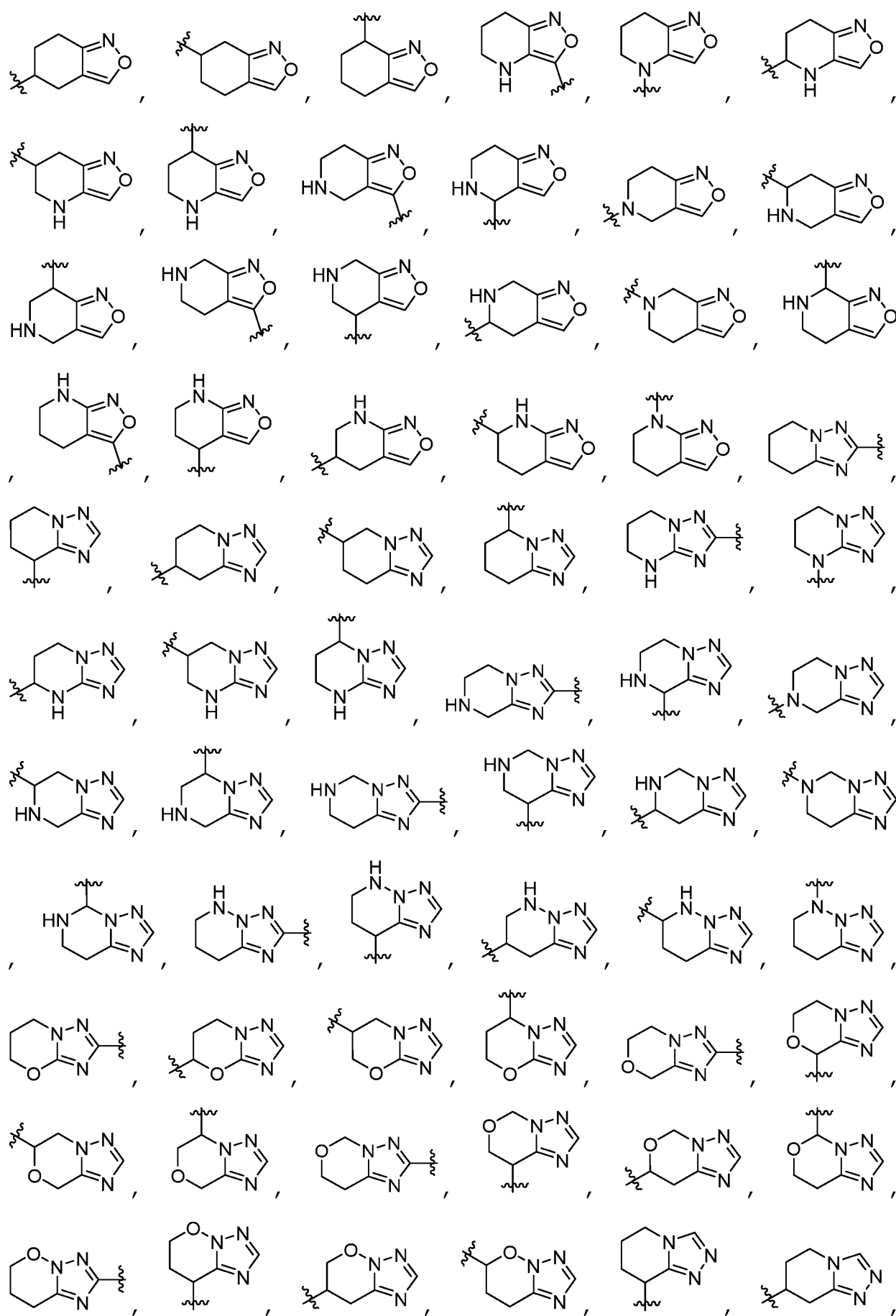


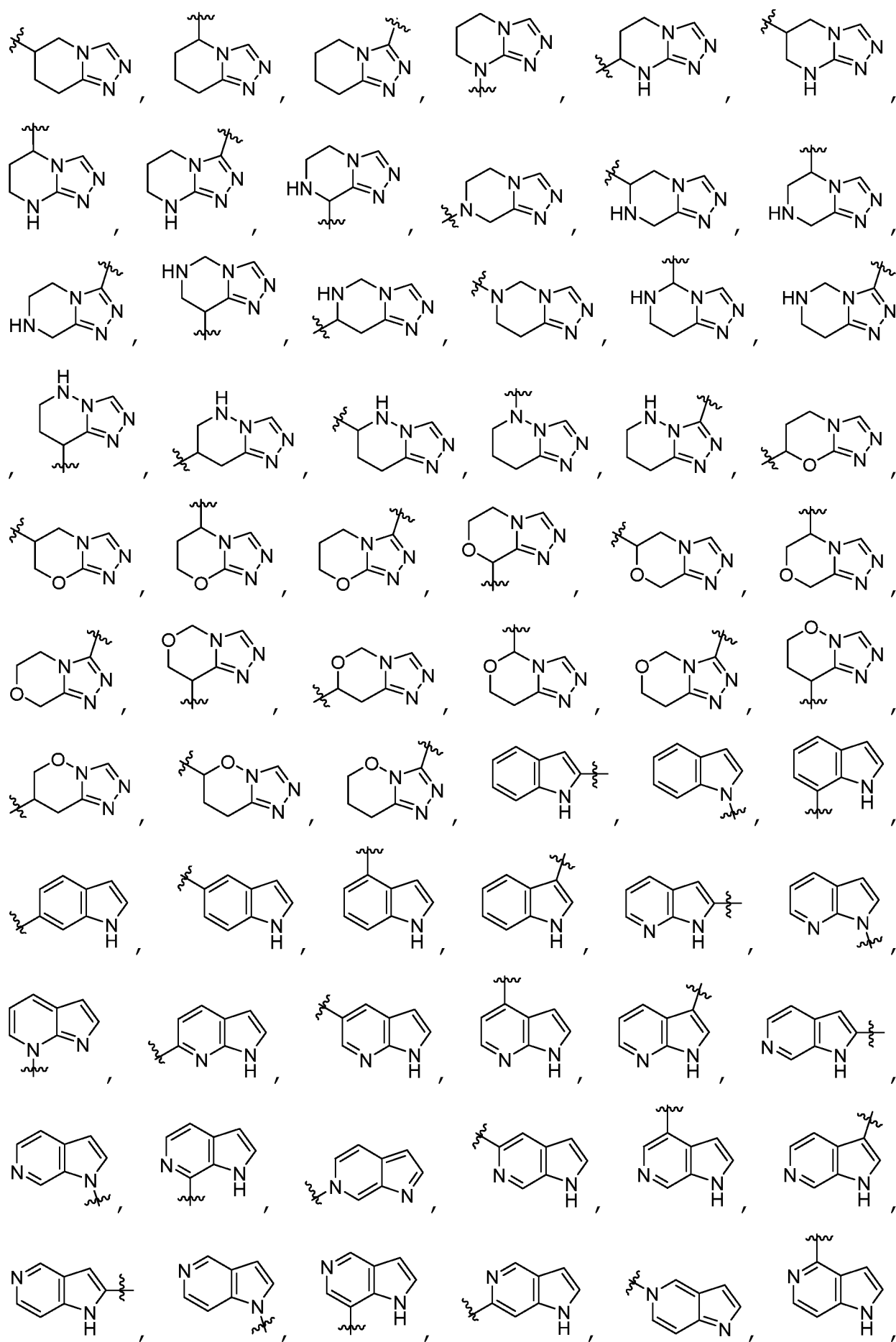


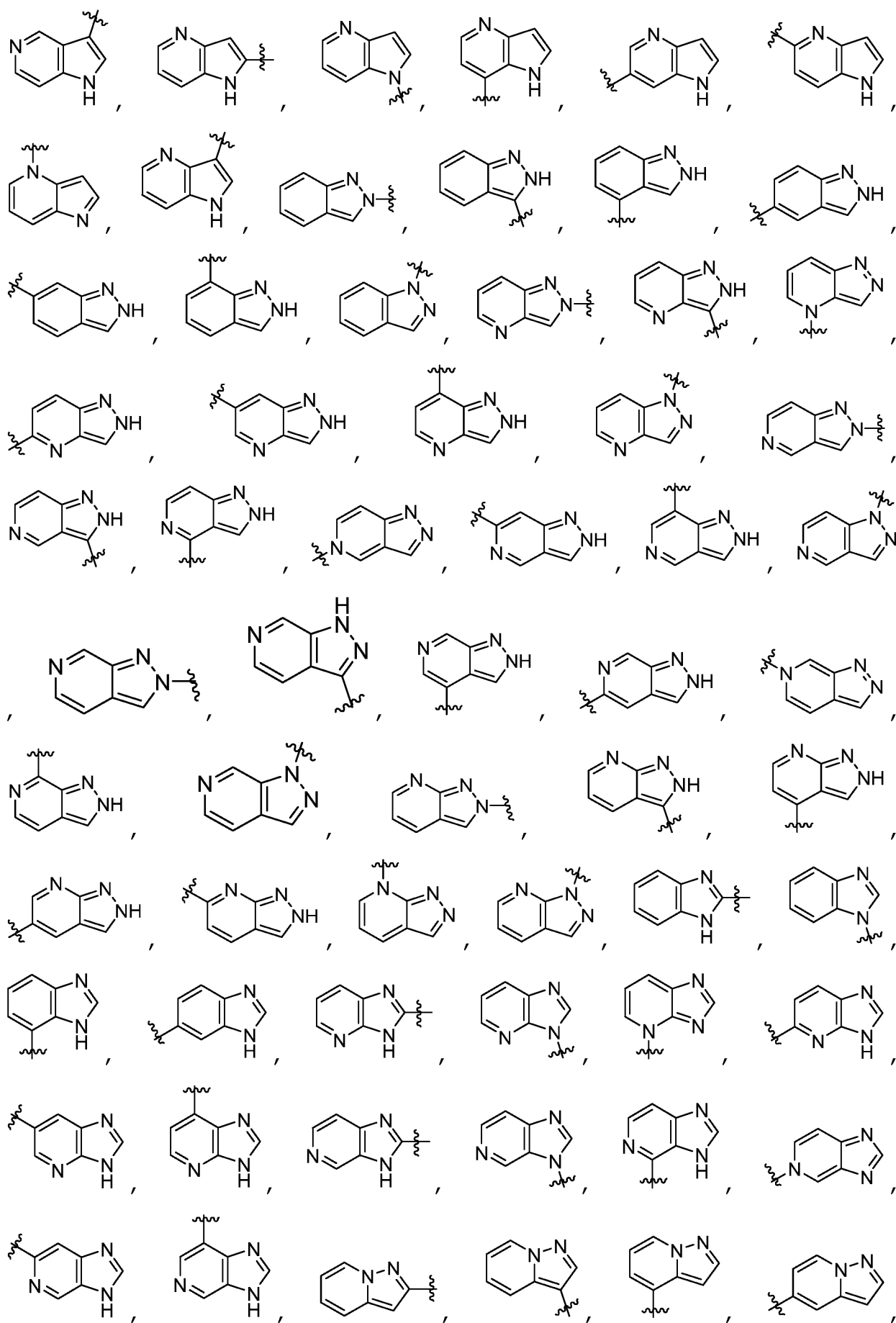


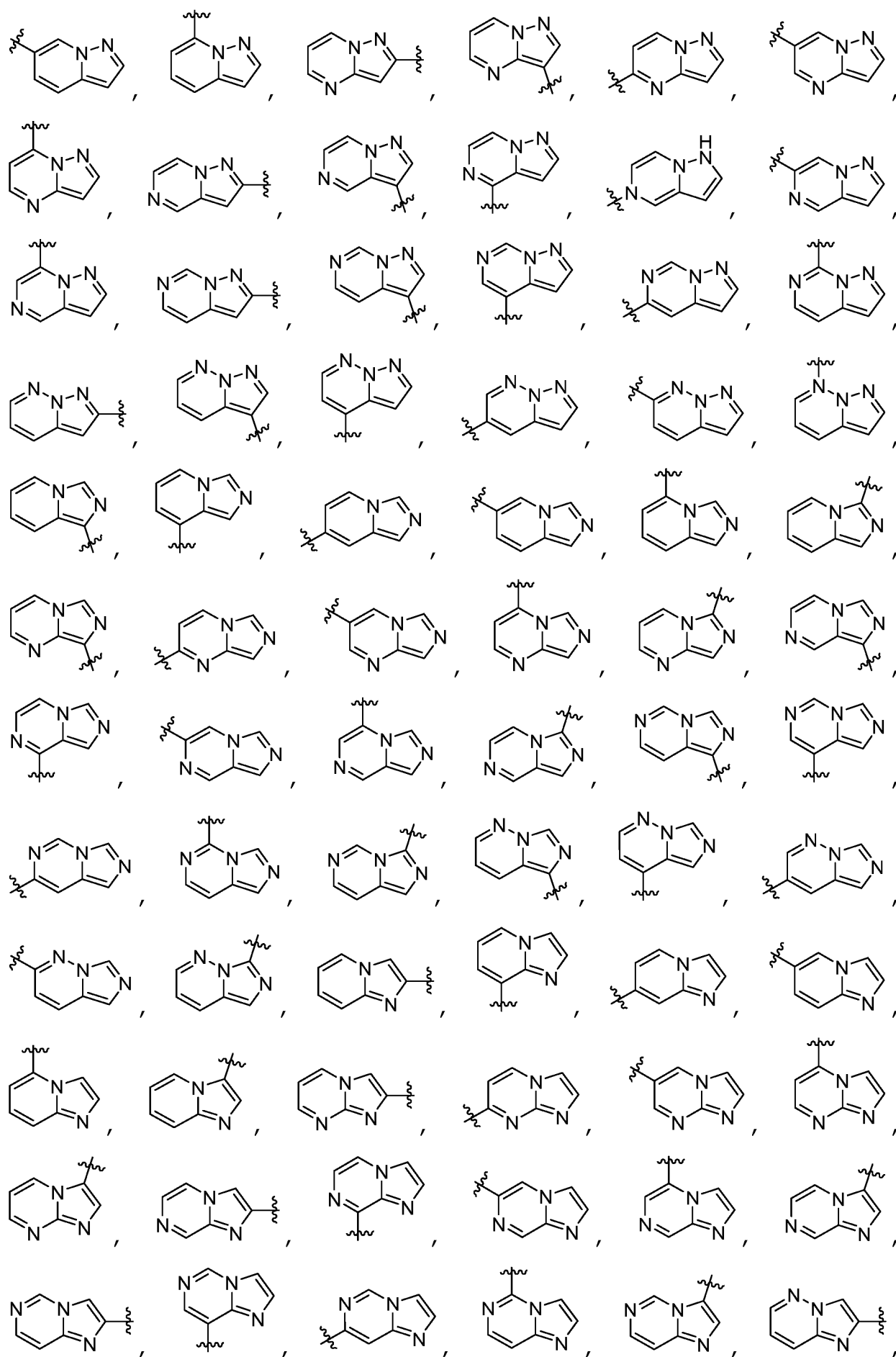


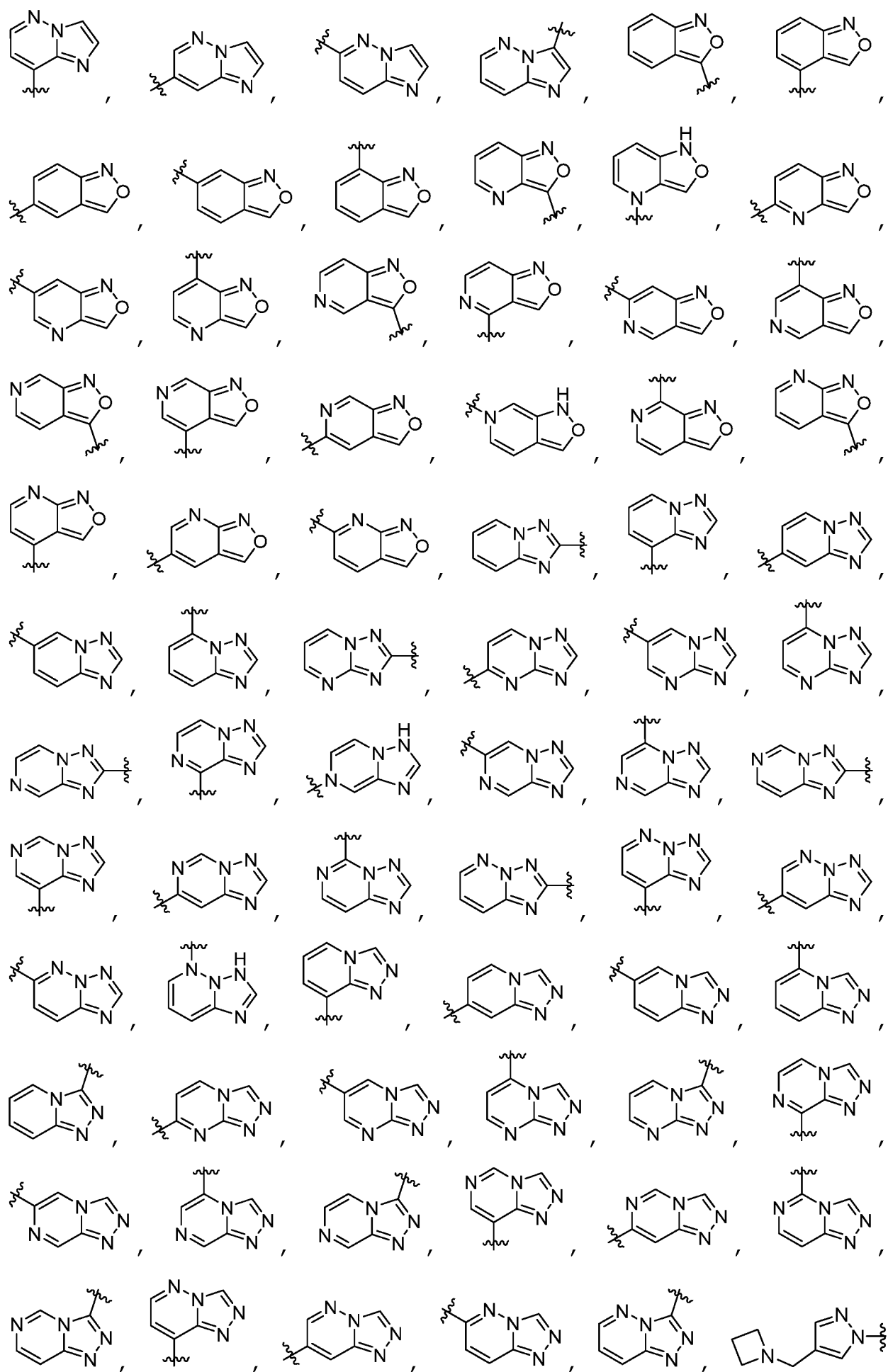


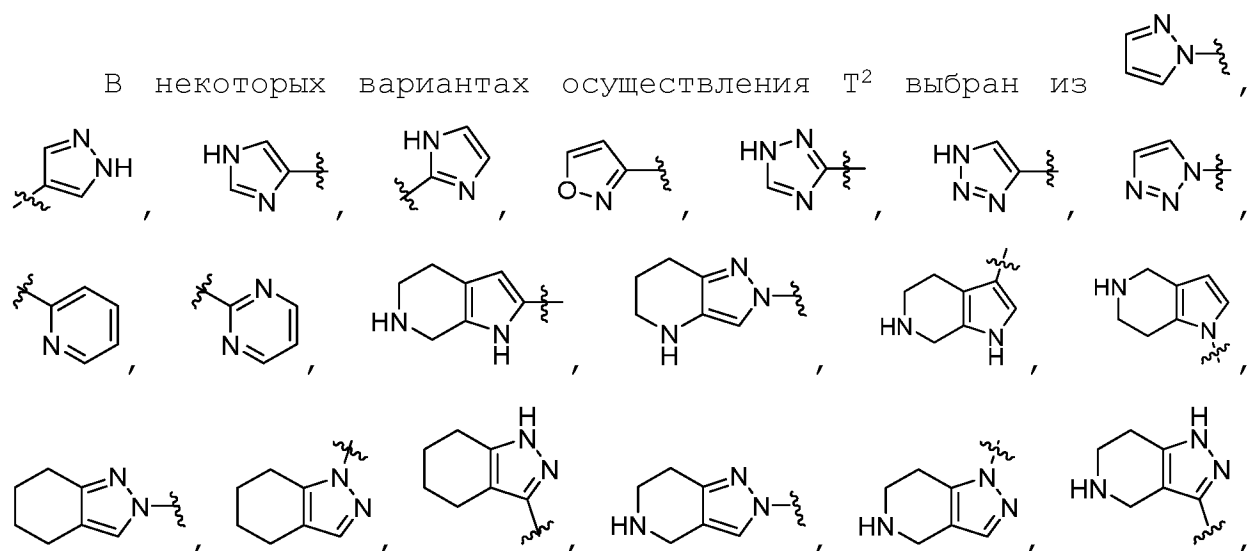
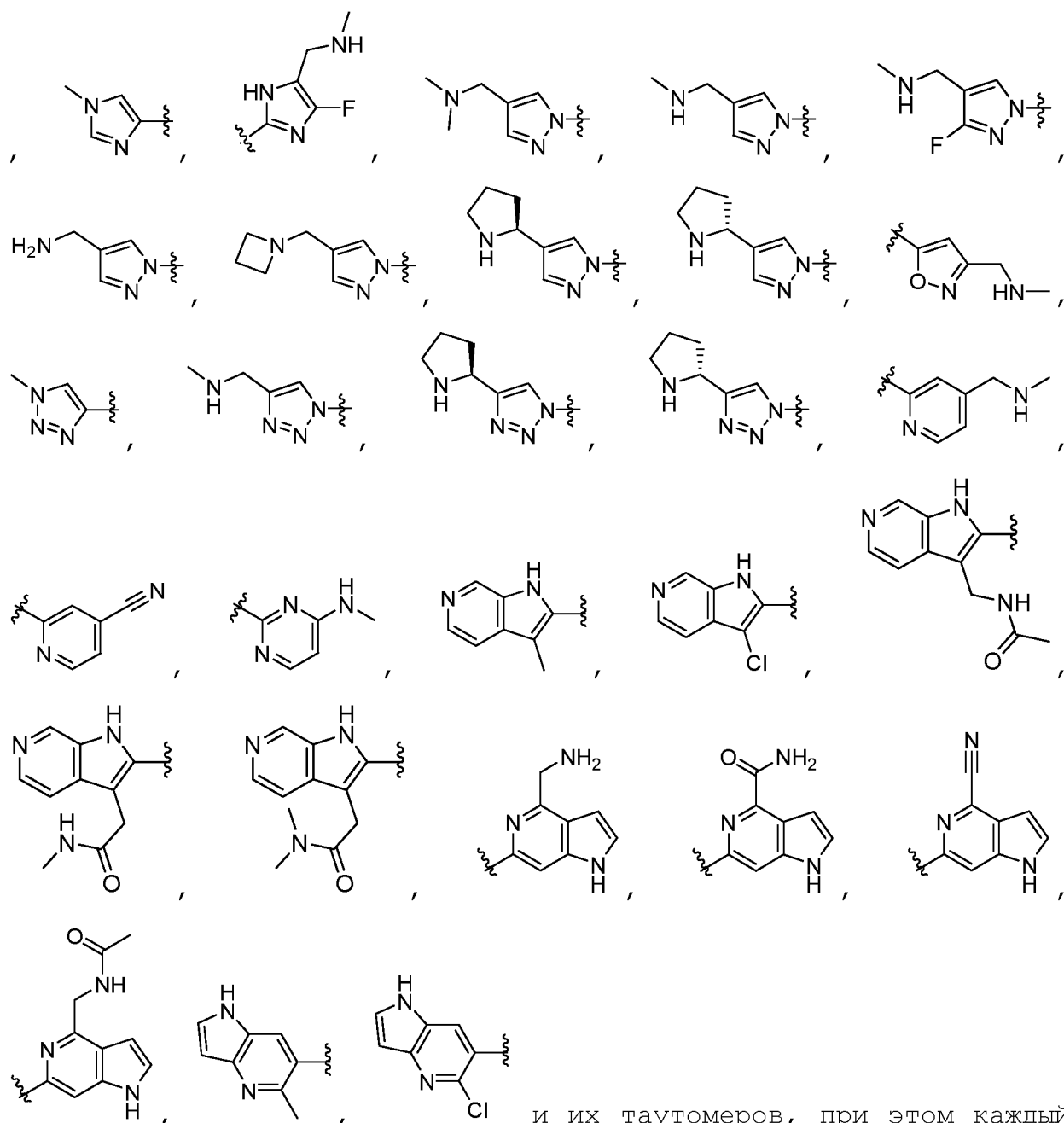


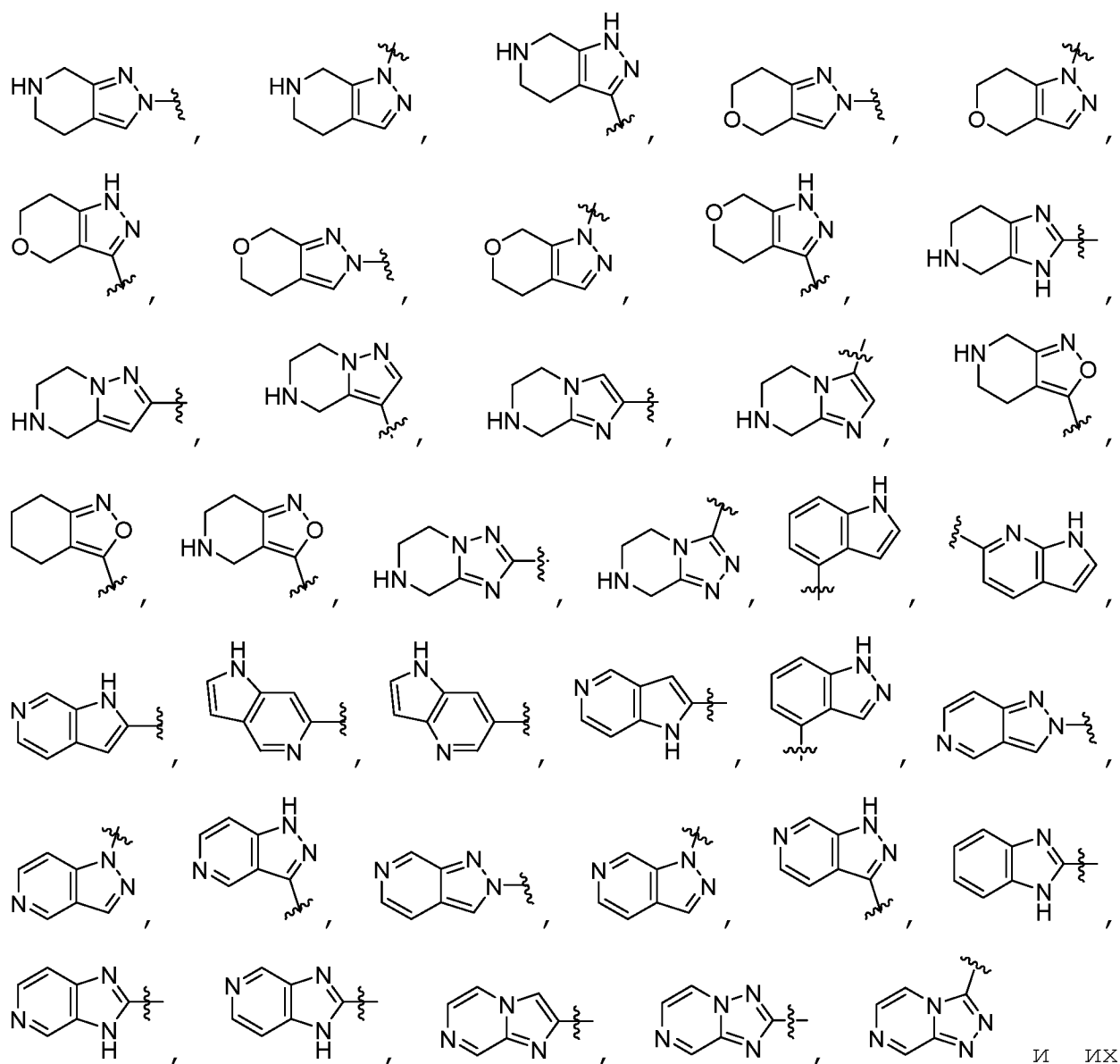












и их таутомеров, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

В некоторых вариантах осуществления каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, где C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления $-Q^3-T^3$ представляет

собой оксо.

В некоторых вариантах осуществления каждый T^3 независимо представляет собой NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$ или $NR^fC(O)R^g$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^f и R^g представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления один из R^f и R^g представляет собой H, и другой представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления один из R^f и R^g представляет собой H, и другой представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^f и R^g представляет собой C_1 - C_6 алкил, и другой представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^8 и R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^8 и R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$ или R^{S2} , где R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$.

В некоторых вариантах осуществления каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер.

В некоторых вариантах осуществления каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

Для соединения любой из формул (I0)-(IV0), (I)-(III), (I0a)-(I0l), (I0a')-(I0i'), (Ia)-(Il), (Ia')-(Ii'), (II0a)-

(II0b), (III0a)-(III0b) и (IV0a)-(IV0b) каждый из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, кольца B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$ и R^m , когда это применимо, может быть выбран из любой из групп, описанных в данном документе, и любая группа, описанная в данном документе для любого из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, кольца B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$ и R^m , может быть объединена, когда это применимо, с любой группой, описанной в данном документе для одного или нескольких из остальных из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}$, кольца B, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l$ и R^m .

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений в таблице 1, его таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединение любой из формул (I0)-(IV0) и формулы (I)-(III)), ингибируют киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 100 нМ или больше, 1 мкМ или больше, 10 мкМ или больше, 100 мкМ или больше или 1000 мкМ или больше.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединение любой из формул (I0)-(IV0) и формулы (I)-(III)), ингибируют киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 1 мМ или больше.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединение любой из формул (I0)-(IV0) и формулы (I)-(III)), ингибируют киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет 1 мкМ или больше, 2 мкМ или больше, 5 мкМ или больше или 10 мкМ или больше, где киназа представляет собой одну или несколько из следующих: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK и Src.

В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, например, любой из формул (I0)-(IV0) и формул (I)-(III).

В настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или лечения рака (например, путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2), при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, например, любой из формул (I0)-(IV0) и формул (I)-(III).

В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β -талассемию.

В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, карциному предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга или гемобластоз.

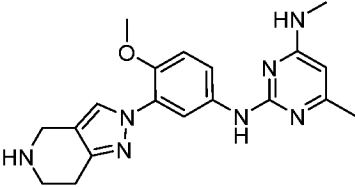
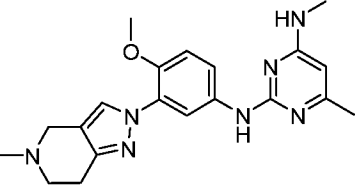
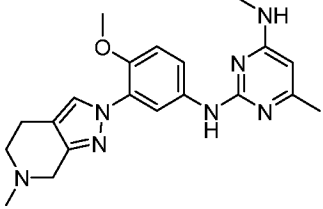
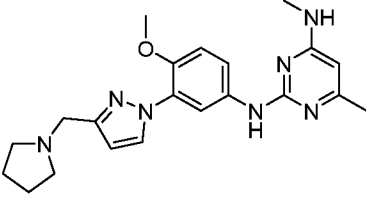
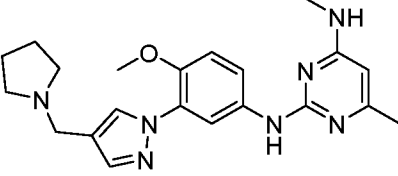
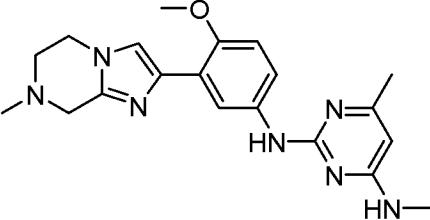
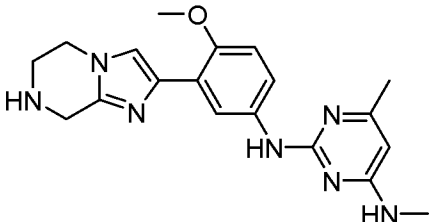
В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

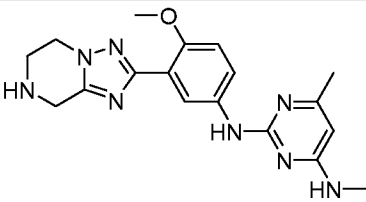
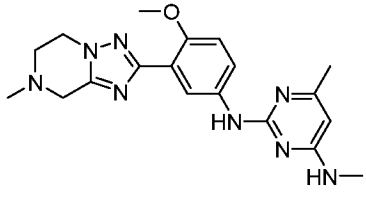
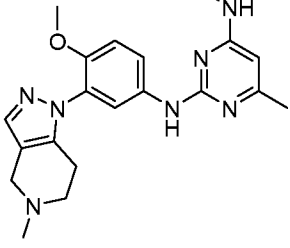
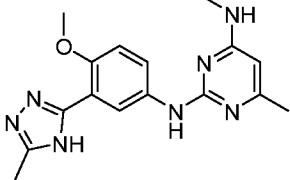
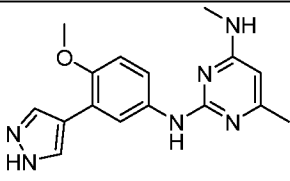
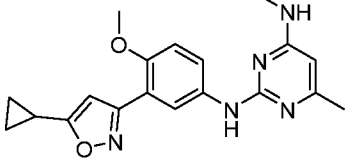
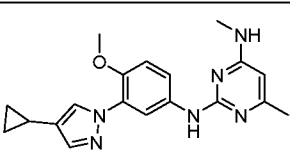
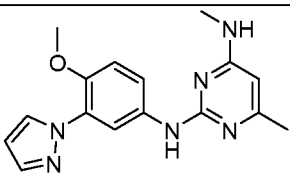
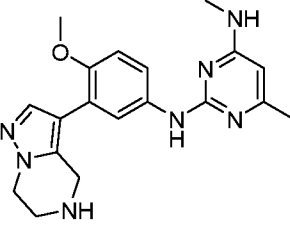
В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединение любой из формул (I0)-(IV0) и формулы (I)-(III)), представляют собой селективные ингибиторы ЕНМТ2.

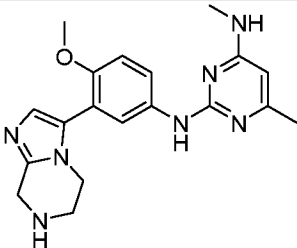
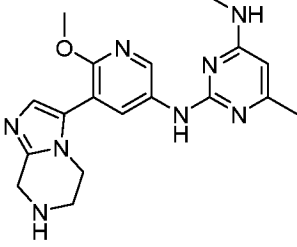
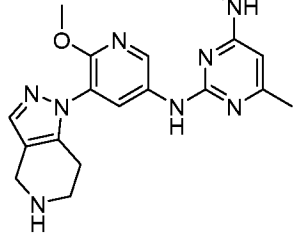
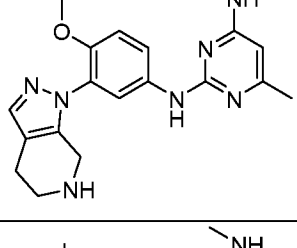
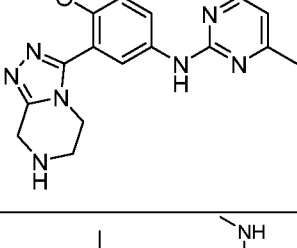
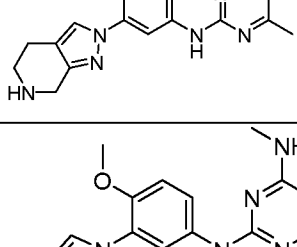
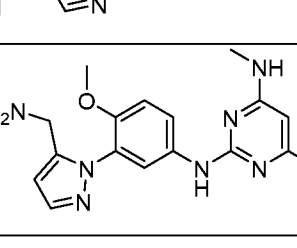
Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

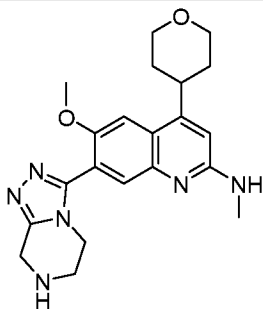
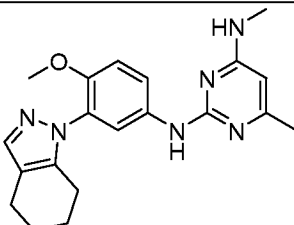
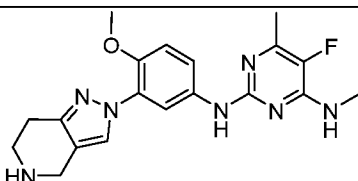
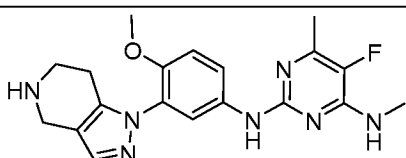
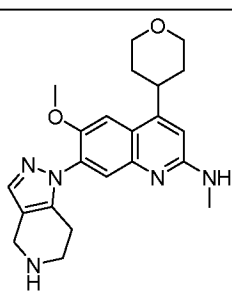
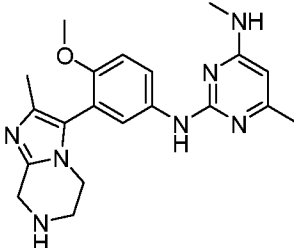
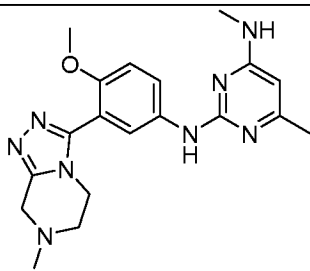
включают соединения, перечисленные в
таблице 1 или их таутомеры и соли.

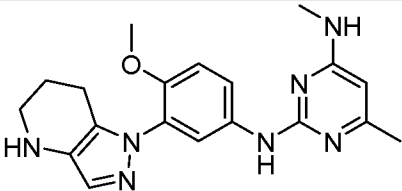
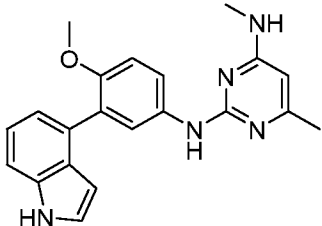
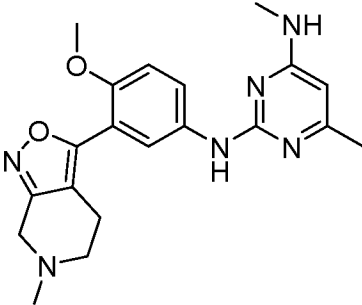
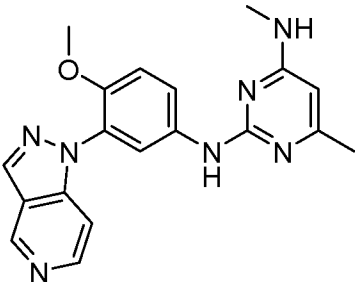
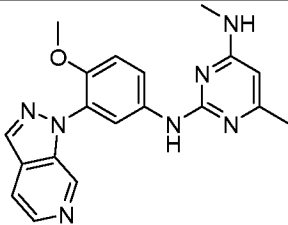
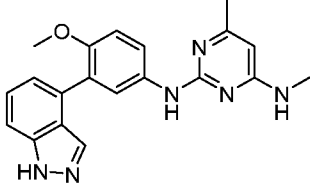
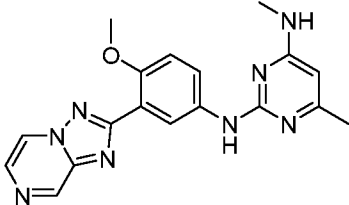
Таблица 1

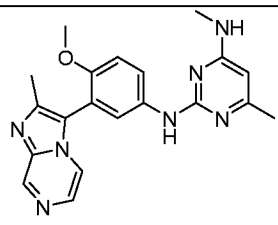
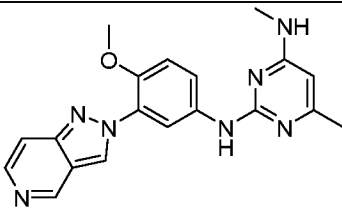
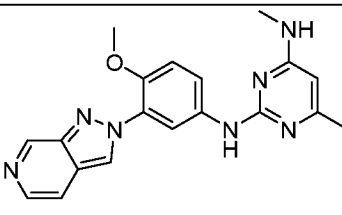
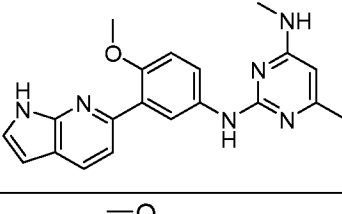
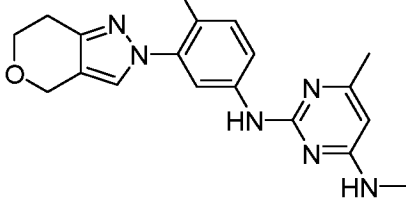
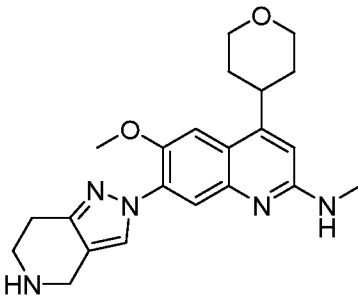
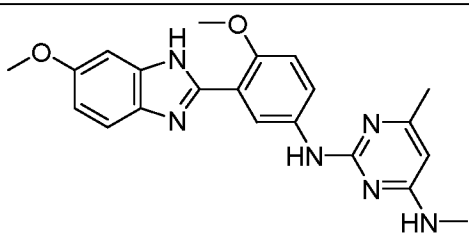
№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

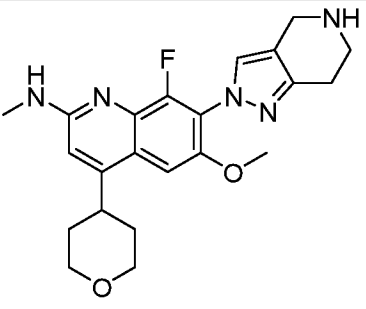
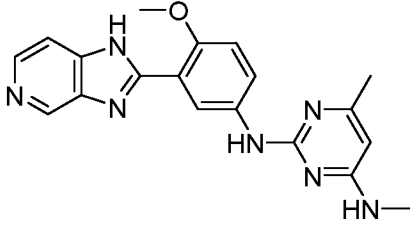
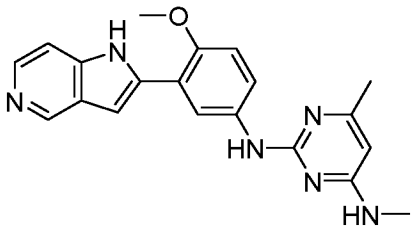
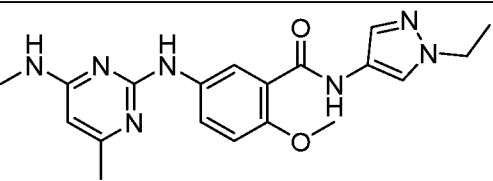
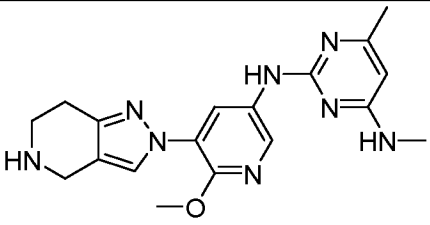
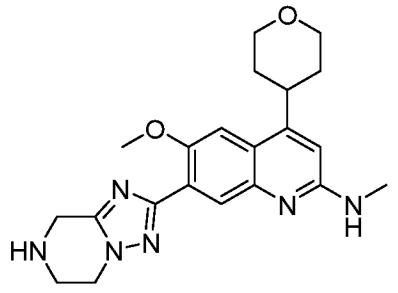
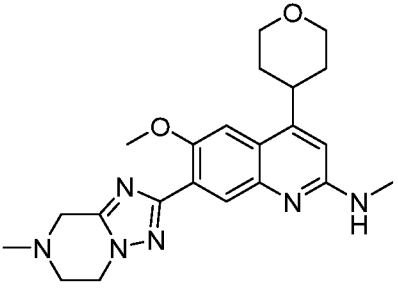
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

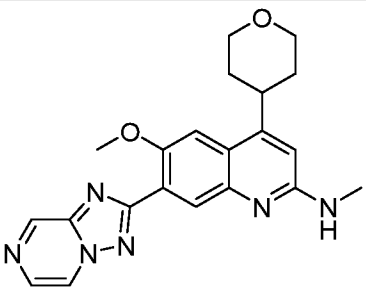
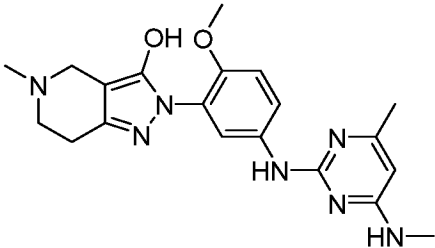
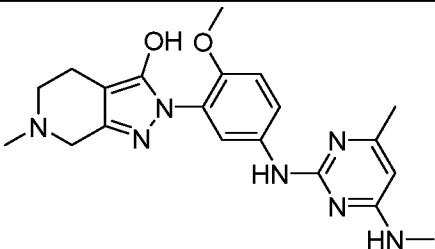
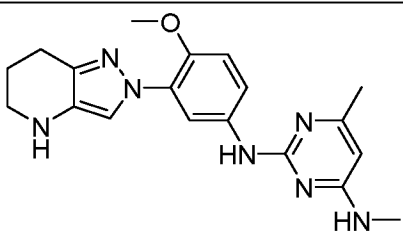
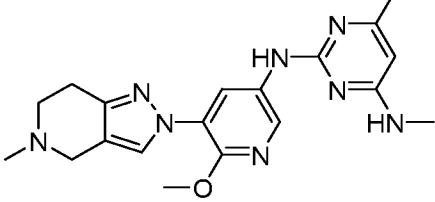
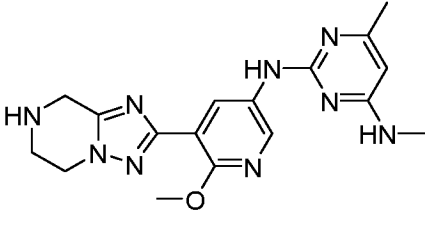
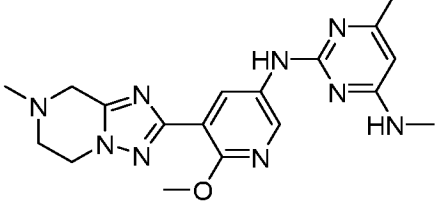
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

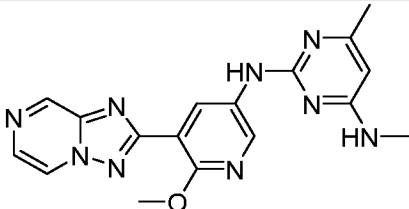
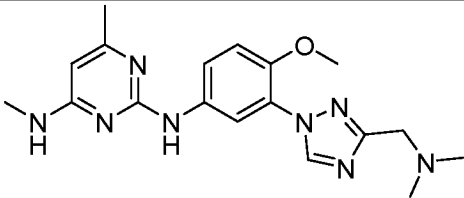
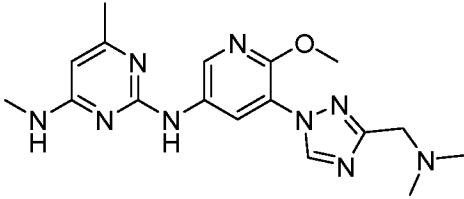
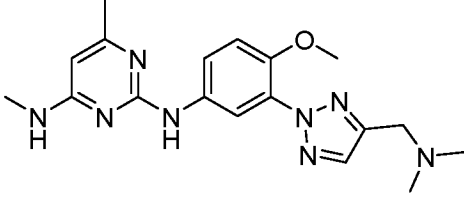
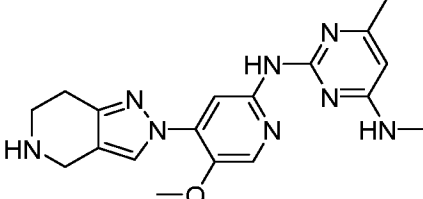
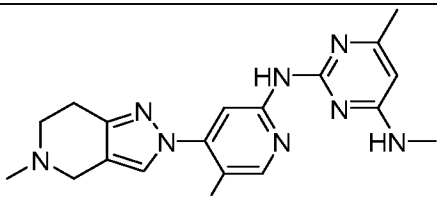
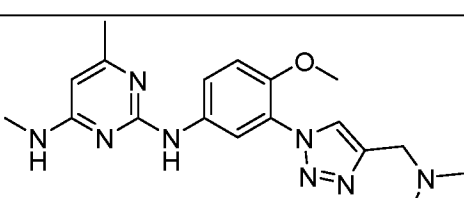
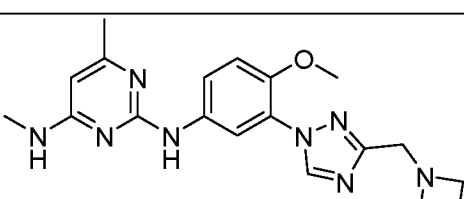
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

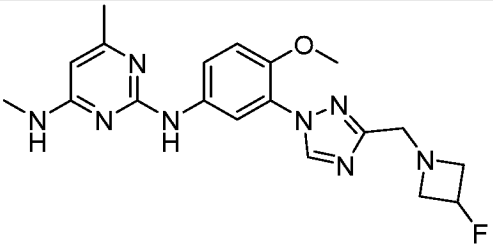
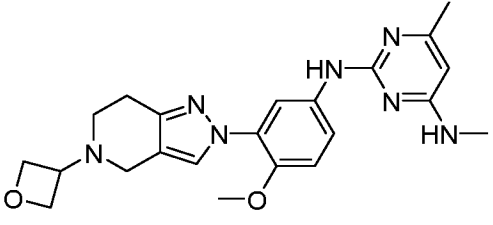
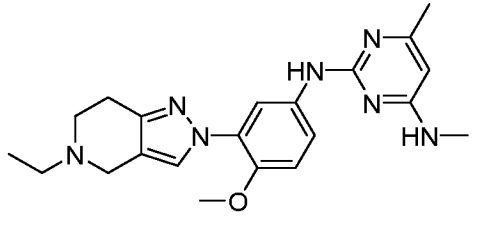
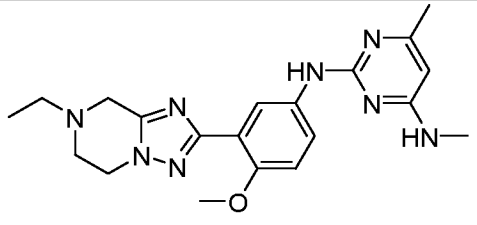
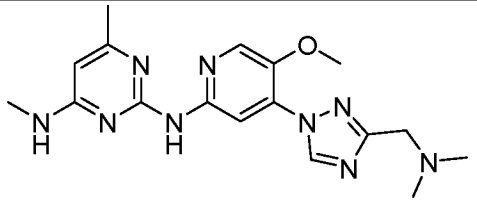
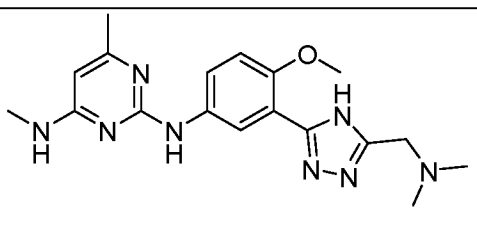
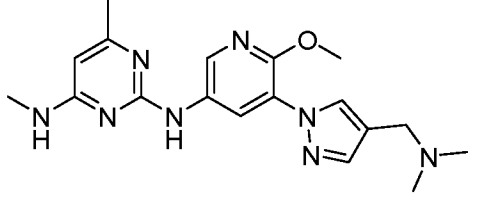
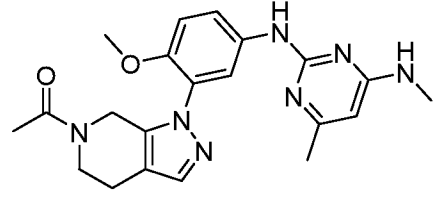
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

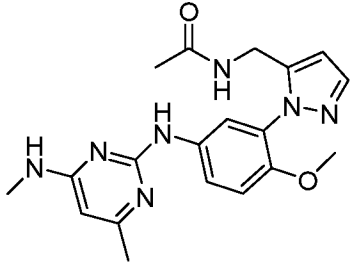
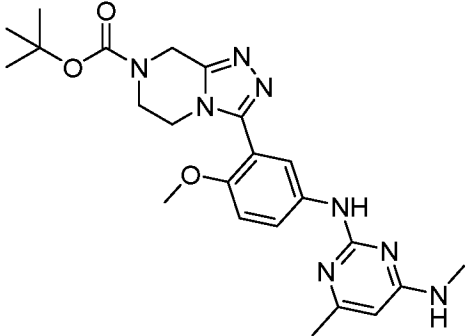
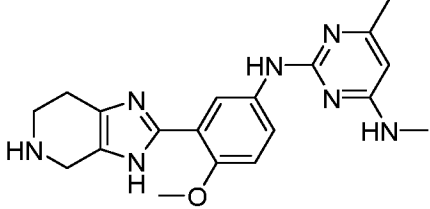
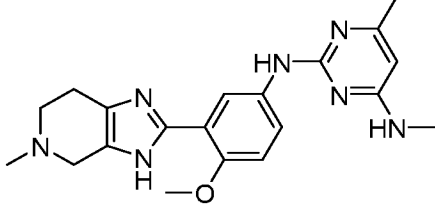
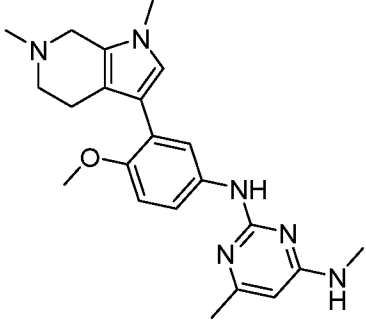
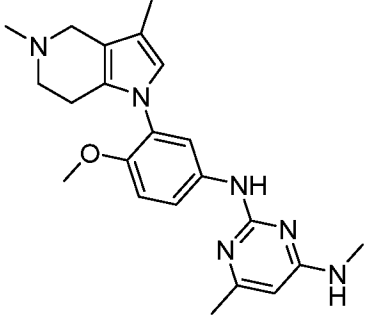
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

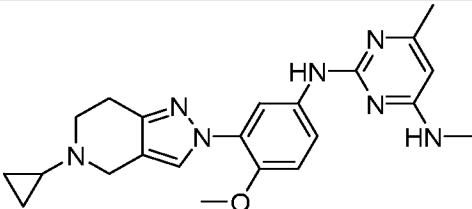
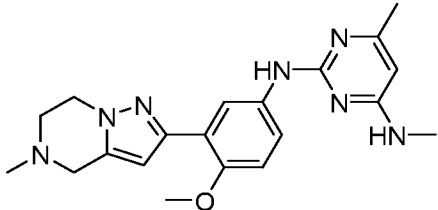
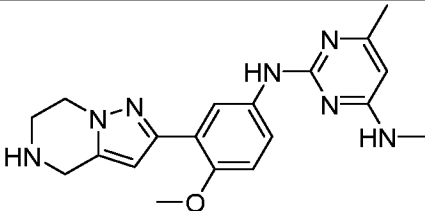
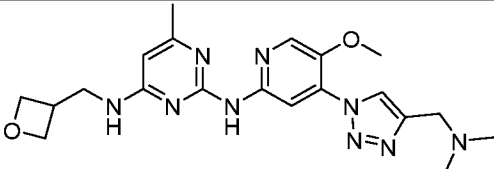
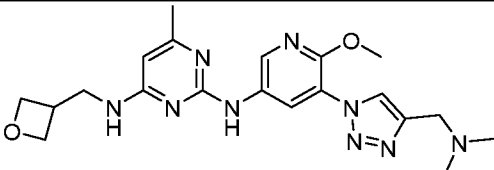
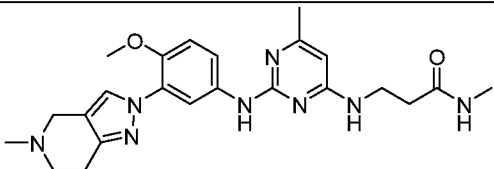
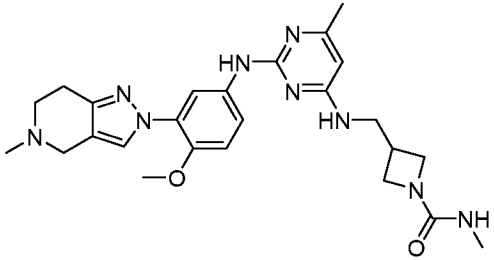
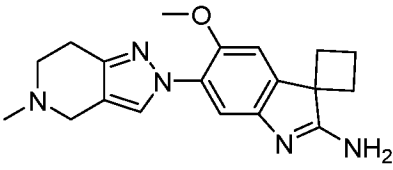
46	 <chem>CNc1cc2c(c1)c(F)c(N3C=CN4C=CCN4C3)c(OC)c2C5COCCO5</chem>
47	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(OC)cc2c3c[nH]c4ccncc34)n1</chem>
48	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(OC)cc2c3c[nH]c4ccncc34)n1</chem>
49	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc3c(c2)oc(=O)[nH]3c4ccncc4N)nc1</chem>
50	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(OC)cc2c3c[nH]c4ccncc34)n1</chem>
51	 <chem>CNc1cc(C2COCCO2)c3cc(OC)c(c4c1ncn4C5C=CN6C=CCN6C5)c3</chem>
52	 <chem>CNc1cc(C2COCCO2)c3cc(OC)c(c4c1ncn4C5C=CN6C=CCN6C5)c3</chem>

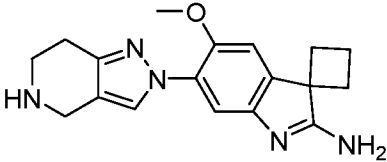
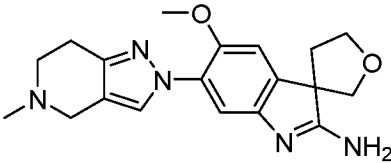
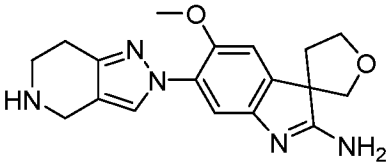
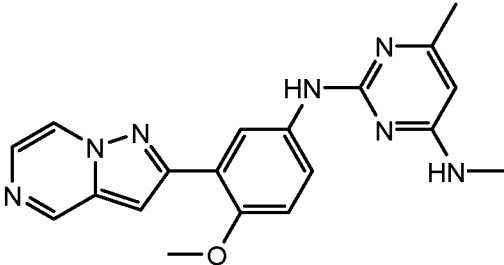
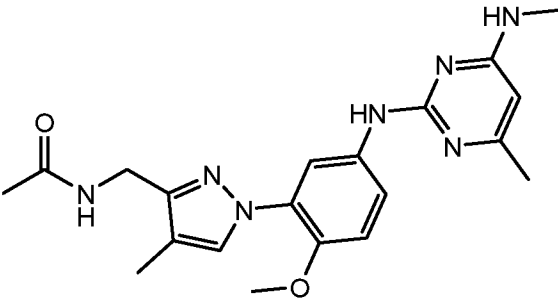
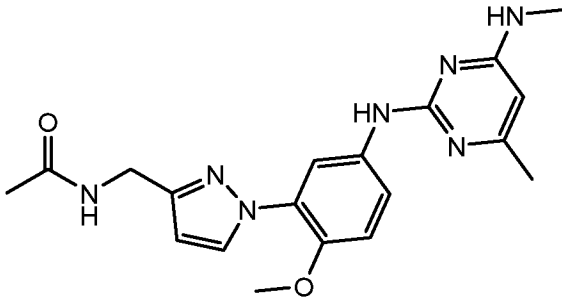
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

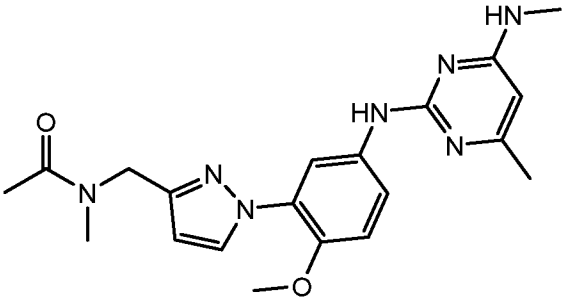
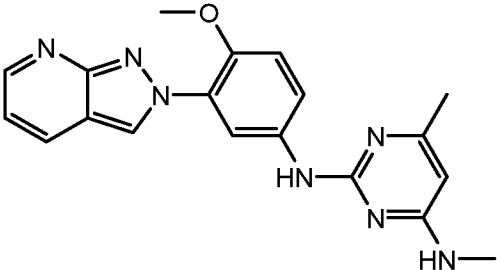
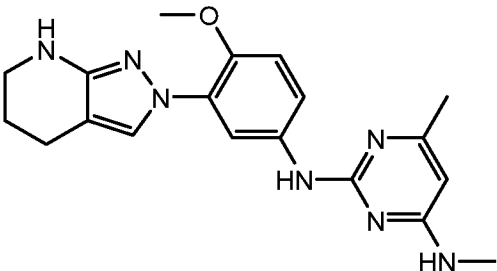
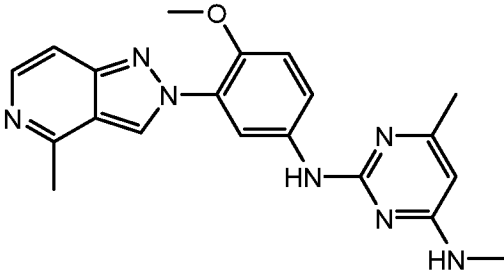
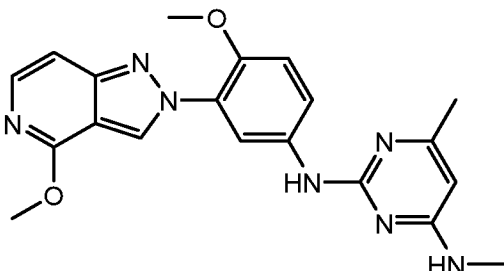
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

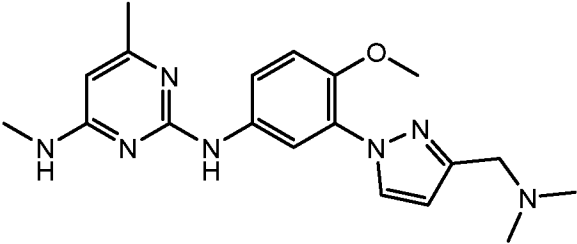
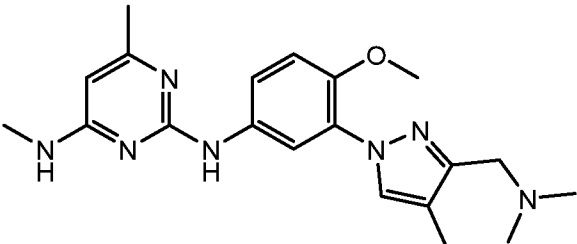
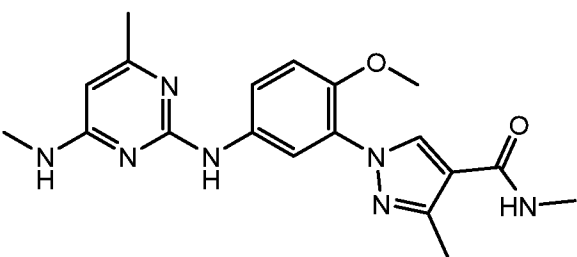
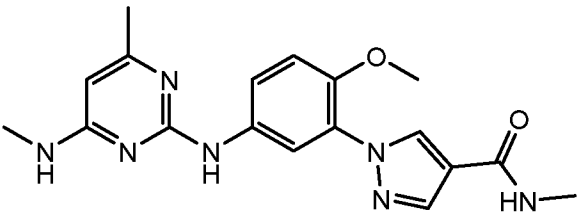
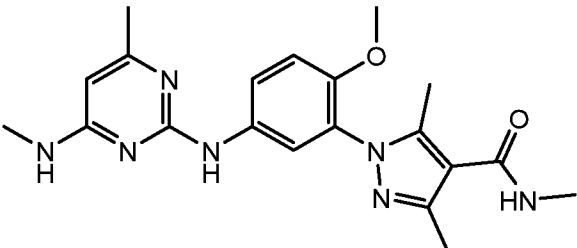
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

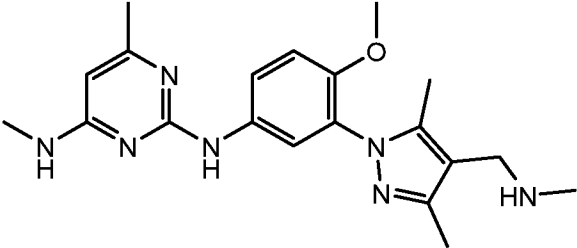
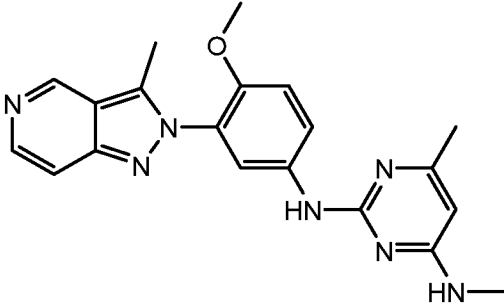
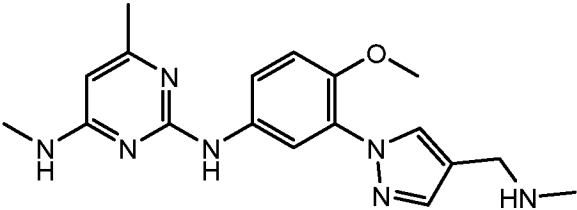
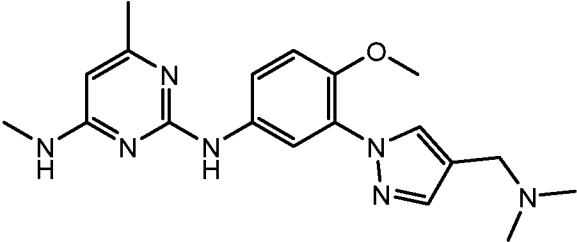
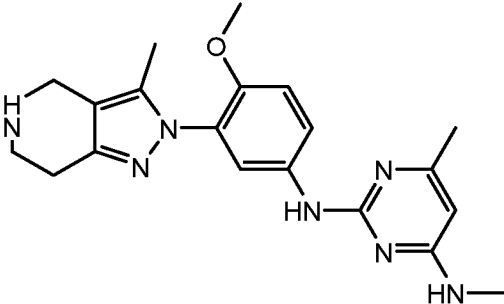
76	
77	
78	
79	
80	
81	

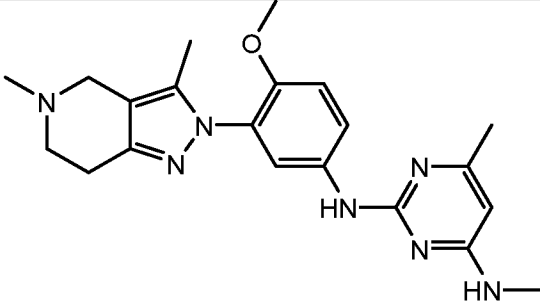
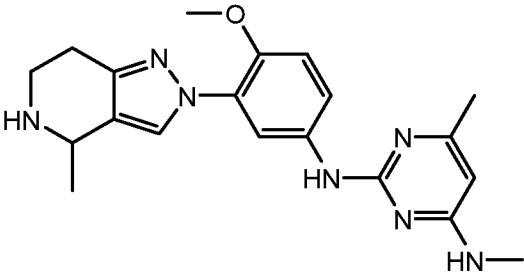
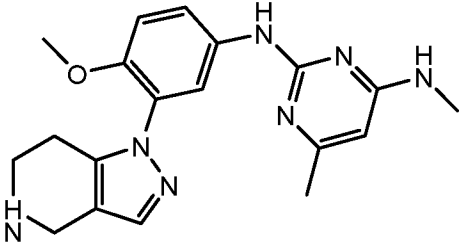
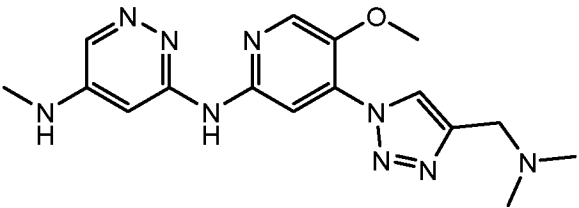
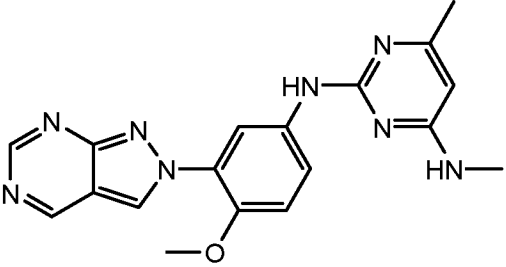
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

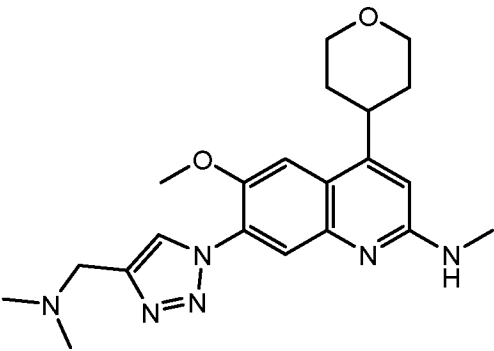
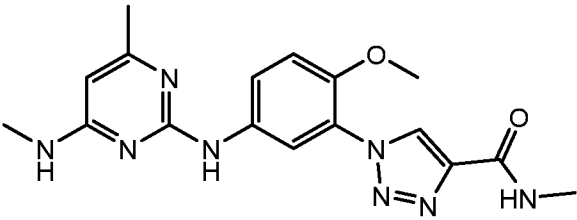
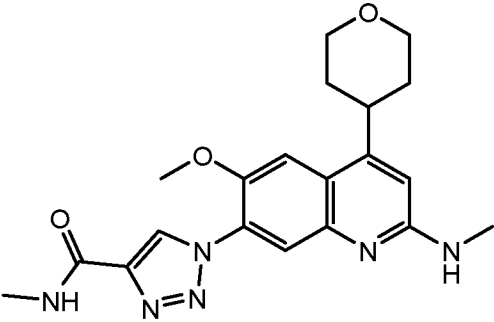
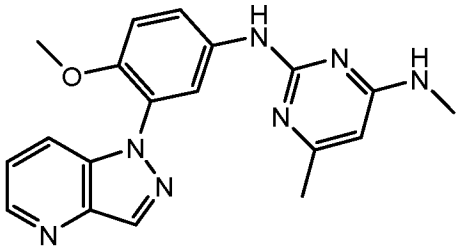
90	
91	
92	
93	
94	
95	

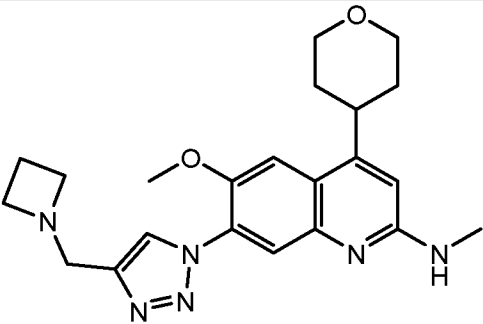
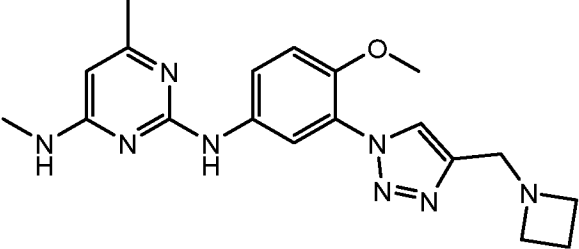
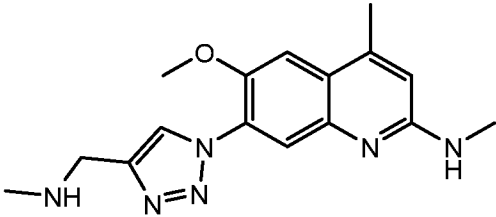
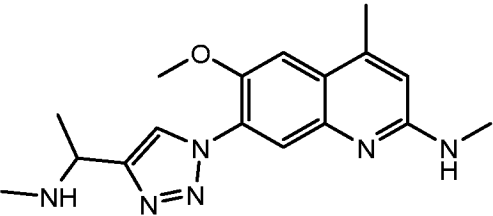
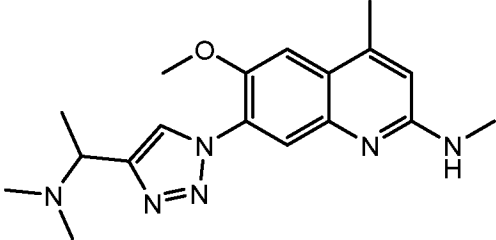
96	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(N1c2ccc(OC)cc2)N3C=NC=C3N4C=NC(=C4)N(C)C</chem>
97	 <chem>CN(C)C1=NC=NC(=N1)N2C=CC=C2N3C=NC(=C3)N(C)C</chem>
98	 <chem>CN(C)C1=NC=NC(=N1)N2C=CC=C2N3C=NC(=C3)N(C)C</chem>
99	 <chem>CN(C)C1=NC=NC(=N1)N2C=CC=C2N3C=NC(=C3)N(C)C</chem>
100	 <chem>CN(C)C1=NC=NC(=N1)N2C=CC=C2N3C=NC(=C3)N(C)C</chem>

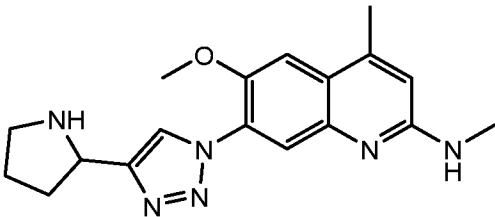
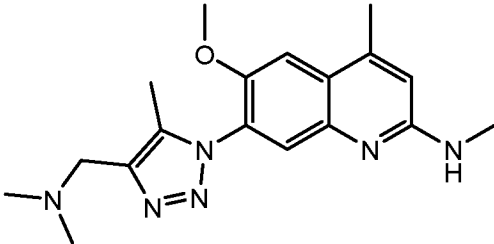
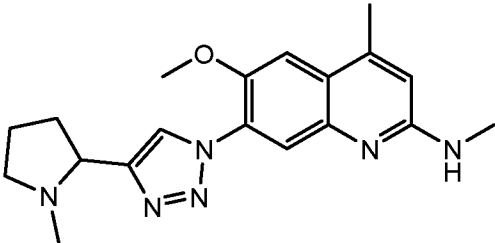
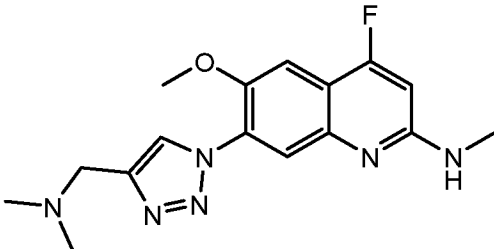
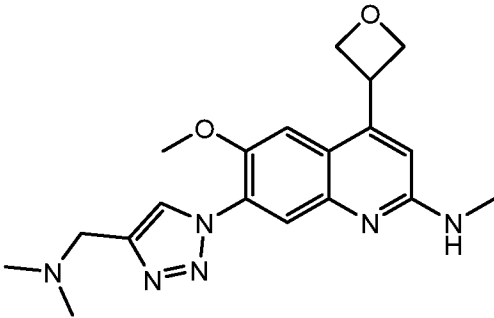
101	 <chem>CN(C)Cc1cnc(Nc2ccc(OC)cc2N3C=CN=C3)c1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
102	 <chem>CN(C)CC1(C)C=CN=C1Nc2ccc(OC)cc2N3C=CN=C3c4nc(C)c(NC)nc4</chem>
103	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(C)nc(Nc2ccc(OC)cc2N3C=CN=C3)c1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
104	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(Nc2ccc(OC)cc2N3C=CN=C3)nn1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
105	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(C)nn(Nc2ccc(OC)cc2N3C=CN=C3)c1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>

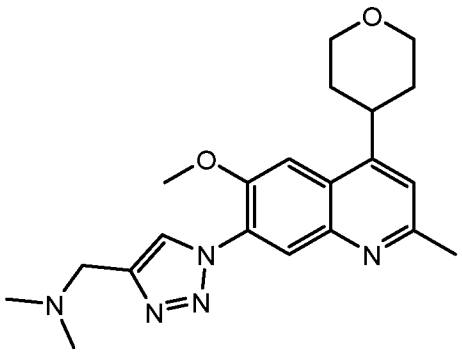
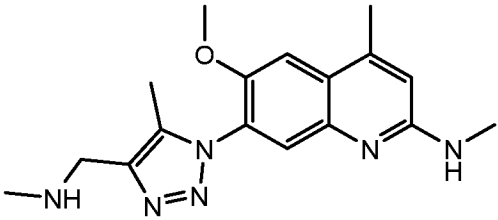
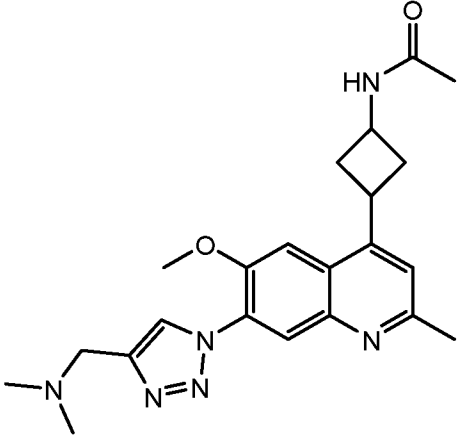
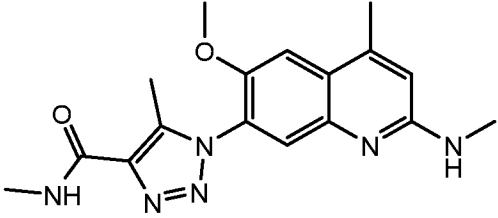
106	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC2=CC(OC)=CC2N1c1cc(C)c[nH]1)N3C=NC=C(C)N3</chem>
107	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC2=CC(OC)=CC2N1c1cc(C)c[nH]1)c2ccncc2</chem>
108	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC2=CC(OC)=CC2N1c1cc(C)c[nH]1)N3C=CC=C(N3)C</chem>
109	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC2=CC(OC)=CC2N1c1cc(C)c[nH]1)N3C=CC=C(N3)C</chem>
110	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC2=CC(OC)=CC2N1c1cc(C)c[nH]1)c2ccncc2</chem>

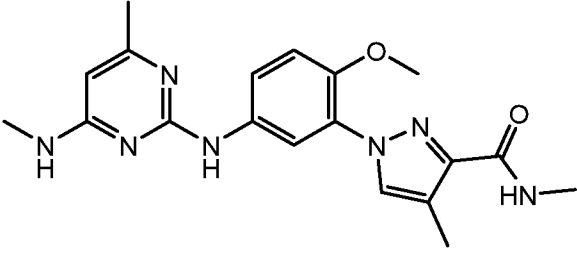
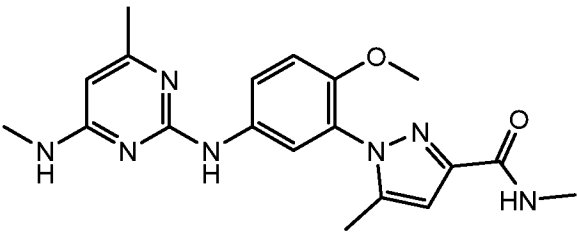
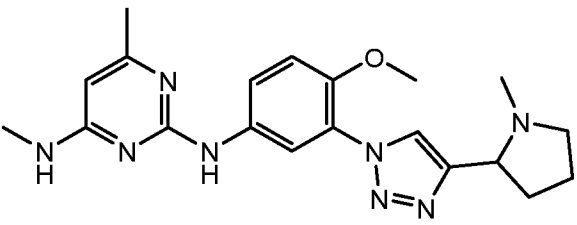
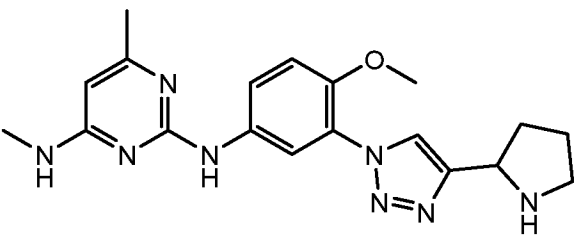
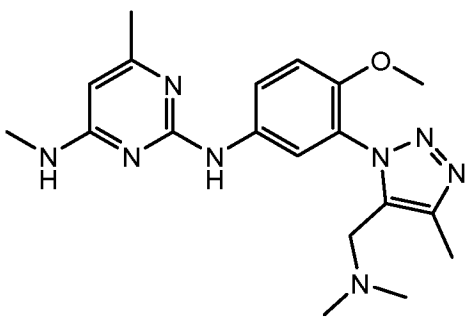
111	
112	
113	
114	
115	

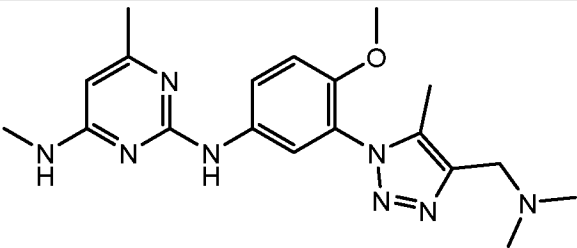
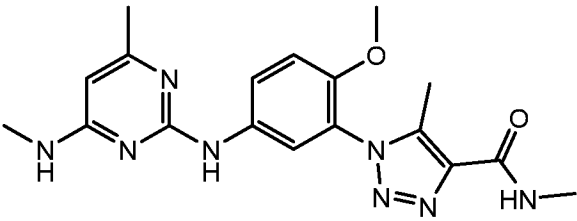
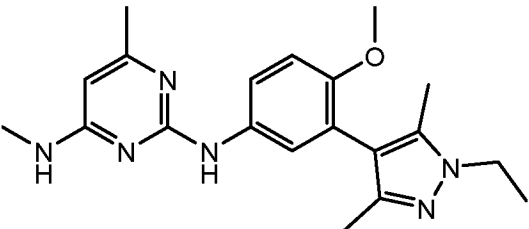
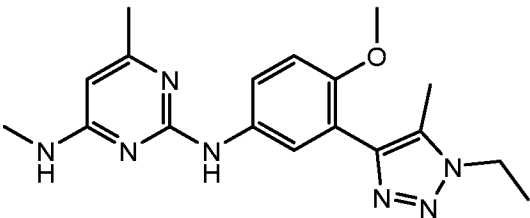
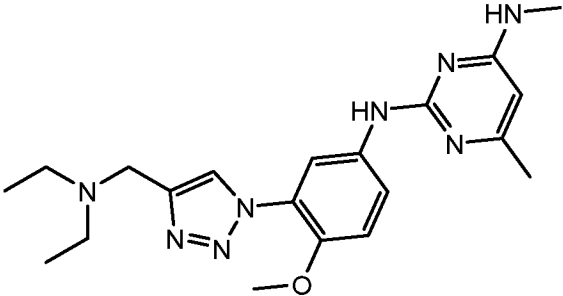
116	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)c3cc(OC)c(cc32)C4=CN=CN(C4)CCN(C)C</chem>
117	 <chem>CN(C)C1=CN=C(NC2=CC(OC)=CC2N3C=CN(C3)C(=O)NC)N=C1C</chem>
118	 <chem>CN(C)c1cc2c(c1)c3cc(OC)c(cc32)C4=CN=CN(C4)C(=O)NC</chem>
119	 <chem>CN(C)C1=CN=C(NC2=CC(OC)=CC2N3C=CN(C3)C(=O)NC)N=C1C</chem>

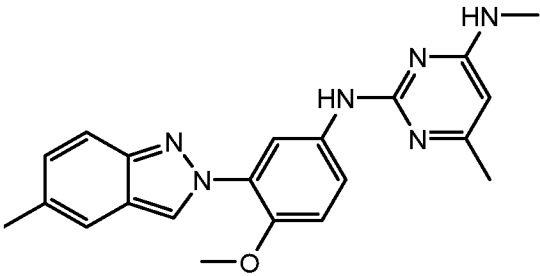
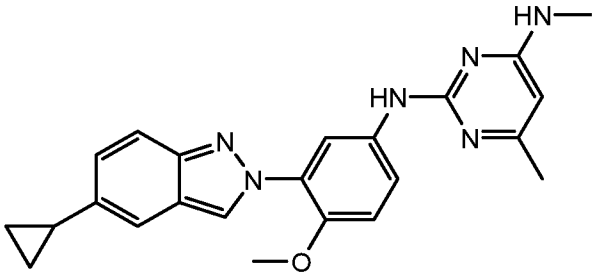
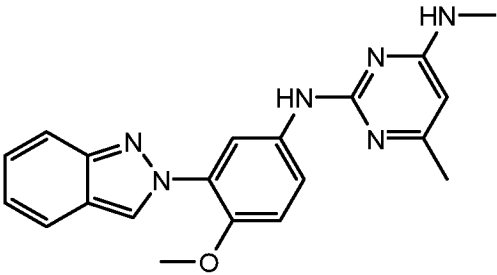
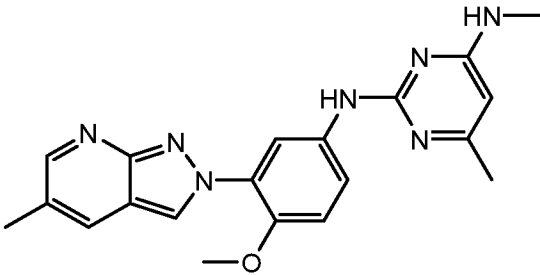
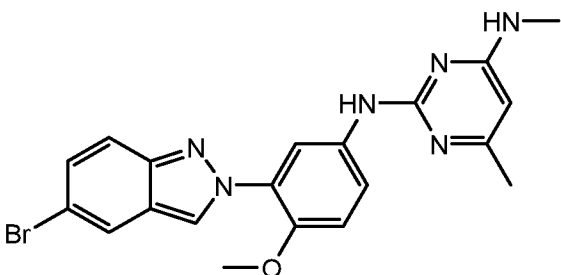
120	
121	
122	
123	
124	

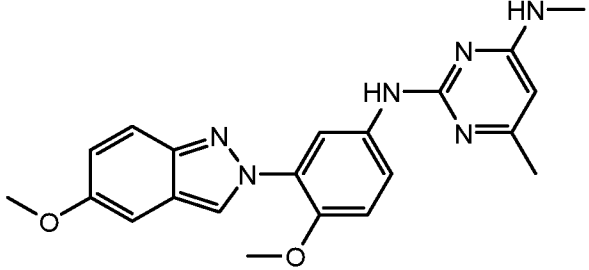
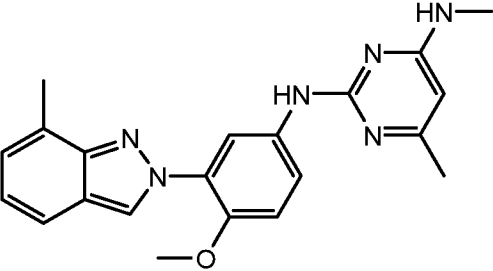
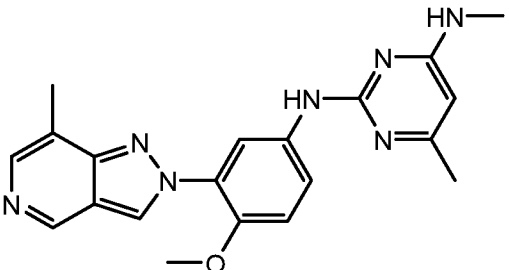
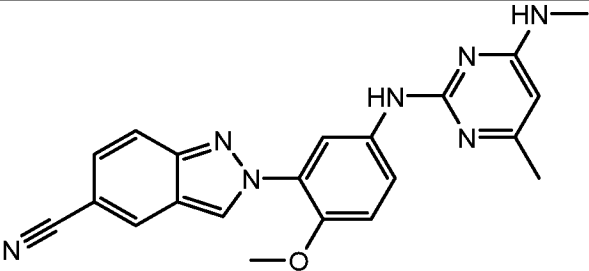
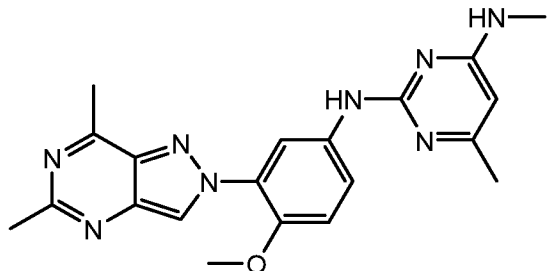
125	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)cc(c2n1)-n1nn(C2CCCN2)c1</chem>
126	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)cc(c2n1)-n1nn(CCN(C)C)c1</chem>
127	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)cc(c2n1)-n1nn(C2CCN(C)C2)c1</chem>
128	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)c(F)cc2n1)-n1nn(CCN(C)C)c1</chem>
129	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)c(C3CCOC3)cc2n1)-n1nn(CCN(C)C)c1</chem>

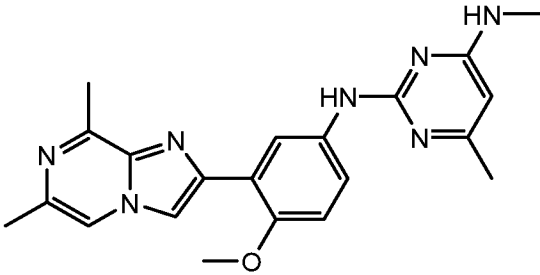
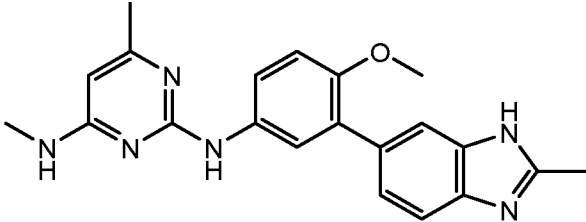
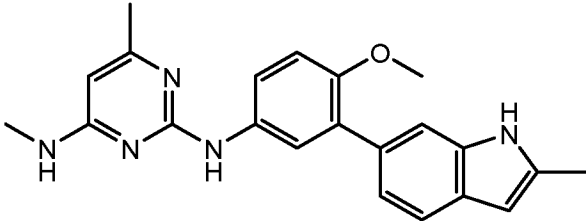
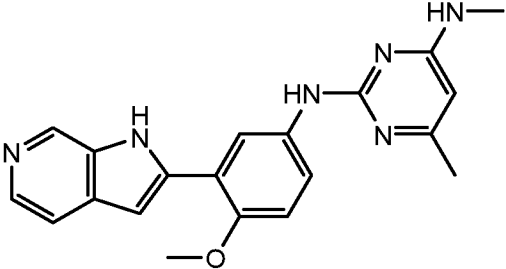
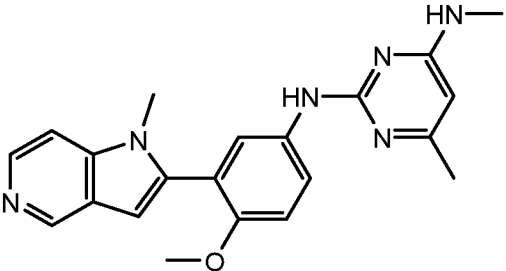
130	 <chem>CN1C=CN2C(=CN1)CCN(C)C2c3cc(OC)c(cc3n4c5ccccc5o4)C6CCCCO6</chem>
131	 <chem>CN1C=CN2C(=CN1)CCN(C)C2c3cc(OC)c(cc3n4c5ccccc5o4)C6=C(C)N(C)C=C6</chem>
132	 <chem>CC(=O)NC1CC(C1)c2cc3c(cc2n4c5ccccc5o4)C(=CN3)CCN(C)C4</chem>
133	 <chem>CN1C=CN2C(=CN1)CCN(C)C2c3cc(OC)c(cc3n4c5ccccc5o4)C6=C(C)N(C)C=C6</chem>

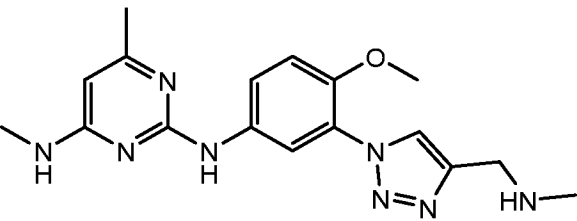
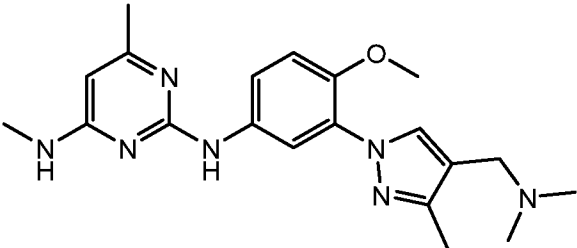
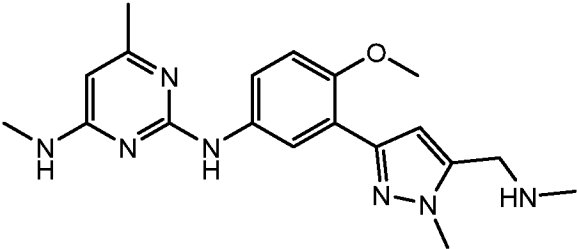
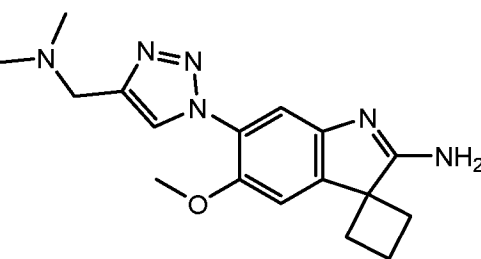
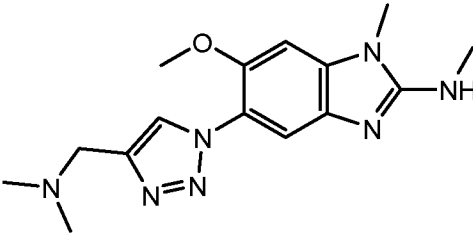
134	 <chem>CN(C)c1nc(C)nc(Nc2ccc(OC)c(N3C=CC(C)=C3C(=O)NC)cc2)n1</chem>
135	 <chem>CN(C)c1nc(C)nc(Nc2ccc(OC)c(N3C=CC(C)=CN3C(=O)NC)cc2)n1</chem>
136	 <chem>CN(C)c1nc(C)nc(Nc2ccc(OC)c(N3C=CC(C3)C4CCCN4C)cc2)n1</chem>
137	 <chem>CN(C)c1nc(C)nc(Nc2ccc(OC)c(N3C=CC(C3)C4CCCN4)cc2)n1</chem>
138	 <chem>CN(C)c1nc(C)nc(Nc2ccc(OC)c(N3C=CC(C3)C4=CN(C)C=N4)cc2)n1</chem>

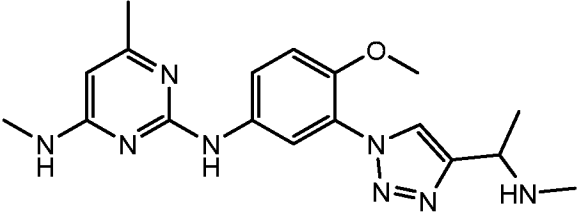
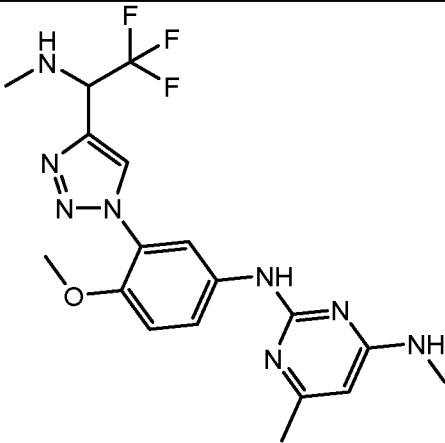
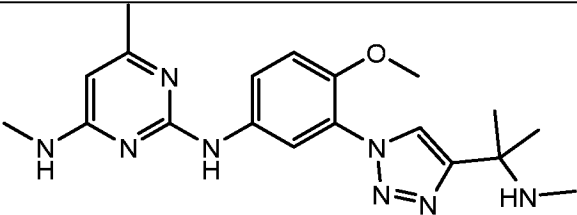
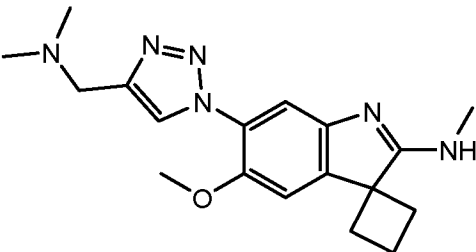
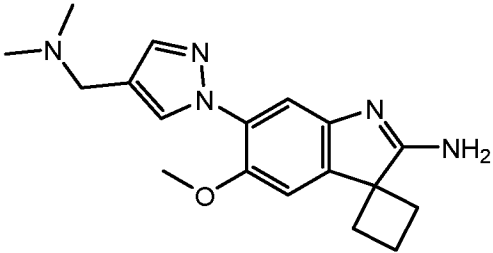
139	 <chem>CN(C)c1cc2nc(Nc3ccc(OC)cc3n4c(C)nn(CN(C)C)c4)cnc2cc1</chem>
140	 <chem>CN(C)c1cc2nc(Nc3ccc(OC)cc3n4c(C)nn(CNC(=O)N(C)C)c4)cnc2cc1</chem>
141	 <chem>CCN1C=CC(C)=NN1c2ccc(OC)cc2Nc3cc4nc(NC(C)C)nc4cc3</chem>
142	 <chem>CCN1C=CC(C)=NN1c2ccc(OC)cc2Nc3cc4nc(NC(C)C)nn4c3</chem>
143	 <chem>CN(C)c1cc2nc(Nc3ccc(OC)cc3n4c(CN(C)C)nn4)cnc2cc1</chem>

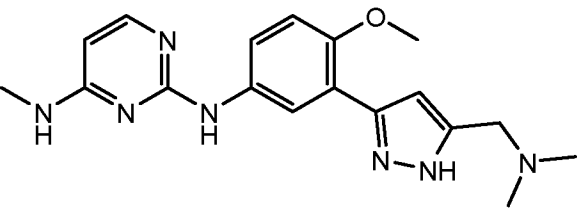
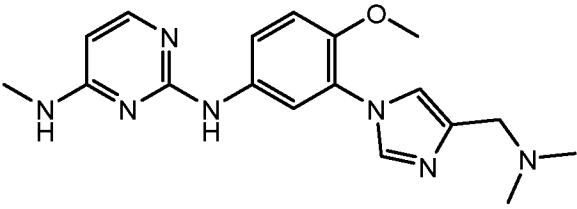
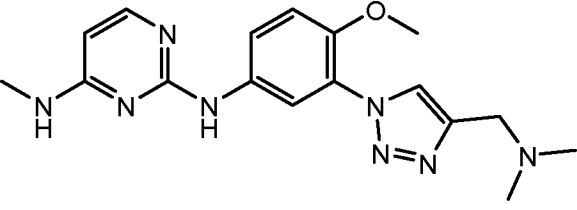
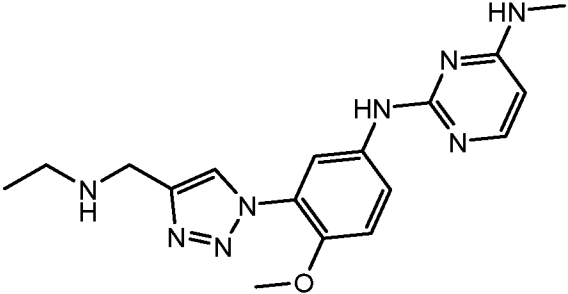
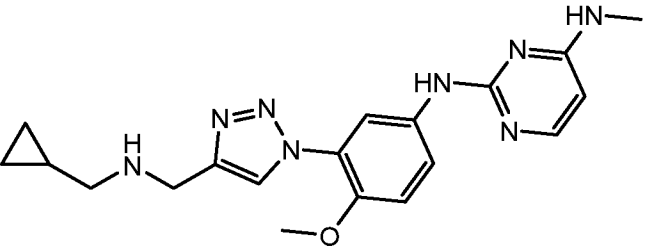
144	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(C)ccc3n2c1-c1ccc(OC)c(c1)Nc1nc(C)c(N)nc1</chem>
145	 <chem>C1CC1c2ccc3nc4cc(C)ccc4n3c2-c2ccc(OC)c(c2)Nc2nc(C)c(N)nc2</chem>
146	 <chem>c1ccc2nc3cc(C)ccc3n2c1-c1ccc(OC)c(c1)Nc1nc(C)c(N)nc1</chem>
147	 <chem>Cc1ccn2c1nc3cc(C)ccc3n2-c1ccc(OC)c(c1)Nc1nc(C)c(N)nc1</chem>
148	 <chem>Brc1ccc2nc3cc(C)ccc3n2c1-c1ccc(OC)c(c1)Nc1nc(C)c(N)nc1</chem>

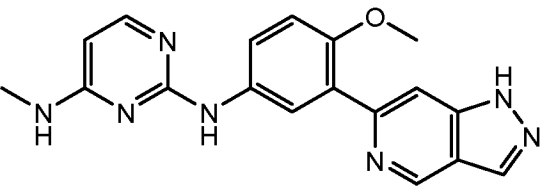
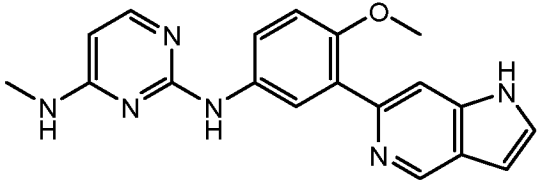
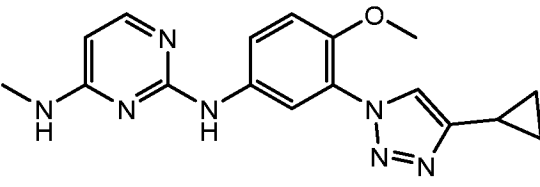
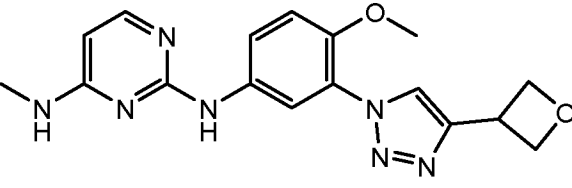
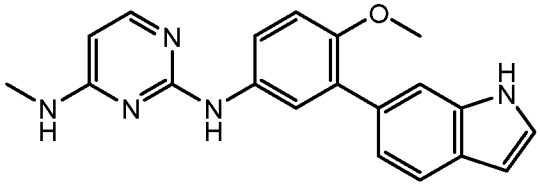
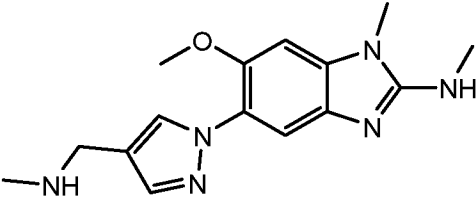
149	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3nc2n1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
150	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(OC)ccc3nc2n1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
151	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(OC)ccc3nc2n1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
152	 <chem>N#Cc1ccc2nc3cc(OC)ccc3nc2n1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>
153	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(OC)ccc3nc2n1Nc4nc(C)c(NC)nc4</chem>

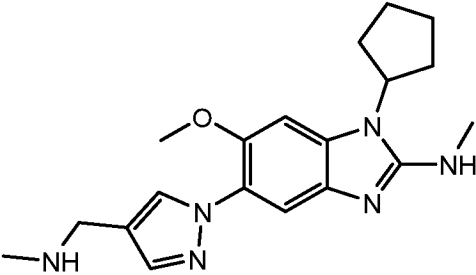
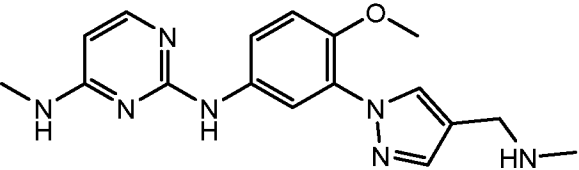
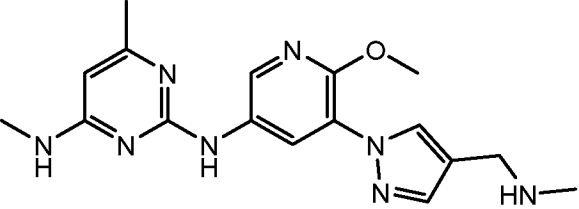
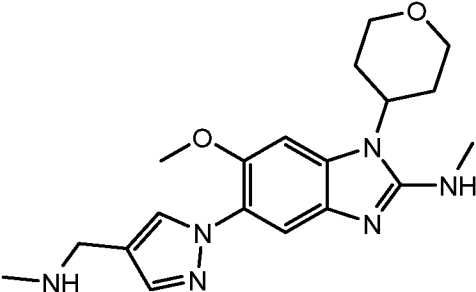
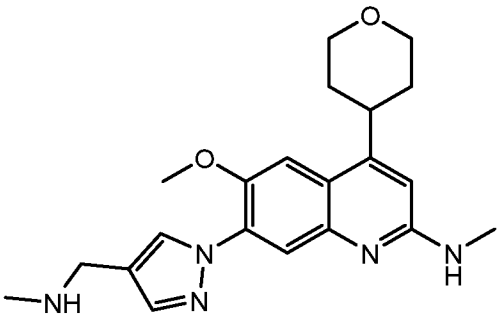
154	 <chem>Cc1nc(C)c2nc(Cc3ccc(NC4=NC=C(C)N=C4)cc3OC)cn2</chem>
155	 <chem>Cc1nc(C)nc(NC2=CC=C(C=C2)OC)c1N3C=CC=C3</chem>
156	 <chem>Cc1nc(C)nc(NC2=CC=C(C=C2)OC)c1N3C=CC=C3</chem>
157	 <chem>Cc1nc(C)nc(NC2=CC=C(C=C2)OC)c1N3C=CC=C3</chem>
158	 <chem>Cc1nc(C)nc(NC2=CC=C(C=C2)OC)c1N3C=CC=C3</chem>

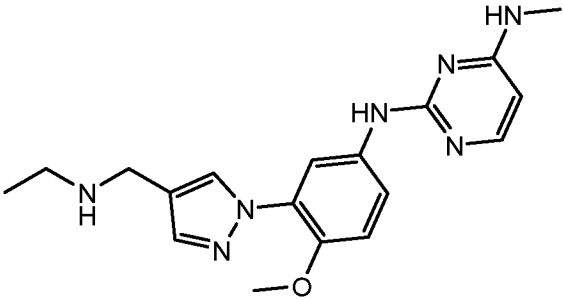
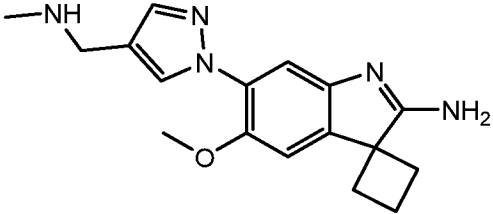
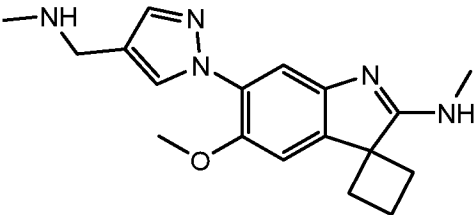
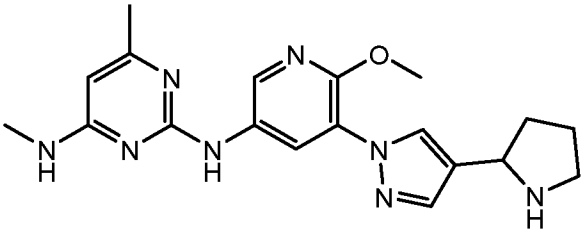
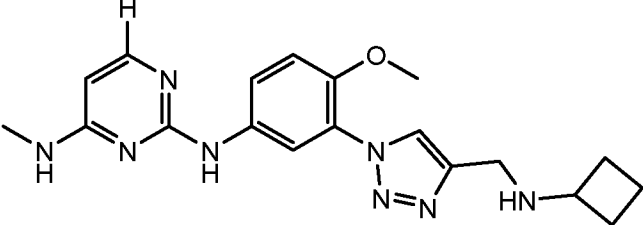
159	 <chem>CN(C)CC1=CN=NN1c2ccc(Nc3nc(C)nc(NC)c3)cc2OC</chem>
160	 <chem>CN(C)CC1=CN2C=CC2N1c2ccc(Nc3nc(C)nc(NC)c3)cc2OC</chem>
161	 <chem>CN(C)CC1=CN2C=CC2N1c2ccc(Nc3nc(C)nc(NC)c3)cc2OC</chem>
162	 <chem>CN(C)CC1=CN=NN1c2ccc3c(c2)c4ccccc4n3C(=N)N</chem>
163	 <chem>CN(C)CC1=CN=NN1c2ccc3c(c2)c4ccccc4n3C(=N)N</chem>

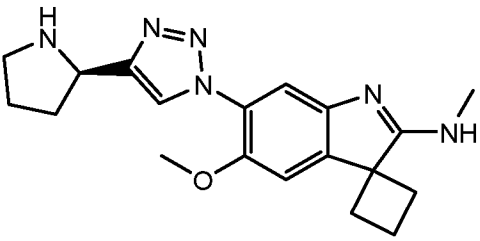
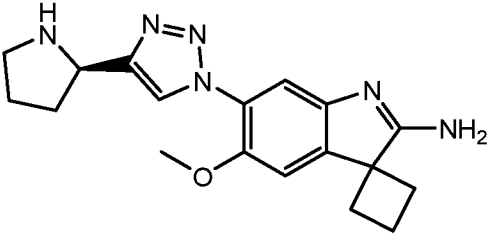
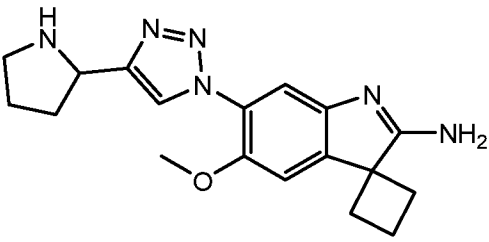
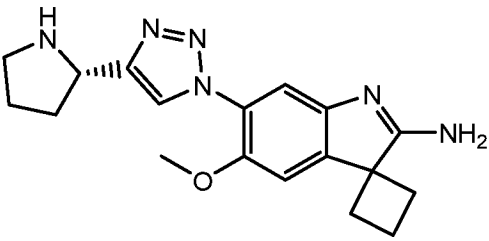
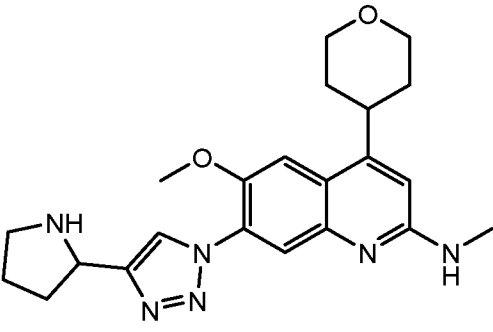
164	 <chem>CN(C)c1nc2nc(Nc3ccc(OC)c(Nc4cc5nn[nH]5c4C(C)C)cc3)nc2n1</chem>
165	 <chem>CN(C)c1nc2nc(Nc3ccc(OC)c(Nc4cc5nn[nH]5c4C(C(F)(F)F)N(C)C)cc3)nc2n1</chem>
166	 <chem>CN(C)c1nc2nc(Nc3ccc(OC)c(Nc4cc5nn[nH]5c4C(C)(C)C(C)C)cc3)nc2n1</chem>
167	 <chem>CN(C)CC1=Cc2cc3c(cc2N1)cc(Nc4cc5nn[nH]5c4)cc3OC</chem>
168	 <chem>Nc1c2c(cc3c(cc2N1)cc(Nc4cc5nn[nH]5c4)cc3OC)C4CCC4</chem>

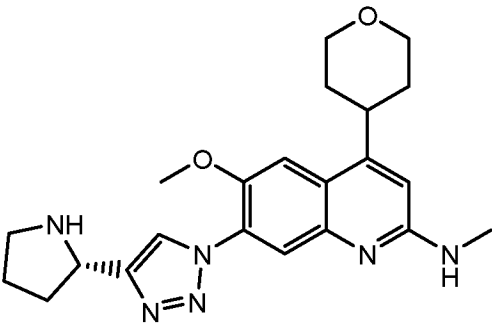
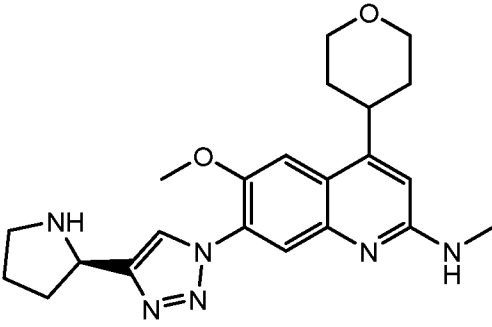
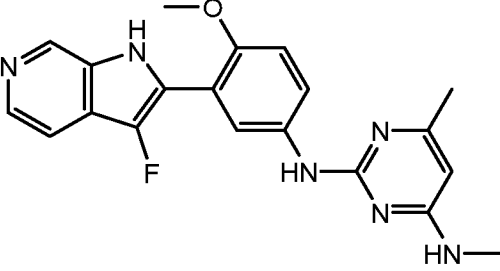
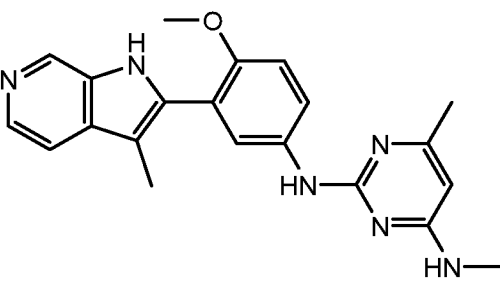
169	 <chem>CN(C)c1ccnc(Nc2ccc(OC)c(c2)c3c[nH]cn3CCN(C)C)c1</chem>
170	 <chem>CN(C)c1ccnc(Nc2ccc(OC)c(c2)n3c[nH]cn3CCN(C)C)c1</chem>
171	 <chem>CN(C)c1ccnc(Nc2ccc(OC)c(c2)n3c[nH]cn3CCN(C)C)c1</chem>
172	 <chem>CN(C)Cc1c[nH]cn1C2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(OC)c(c3)N4C=CC=N4</chem>
173	 <chem>CN(C)Cc1c[nH]cn1C2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(OC)c(c3)N4C=CC=N4</chem>

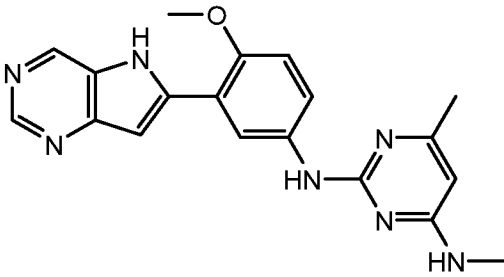
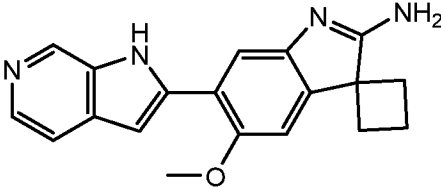
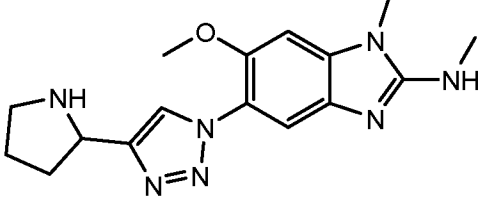
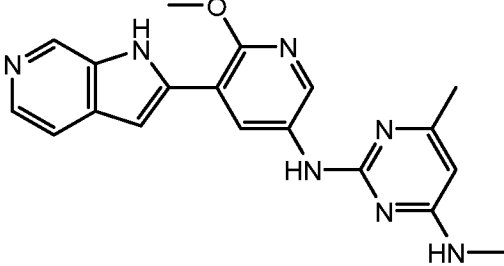
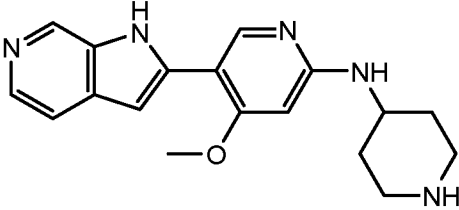
174	
175	
176	
177	
178	
179	

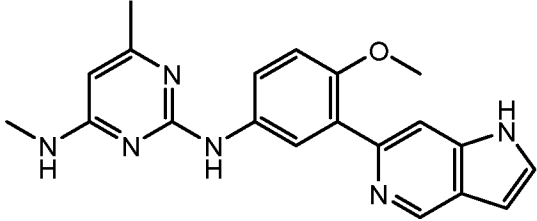
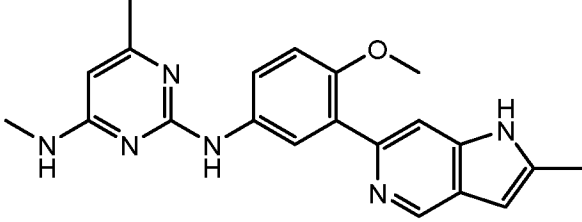
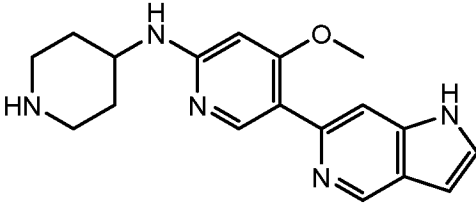
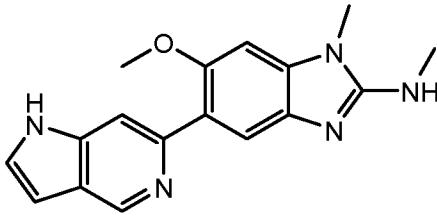
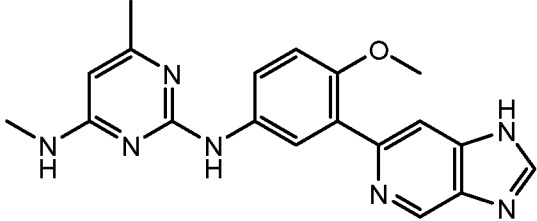
180	
181	
182	
183	
184	

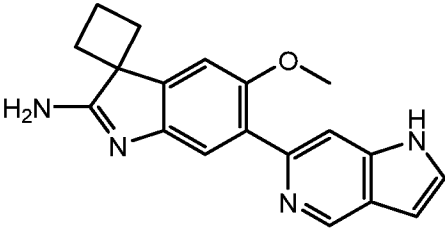
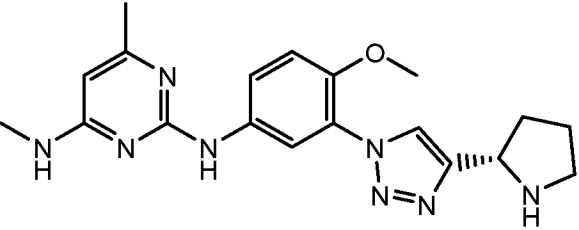
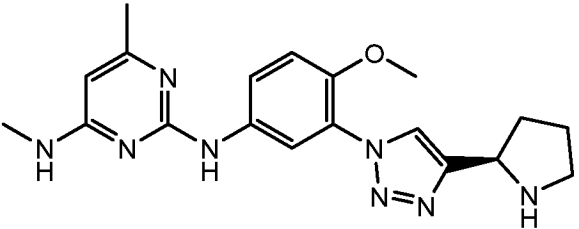
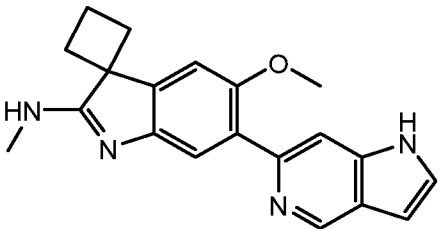
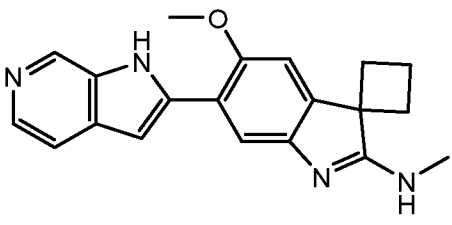
185	 <chem>CCNCC1=CN=C2C(=C1)N(C2)c3ccc(OC)c(c3)Nc4ccnc5c4N</chem>
186	 <chem>CN=C1Nc2cc(OC)ccc2N1Cc3ccnc4c3N</chem>
187	 <chem>CN=C1Nc2cc(OC)ccc2N1Cc3ccnc4c3N</chem>
188	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3cc(OC)nc4c3nnc4C5CCNCC5</chem>
191	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3cc(OC)ccc3Nn4cc5c4N</chem>

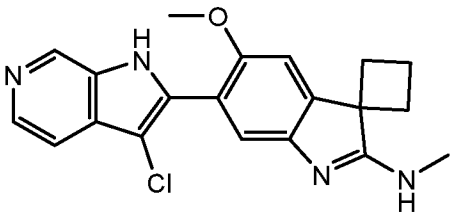
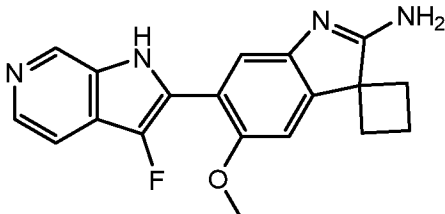
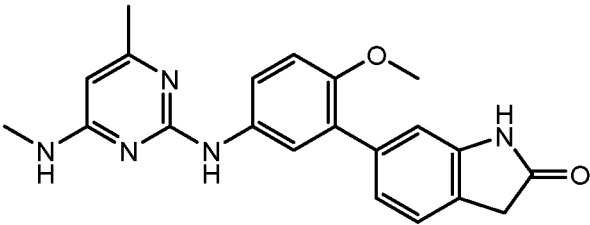
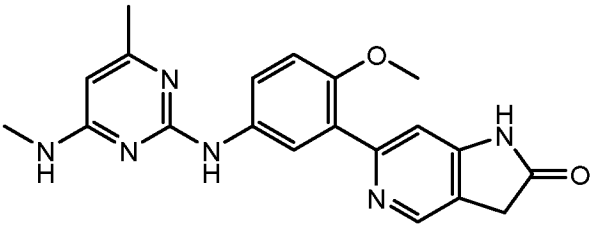
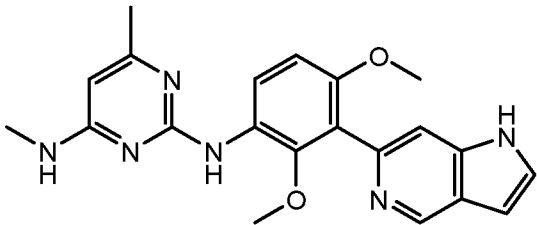
192	 <chem>CN(C)C1=C2C(=C(C=C1)C(=C(C=C2)C1=CN1CCCC1)C1=CN=CN=C1)C3=CC=CC=C3OC</chem>
193	 <chem>NC1=C2C(=C(C=C1)C(=C(C=C2)C1=CN1CCCC1)C1=CN=CN=C1)C3=CC=CC=C3OC</chem>
194	 <chem>NC1=C2C(=C(C=C1)C(=C(C=C2)C1=CN1CCCC1)C1=CN=CN=C1)C3=CC=CC=C3OC</chem>
195	 <chem>NC1=C2C(=C(C=C1)C(=C(C=C2)C1=CN1CCCC1)C1=CN=CN=C1)C3=CC=CC=C3OC</chem>
196	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2OC)C3=CC=CC=C3C1=CN1CCCC1</chem>

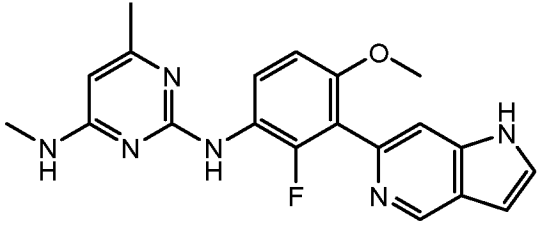
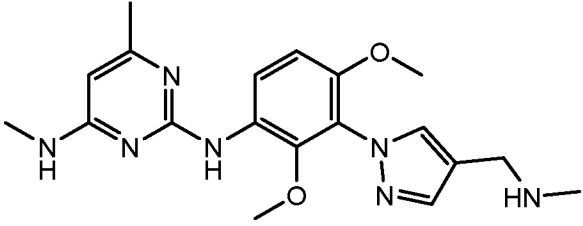
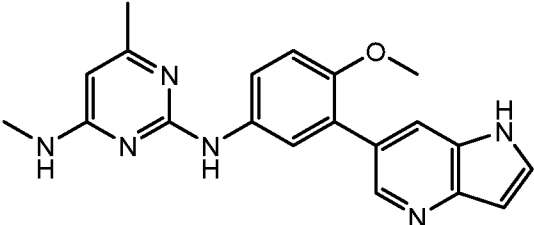
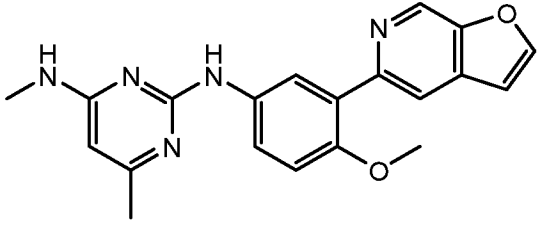
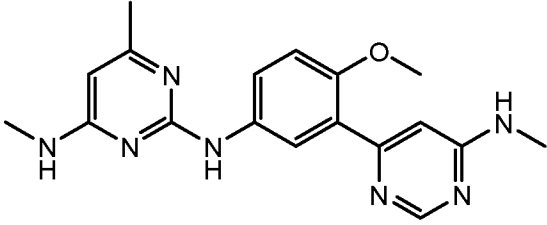
197	
198	
199	
200	

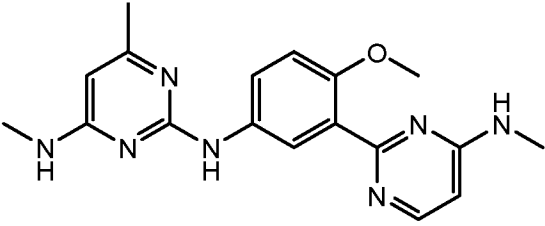
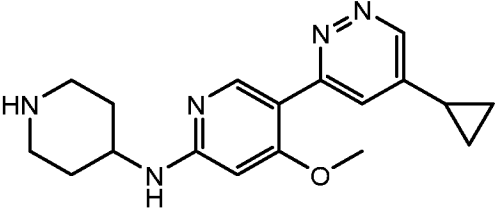
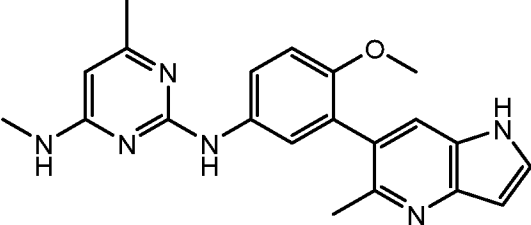
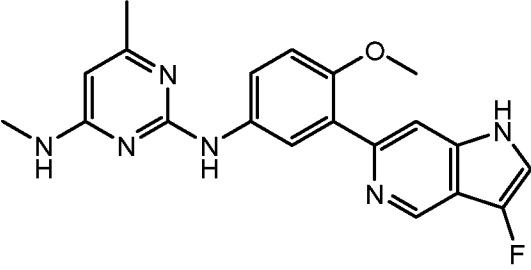
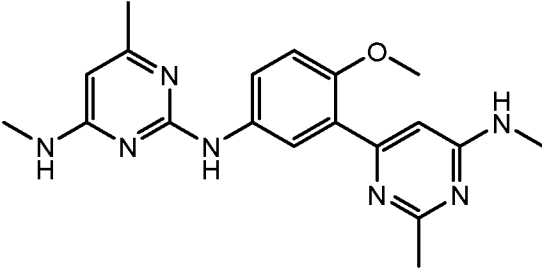
201	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3ccc(OC)cc3c4c[nH]c5ccncc45</chem>
202	 <chem>Nc1c2c[nH]c3ccncc3c2c1c4ccc(OC)cc4c5c[nH]c6ccccc56</chem>
203	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3ccc(OC)cc3c4c[nH]c5ccncc45C6=CN=CN=C6N7CCCC7</chem>
204	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3ccc(OC)cc3c4c[nH]c5ccncc45</chem>
205	 <chem>C1CCNCC1Nc2cc(OC)cnc2c3c[nH]c4ccncc34</chem>

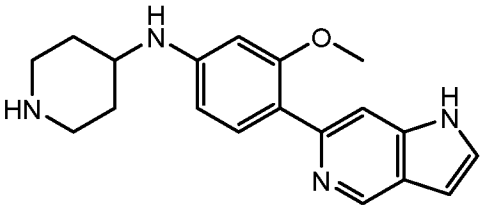
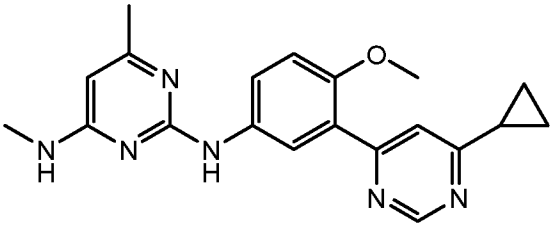
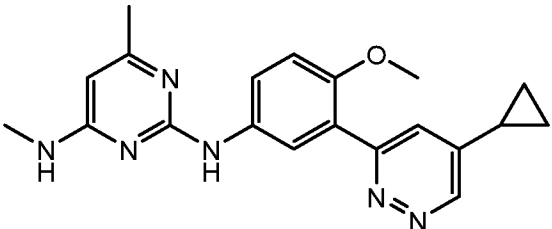
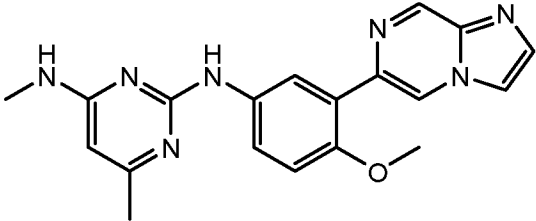
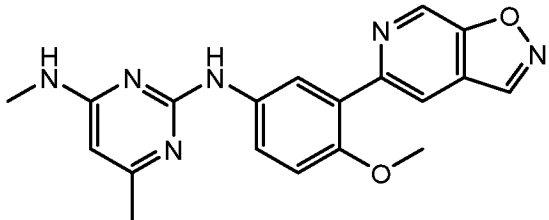
206	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(OC)C2c3nc4ccc[nH]4)nc(C)c1</chem>
207	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(OC)C2c3nc4ccc(C)[nH]4)nc(C)c1</chem>
208	 <chem>C1CCNCC1Nc2ccc(OC)c2c3nc4ccc[nH]4</chem>
209	 <chem>CN(C)c1nc2ccc(OC)c2nc1c3nc4ccc[nH]4</chem>
210	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(OC)C2c3nc4ccc[nH]4)nc(C)c1</chem>

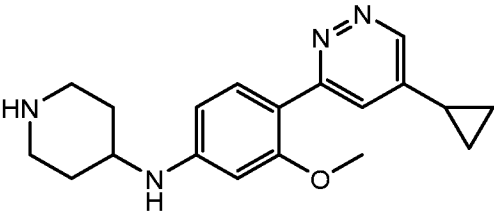
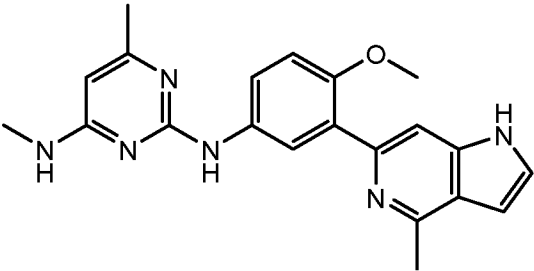
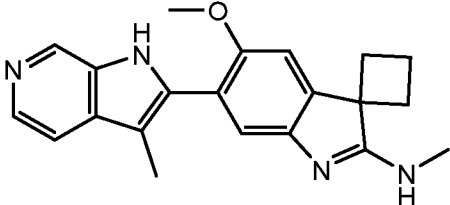
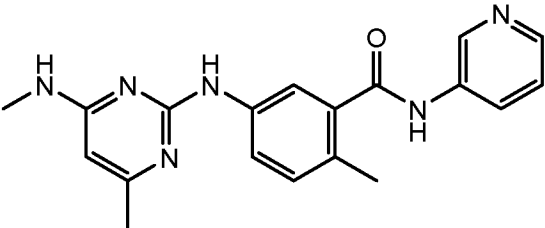
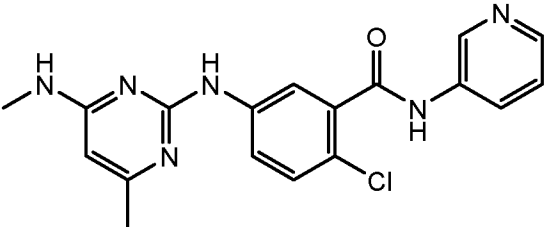
211	
212	
213	
214	
215	

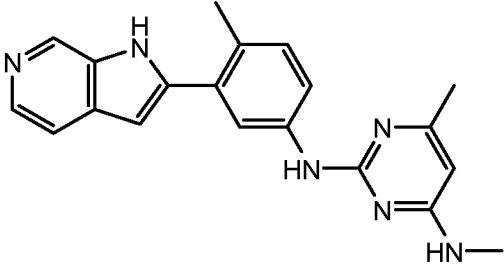
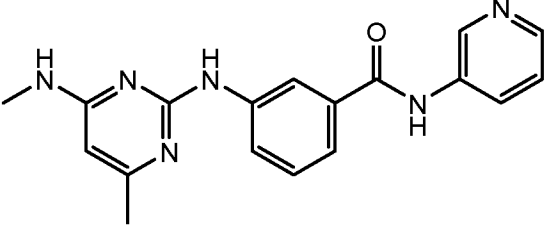
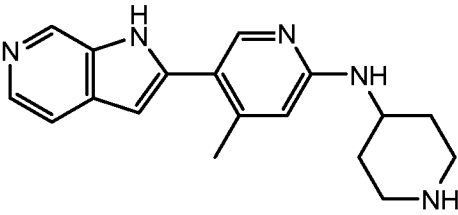
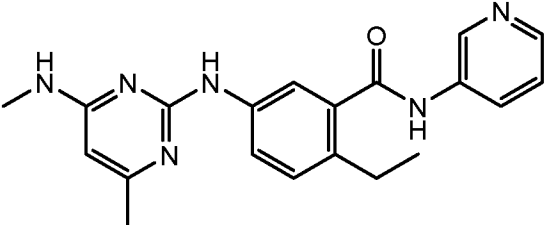
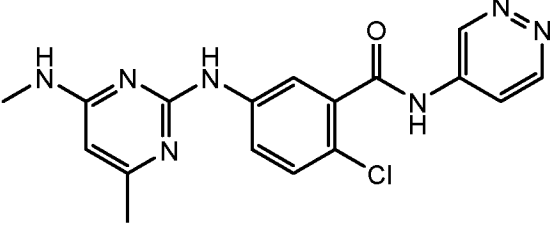
216	
217	
218	
219	
220	

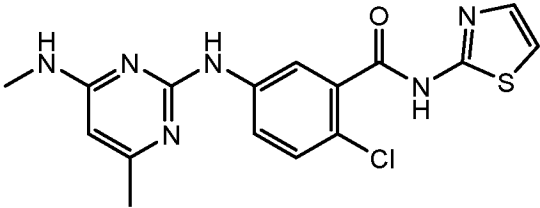
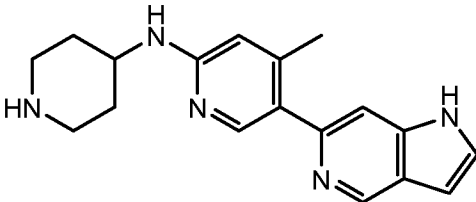
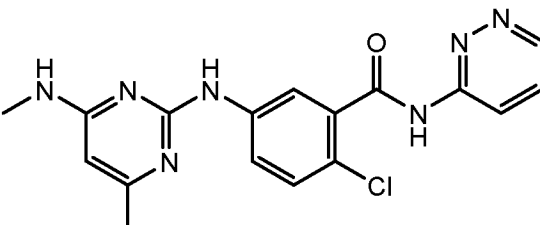
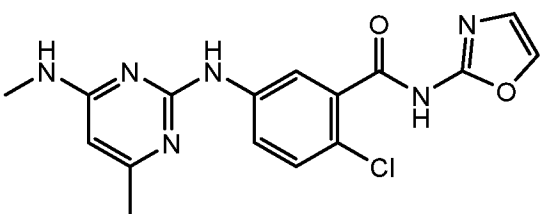
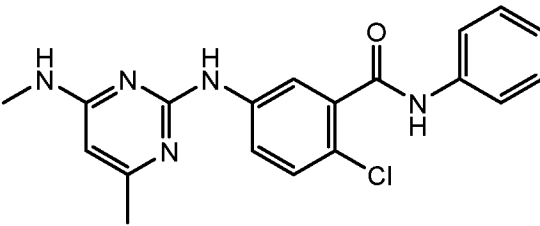
221	 <chem>CN(C)c1cc(C)nnc1Nc2cc(OC)c(F)c2c3c[nH]c4ccccc34</chem>
222	 <chem>CN(C)c1cc(C)nnc1Nc2cc(OC)c(OC)c2c3c[nH]n3CN</chem>
223	 <chem>CN(C)c1cc(C)nnc1Nc2ccc(OC)c2c3c[nH]c4ccccc34</chem>
224	 <chem>CN(C)c1cc(C)nnc1Nc2ccc(OC)c2c3c4ccccc4oc3n</chem>
225	 <chem>CN(C)c1cc(C)nnc1Nc2ccc(OC)c2c3ncnc3N(C)</chem>

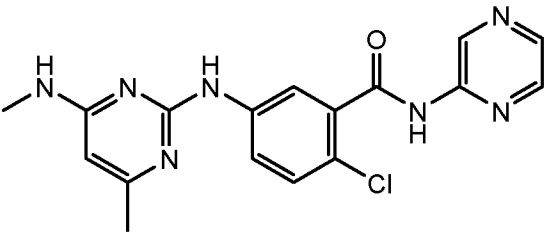
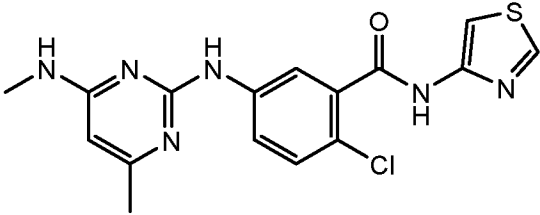
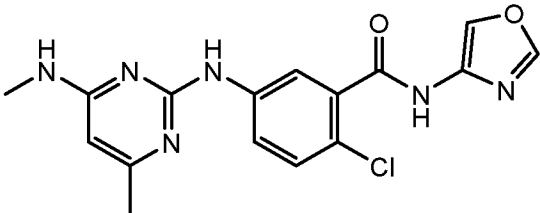
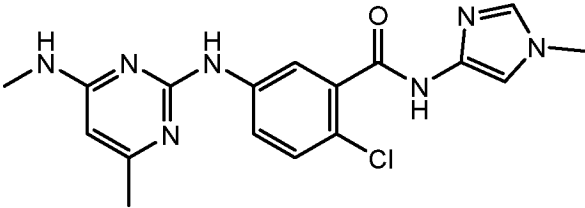
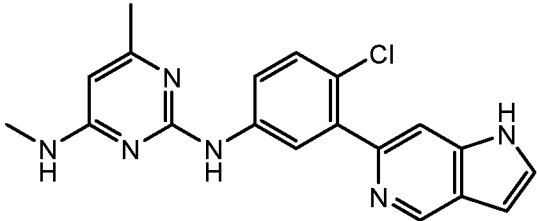
226	
227	
228	
229	
230	

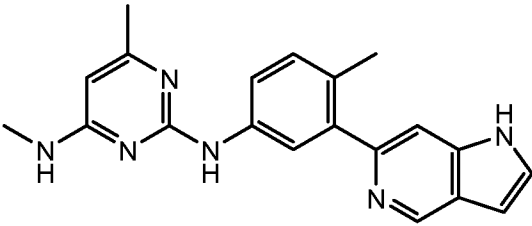
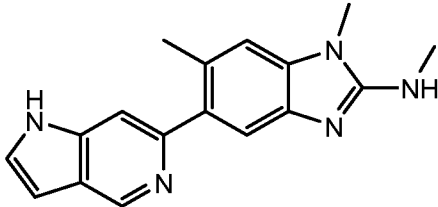
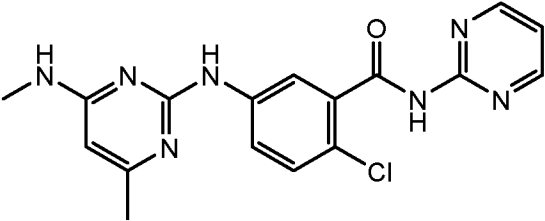
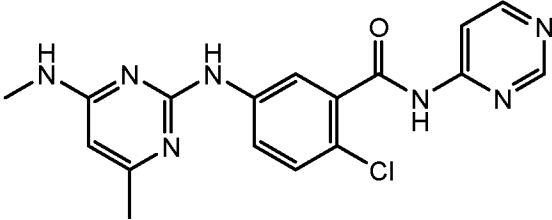
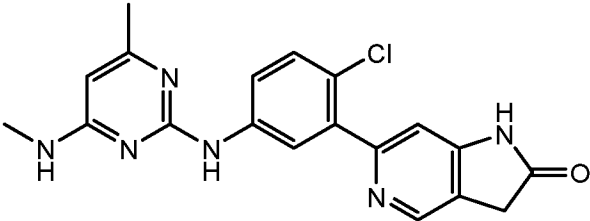
231	 <chem>C1CCNCC1Nc2ccc(OC)c(c2)c3nc4c(c3)c[nH]4</chem>
232	 <chem>Cc1nc(NC2=CC(OC)=CC2c3nc(C4CC4)cnc3)n(C)nc1N</chem>
233	 <chem>Cc1nc(NC2=CC(OC)=CC2c3nc(C4CC4)cnc3)n(C)nc1N</chem>
234	 <chem>Cc1nc(NC2=CC(OC)=CC2c3nc4c(c3)c[nH]4)n(C)nc1N</chem>
235	 <chem>Cc1nc(NC2=CC(OC)=CC2c3nc4c(c3)c[nH]4)n(C)nc1N</chem>

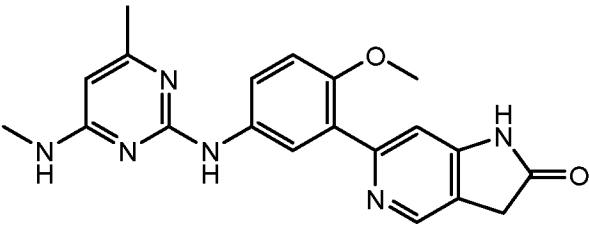
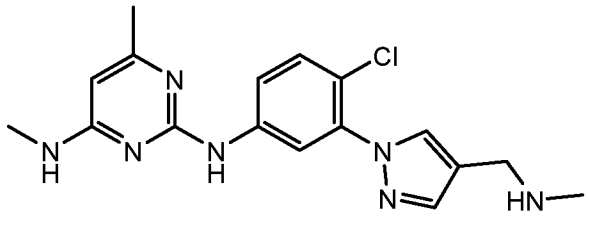
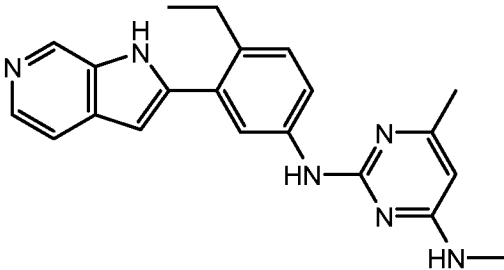
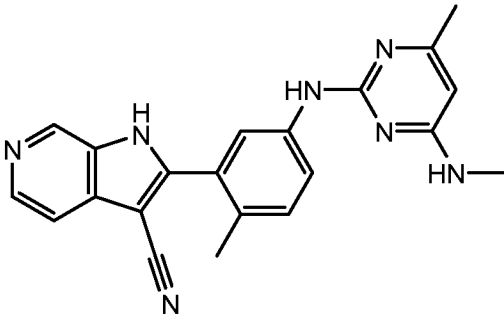
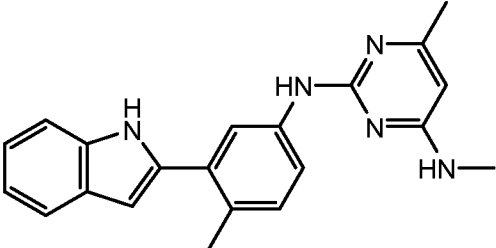
236	 <chem>COC1=CC=C(N2CCNCC2)C=C1C3=NC=CC(=C3)C4CC4</chem>
237	 <chem>CC1=CN=C(NC2=CC(=CC(=C2)OC)C3=C(C)C=CNC3=N2)N=C(N)N1</chem>
238	 <chem>CC1=C(C2=CC=CC=C2N1)C3=CC(=CC(=C3)OC)C4=CC=CC5=C4N(C)CC5</chem>
239	 <chem>CC1=CN=C(NC2=CC(=CC(=C2)C(=O)N3C=CC=CC=N3)C=C2)N=C(N)N1</chem>
240	 <chem>CC1=CN=C(NC2=CC(=CC(=C2)C(=O)N3C=CC=CC=N3)C=C2)N=C(N)N1Cl</chem>

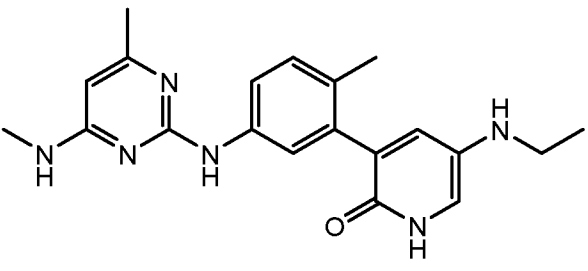
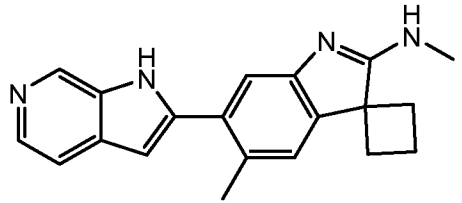
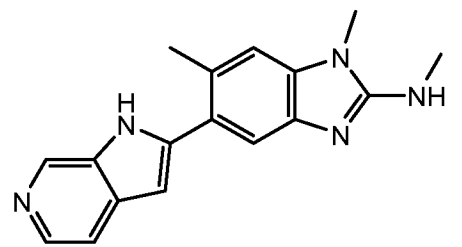
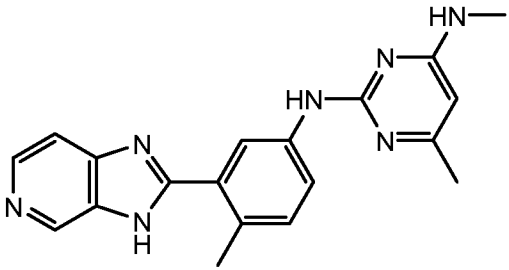
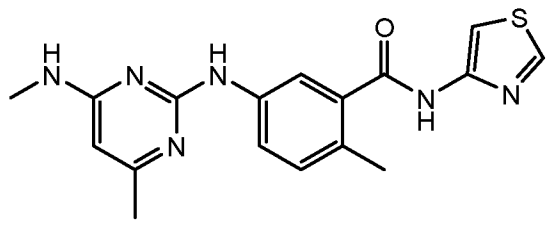
241	 <chem>Cc1ccc(Nc2nc(C)c(N)nc2-c3c[nH]c4cccnc34)cc1C</chem>
242	 <chem>Cc1cc(NC2=NC=NC(C)=N2)ccc1NC(=O)Nc3ccncc3</chem>
243	 <chem>Cc1cc(NC2CCNCC2)nc(C)c1-c3c[nH]c4cccnc34</chem>
244	 <chem>Cc1cc(NC2=NC=NC(C)=N2)ccc1NC(=O)Nc3ccncc3CCc4ccccc42</chem>
245	 <chem>Cc1cc(NC2=NC=NC(C)=N2)ccc1NC(=O)Nc3ccncc3Clc4ccccc42</chem>

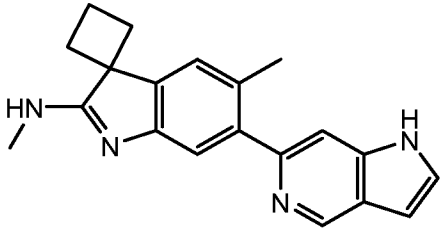
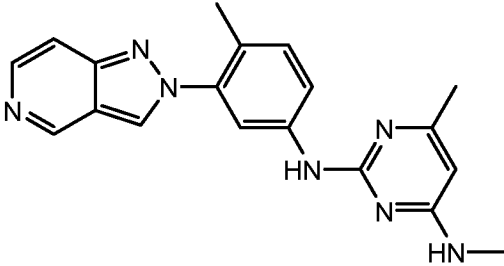
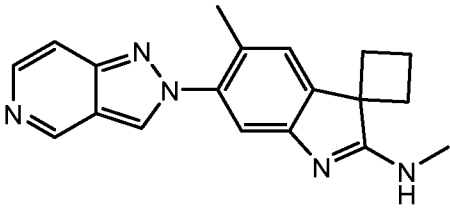
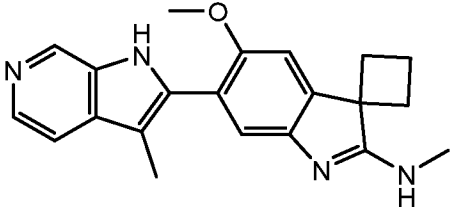
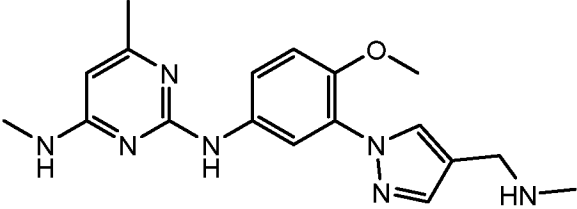
246	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccsc3</chem>
247	 <chem>Cc1cc2nc3cc[nH]3cc2n1CNc4ccccc4</chem>
248	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccccn3</chem>
249	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccoc3</chem>
250	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccccc3</chem>

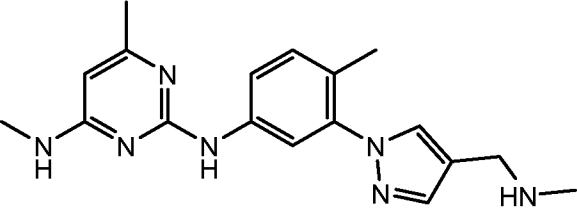
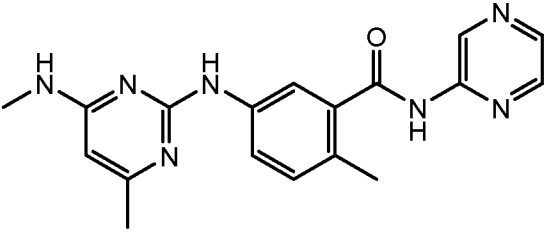
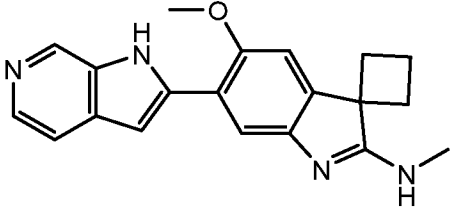
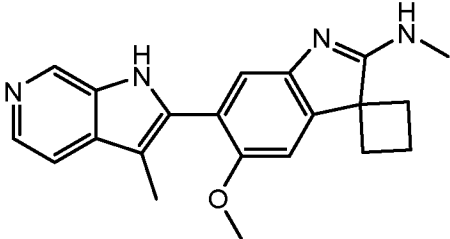
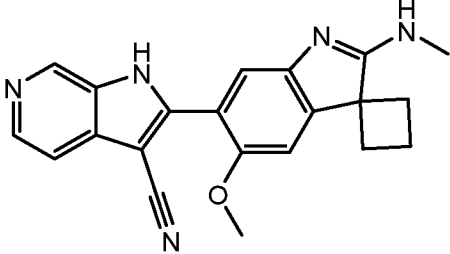
251	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccnc3</chem>
252	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc[nH]3</chem>
253	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc[nH]3</chem>
254	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)[nH]3</chem>
255	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>

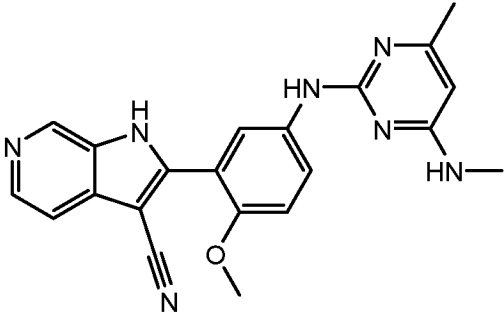
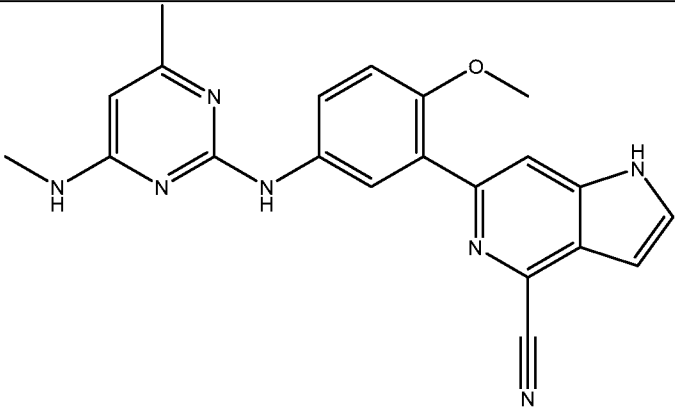
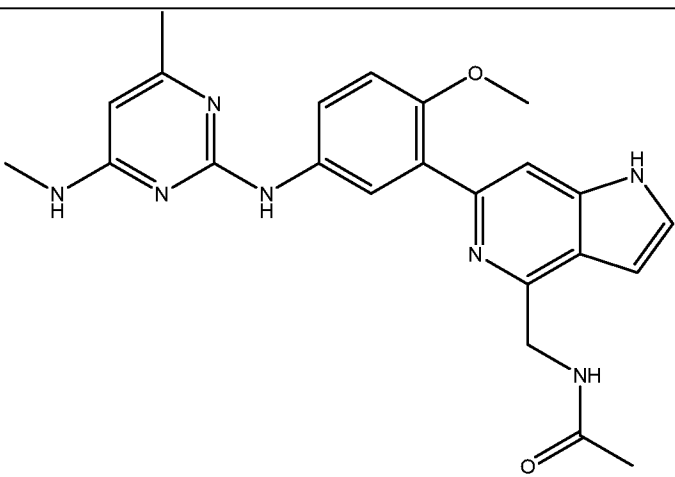
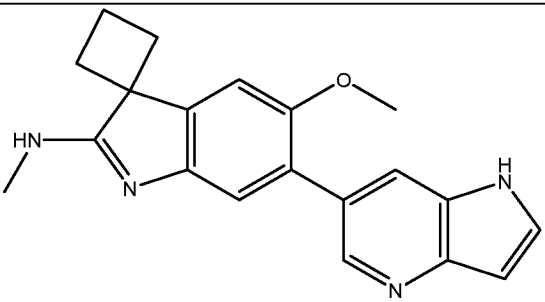
256	 <chem>CN(C)c1cc(C)nc(Nc2ccc(C)cc2c3c[nH]c4ccccc34)n1</chem>
257	 <chem>CN1C=NC(C2=CC=C(C=C2)c3c[nH]c4ccccc34)=N1C</chem>
258	 <chem>CN(C)c1cc(C)nc(Nc2ccc(Cl)cc2C(=O)Nc3ccncc3)n1</chem>
259	 <chem>CN(C)c1cc(C)nc(Nc2ccc(Cl)cc2C(=O)Nc3ccncc3)n1</chem>
260	 <chem>CN(C)c1cc(C)nc(Nc2ccc(Cl)cc2c3c[nH]c4ccccc34)c1</chem>

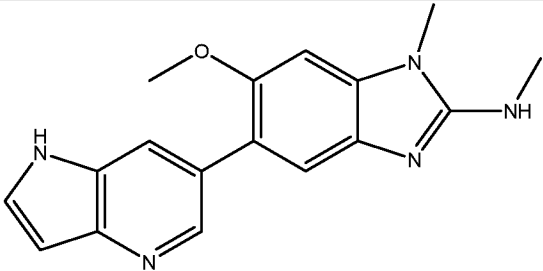
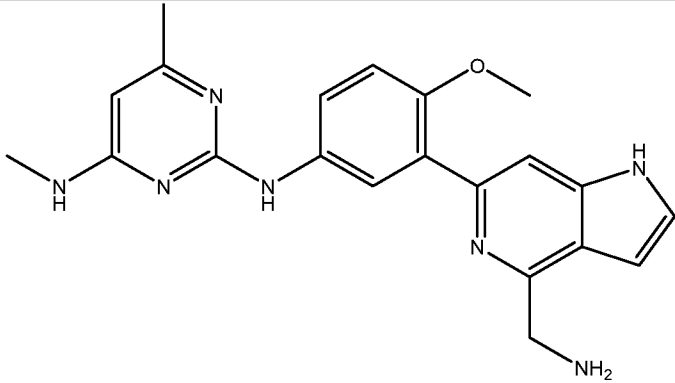
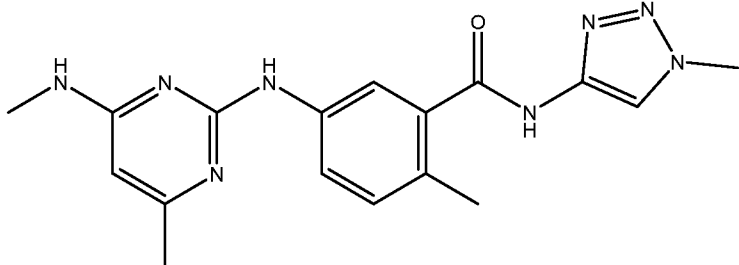
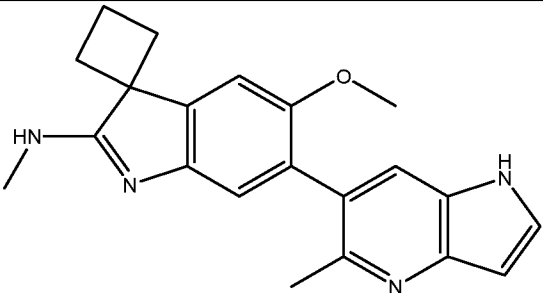
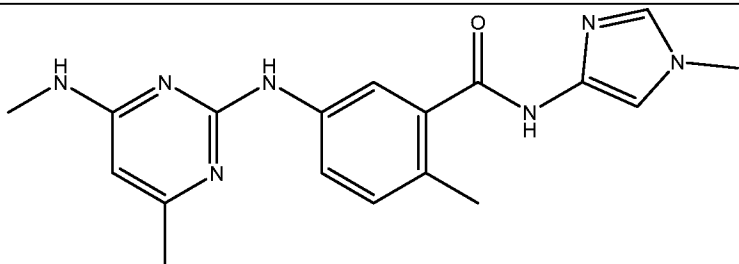
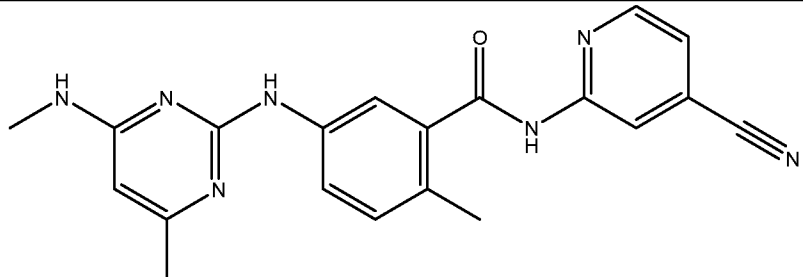
261	
262	
269	
271	
274	

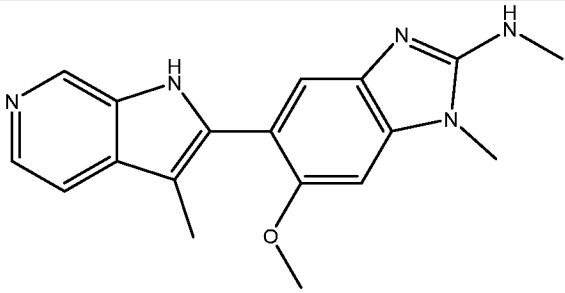
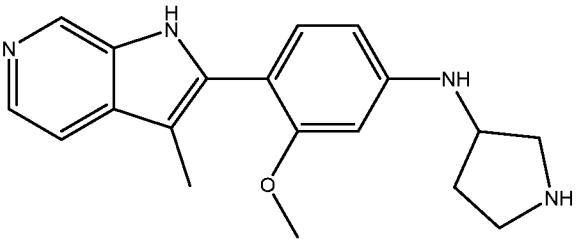
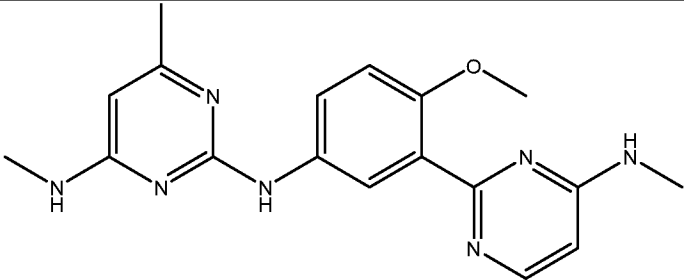
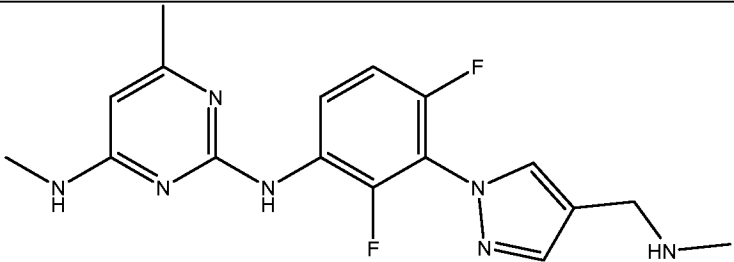
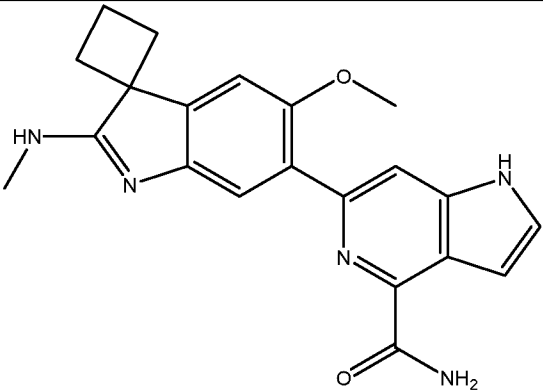
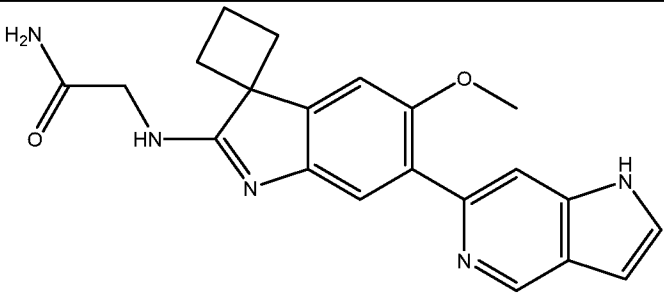
276	 <chem>CCNc1cc2c(cnc2=O)c3ccc(C)cc3c1Nc4nc(C)cnc4N</chem>
277	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)c3cc(C)ccc3-c4c[nH]c5cccnc45</chem>
278	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)c3cc(C)ccc3-c4c[nH]c5cccnc45</chem>
279	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)c3cc(C)ccc3-c4c[nH]c5cccnc45</chem>
280	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)c3cc(C)ccc3-c4c[nH]c5cccnc45</chem>

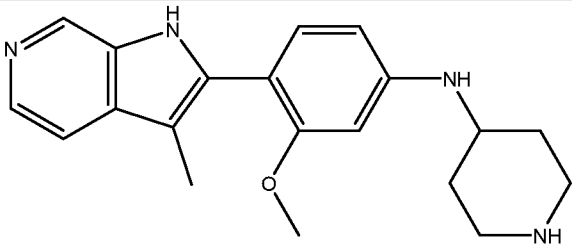
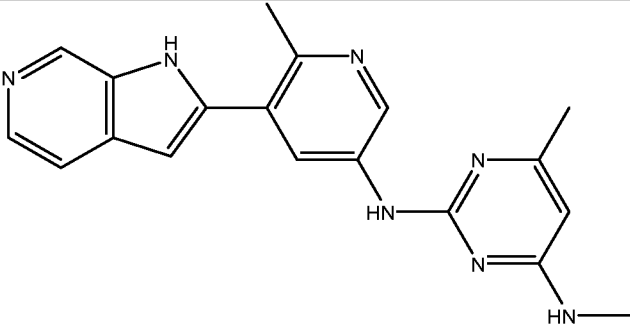
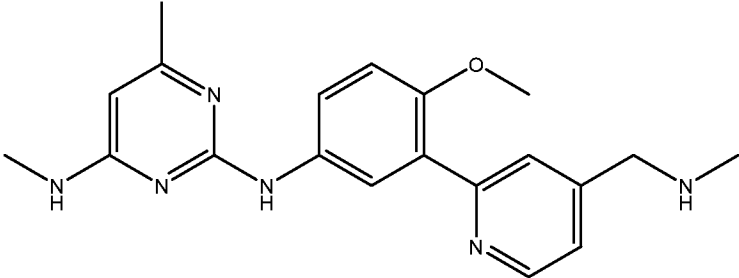
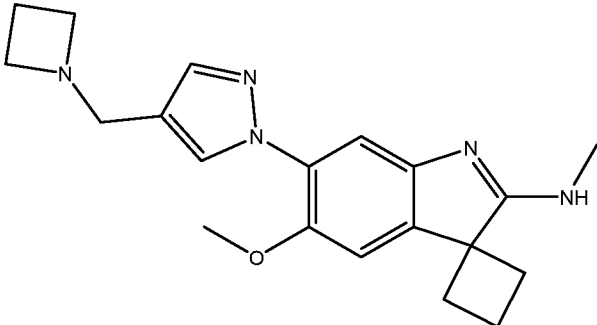
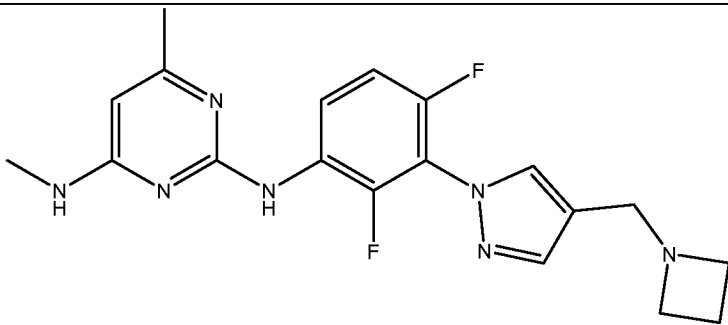
281	
282	
283	
284	
285	

286	 <chem>CNc1cc2nc(Nc3ccc(C)nn3)nc(C)c2n1</chem>
287	 <chem>CNc1cc2nc(NC(=O)Nc3ccncc3)nc(C)c2n1</chem>
288	 <chem>CNc1nc2c(c1)ccc(OC)c2-c3c[nH]c4cccnc34</chem>
289	 <chem>CNc1nc2c(c1)ccc(OC)c2-c3c[nH]c4cccnc34</chem>
290	 <chem>CNc1nc2c(c1)ccc(OC)c2-c3c[nH]c4cccnc34</chem>

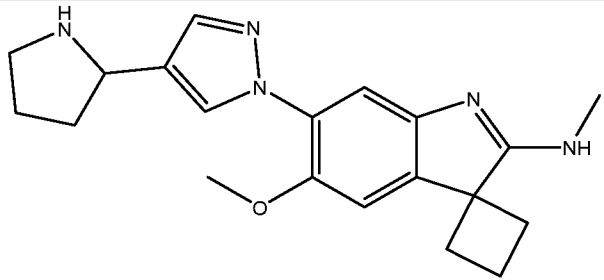
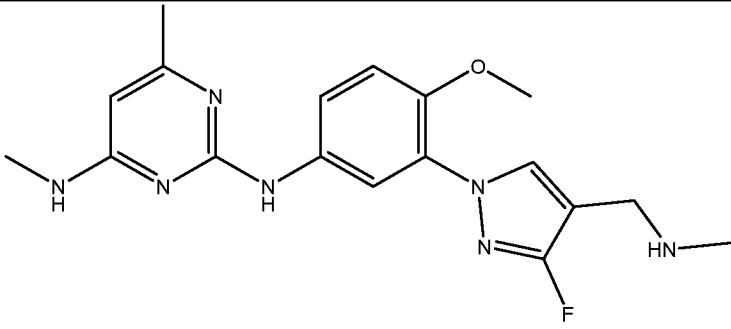
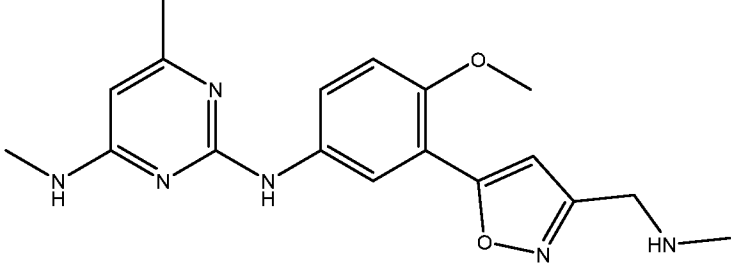
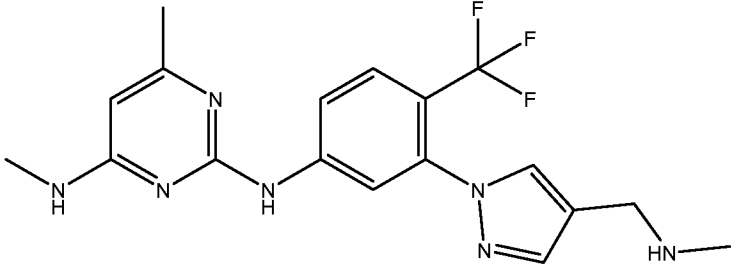
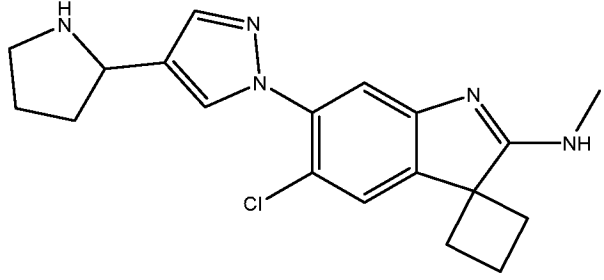
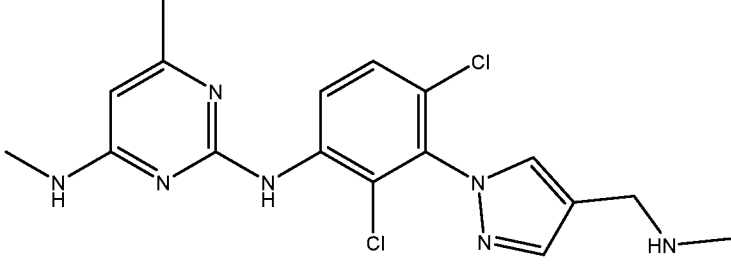
291	 <chem>CN1C=NC=C(NC1c2ccc(OC)cc2Nc3cc(C)nn3)c4cccnc4</chem>
292	 <chem>CN1C=NC=C(NC1c2ccc(OC)cc2Nc3cc(C)nn3)c4c[nH]c5ccc(C#N)cc45</chem>
293	 <chem>CC(=O)NCCc1c2c[nH]c3cc(C#N)cc3n2c1c4ccc(OC)cc4Nc5cc(C)nn5</chem>
294	 <chem>CN1C=NC=C(NC1c2ccc(OC)cc2Nc3cc(C)nn3)c4c[nH]c5ccc(C#N)cc45</chem>

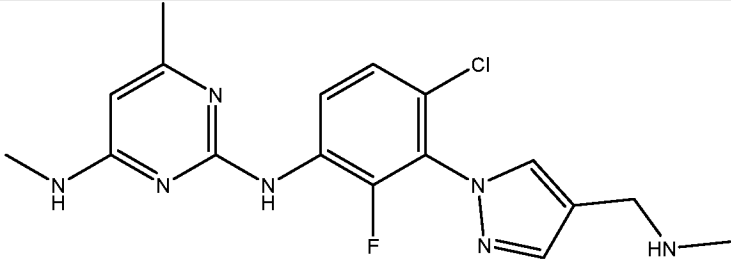
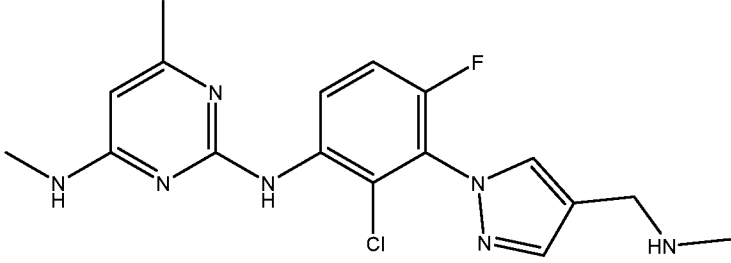
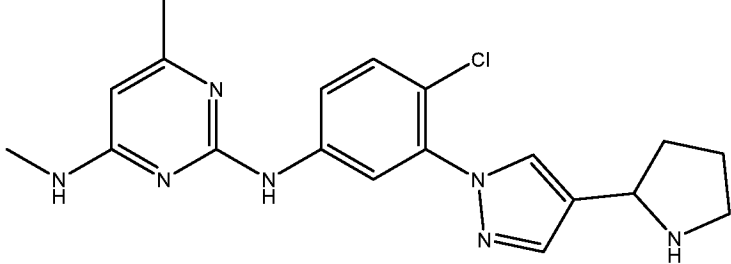
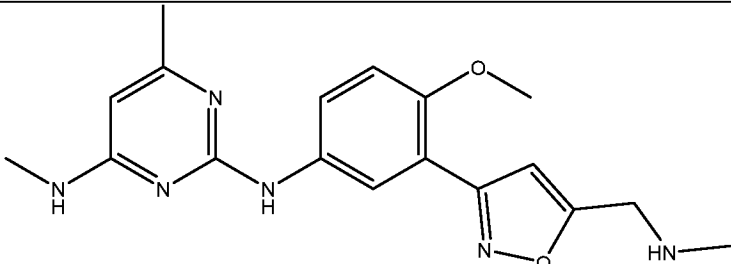
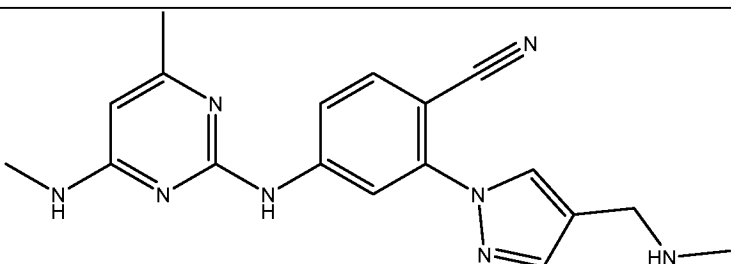
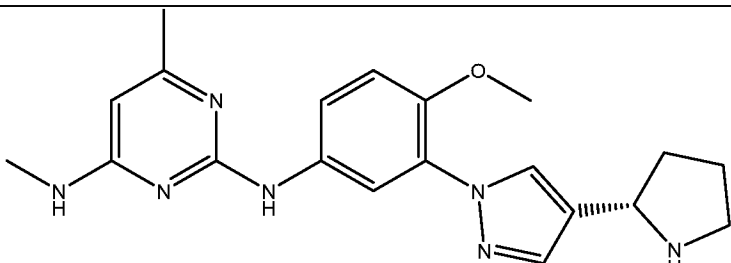
295	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)ccc2n1-c3ccc4c(c3)c[nH]4</chem>
296	 <chem>NCCc1ccc2nc3ccccc3n2-c4ccc(cc4)Nc5cc(CN)nc5</chem>
299	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccn(C)n2Nc3cc(C)nc(C)n3</chem>
300	 <chem>COc1cc2c(cc1c3cc(C)nc4c3c[nH]4)n(C)cc5C6CC6c2n5</chem>
302	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccn(C)n2Nc3cc(C)nc(C)n3</chem>
303	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cc(C#N)ncn2Nc3cc(C)nc(C)n3</chem>

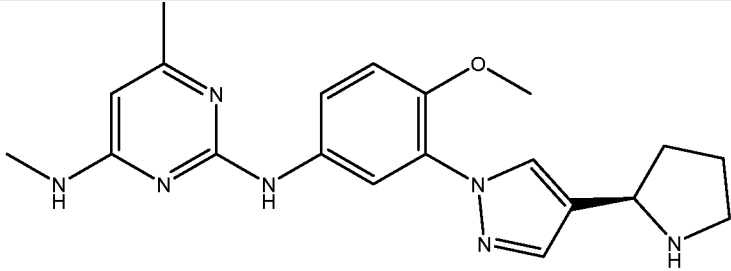
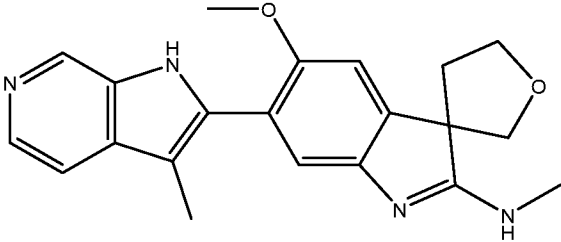
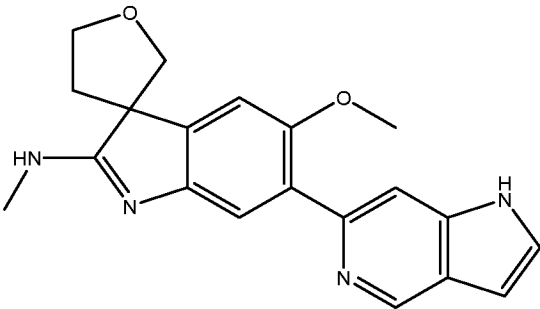
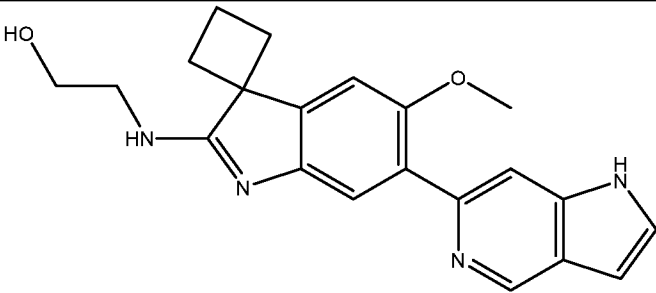
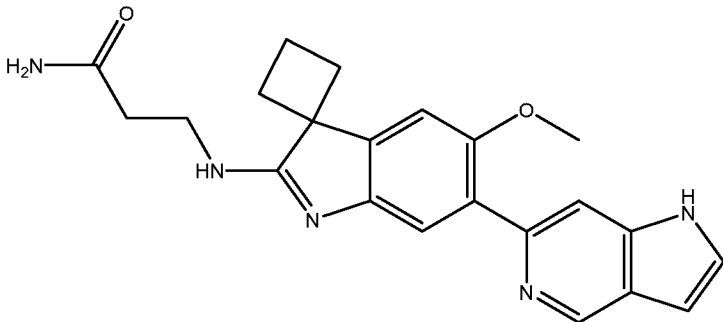
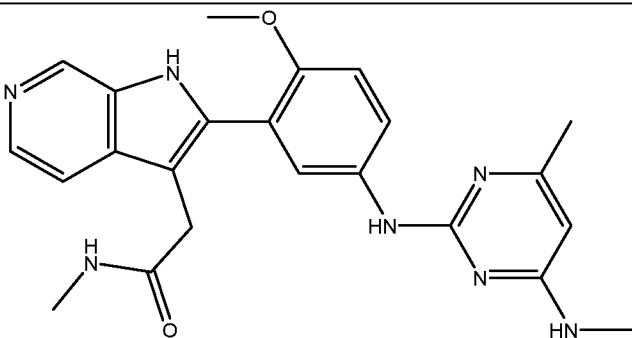
304	
305	
306	
307	
308	
309	

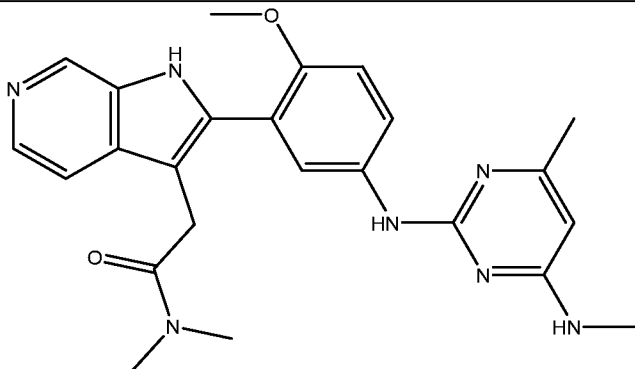
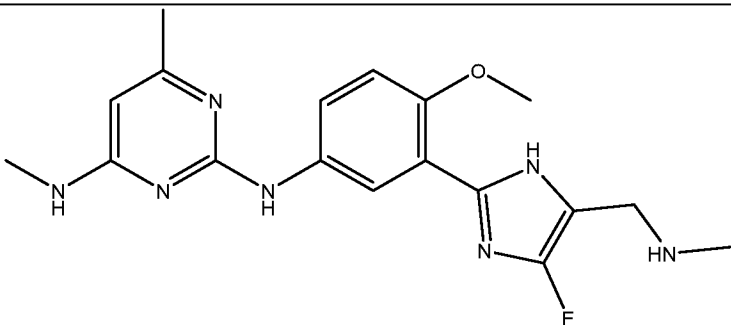
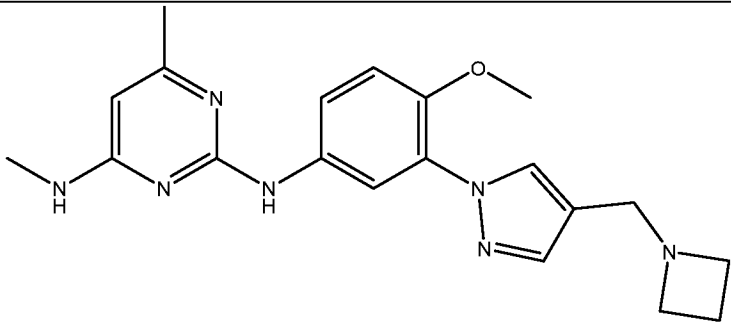
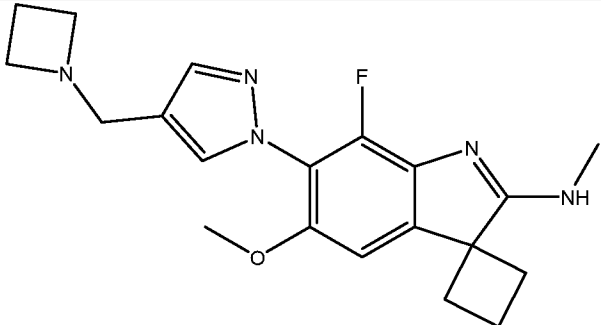
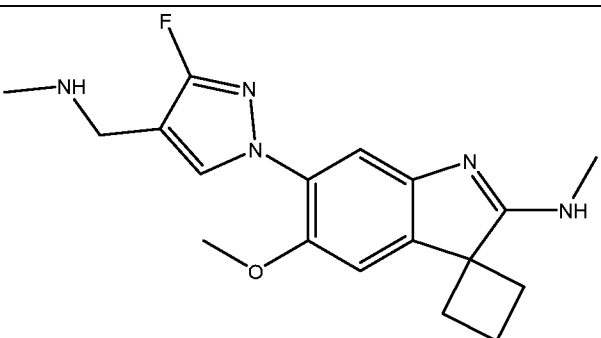
310	 <chem>Cc1c[nH]c2ccncc12-c1ccc(OC)c(NC2CCNCC2)c1</chem>
311	 <chem>Cc1ccnnc1Nc2cc(C)ncn2-c3cc[nH]c4ccncc34</chem>
313	 <chem>CN(C)Cc1ccc(Nc2ccc(OC)cc2Nc3cc(C)ncn3)cc1</chem>
314	 <chem>CNc1c2c(c3ccccc13)C4(CCC4)C5=CN=C(CCN5C6=CC=CC=C6OC)C6</chem>
315	 <chem>CNc1cc(C)ncn1Nc2cc(F)c(Nc3cc(CCN3C4=CC=CC=C4OC)c5ccnnc52)c(F)c2</chem>

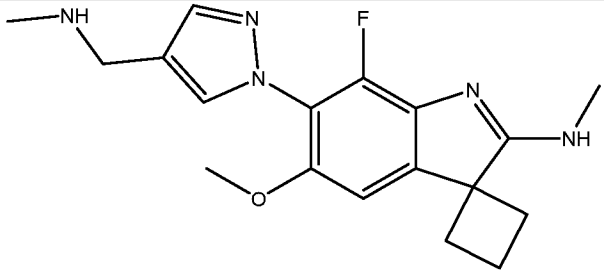
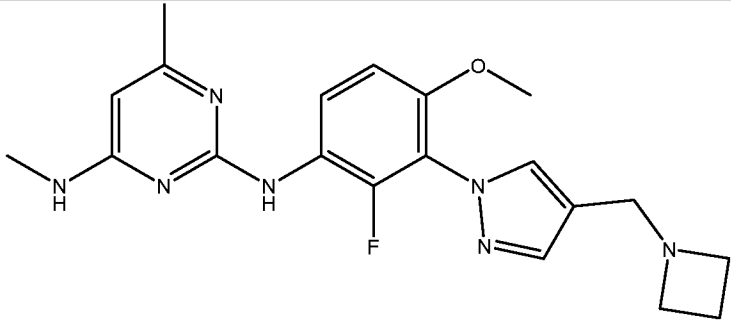
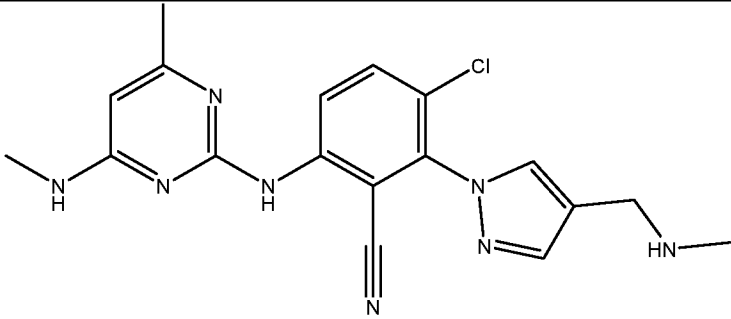
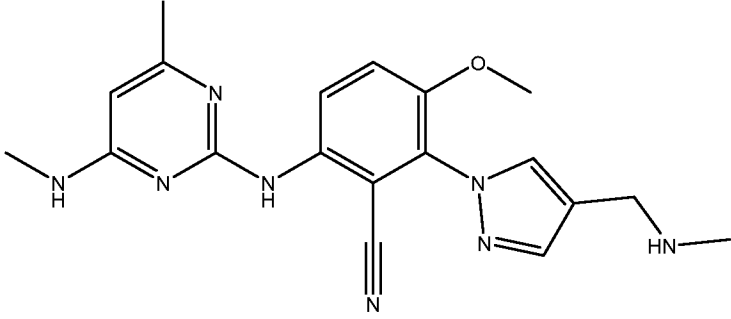
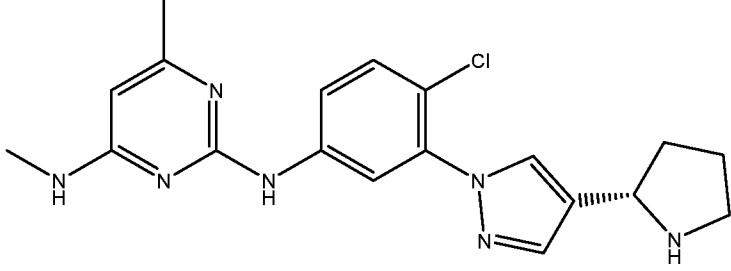
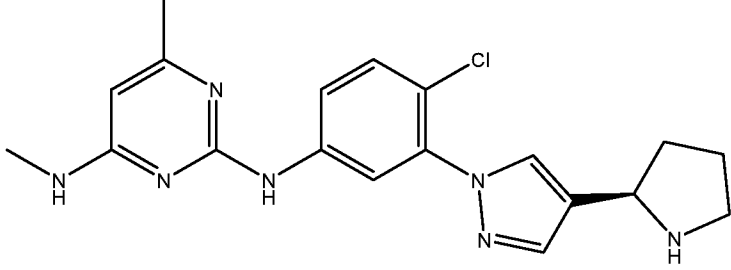
316	 <chem>CC(=O)NCCc1c2c(c[nH]1)c3ccc(OC)cc3c2c4nc(C)c(N)nc4</chem>
317	 <chem>CCNCC1=CN=C(C1)N2C(=NC=C2)N3C(=NC(=C3)N(C)N)C(=N4C=CC(=N4)N(C)N)C5=CC=C(C=C5)C(F)=C(OC)C5</chem>
318	 <chem>CCNCC1=CN=C(C1)N2C(=NC=C2)N3C(=NC=C3)N4C(=NC=C4)N(C)N)C(=N5C=CC(=N5)N(C)N)C6=CC=C(C=C6)C(F)=C(OC)C6</chem>
319	 <chem>CCNCC1=CN=C(C1)N2C(=NC=C2)N3C(=NC=C3)N4C(=NC=C4)N(C)N)C(=N5C=CC(=N5)N(C)N)C6=CC=C(C=C6)C(Br)=CC6</chem>
320	 <chem>CCNCC1=CN=C(C1)N2C(=NC=C2)N3C(=NC=C3)N4C(=NC=C4)N(C)N)C(=N5C=CC(=N5)N(C)N)C6=CC=C(C=C6)CC6</chem>
321	 <chem>C1CCNCC1C2=CN=C(C2)N3C(=NC=C3)N4C(=NC=C4)N(C)N)C(=N5C=CC(=N5)N(C)N)C6=CC=C(C=C6)C(OC)C6</chem>

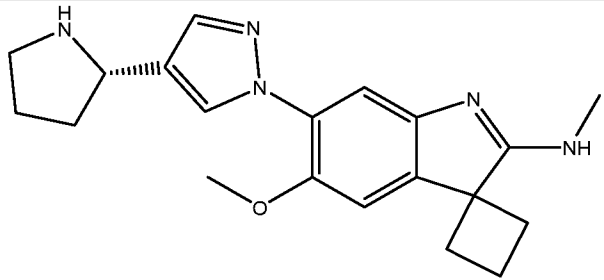
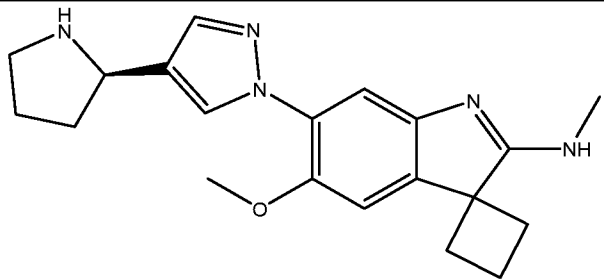
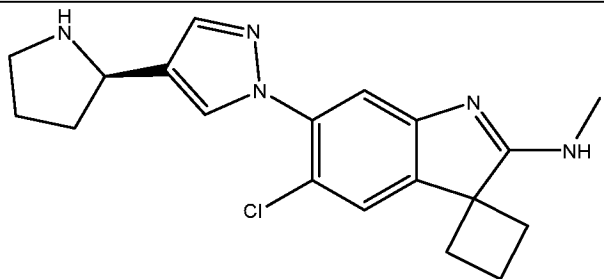
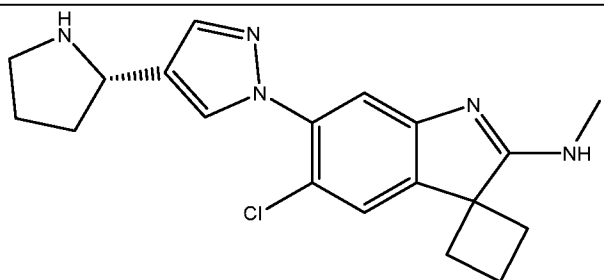
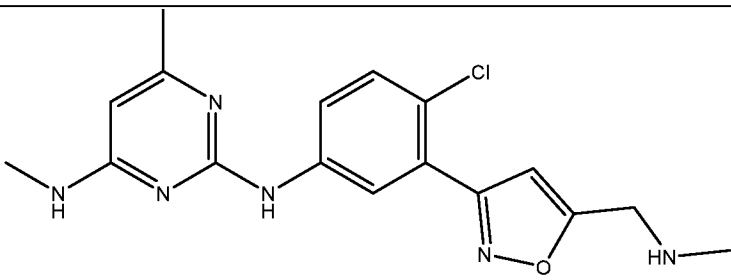
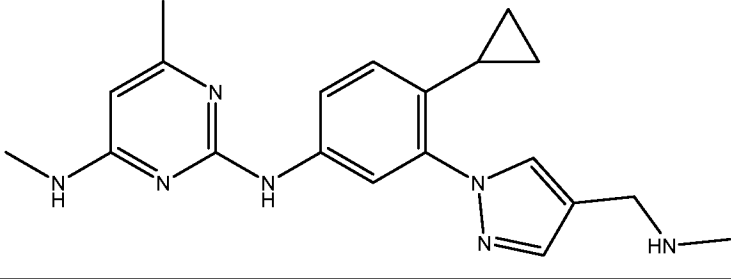
322	
323	
324	
325	
326	
327	

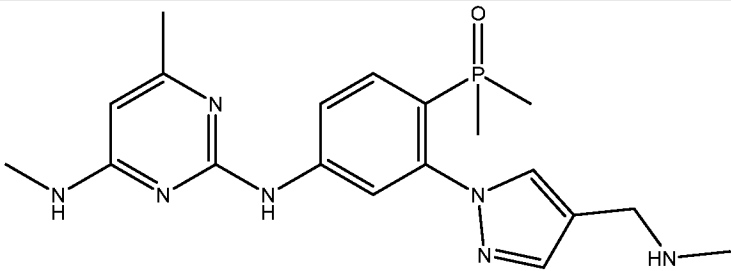
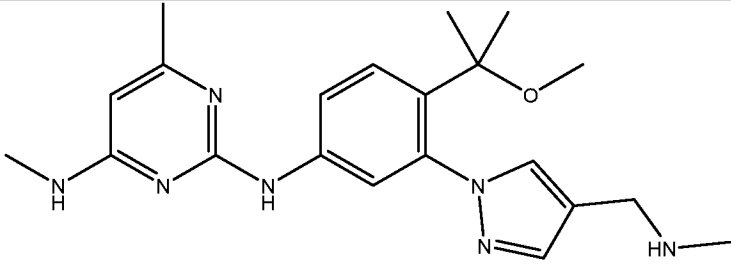
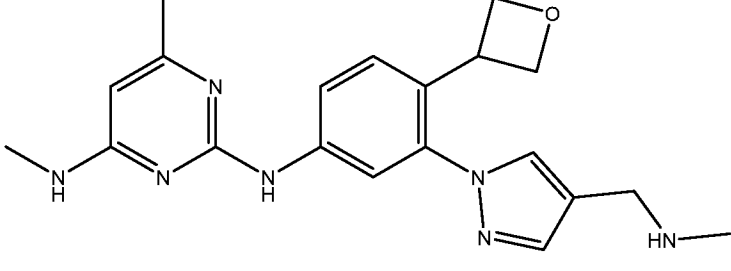
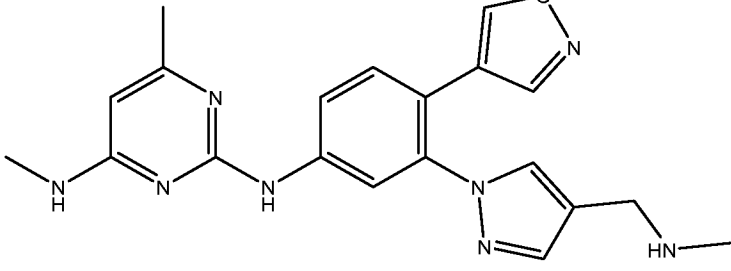
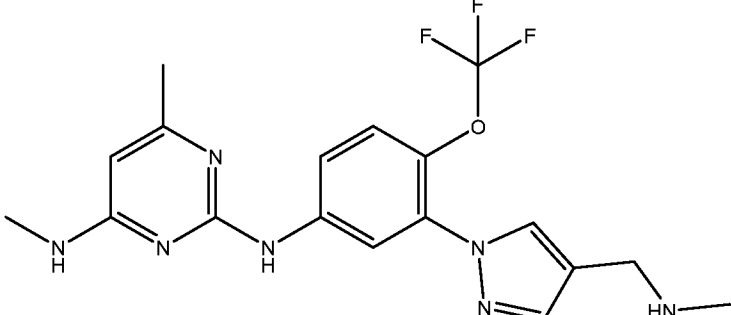
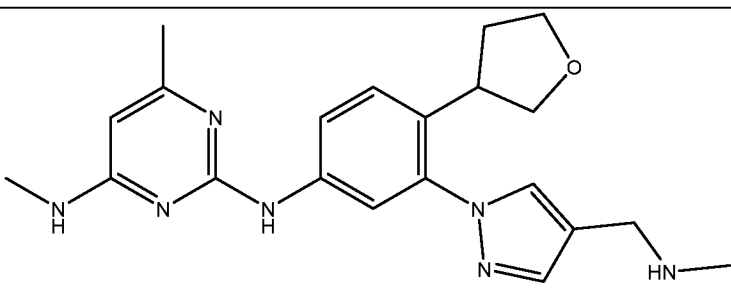
328	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C=C2)N3C=CC=C3NCCN)nc(C)c1</chem>
329	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C(F)=C(C=C2)N3C=CC=C3NCCN)nc(C)c1</chem>
330	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C(Cl)=CC=C2N3C=CC=C3C4CCCN4)nc(C)c1</chem>
331	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C(OC)=CC=C2N3C=CC=N3NCCN)nc(C)c1</chem>
332	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C#CC=C2N3C=CC=C3NCCN)nc(C)c1</chem>
333	 <chem>CN(C)c1nc(NC2=CC=C(C=C2)C(OC)=CC=C2N3C=CC=C3[C@H]4CCCN4)nc(C)c1</chem>

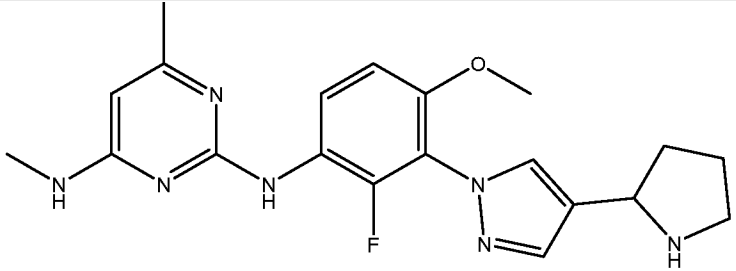
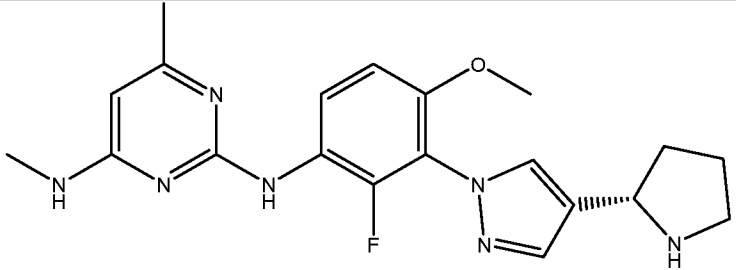
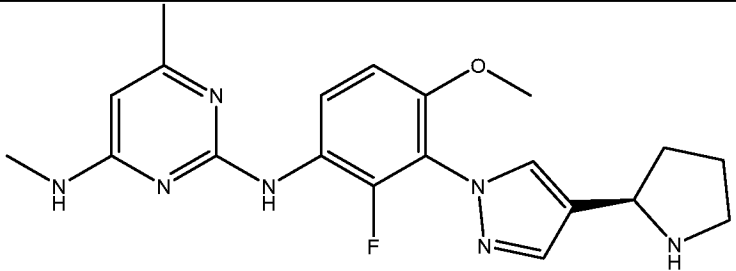
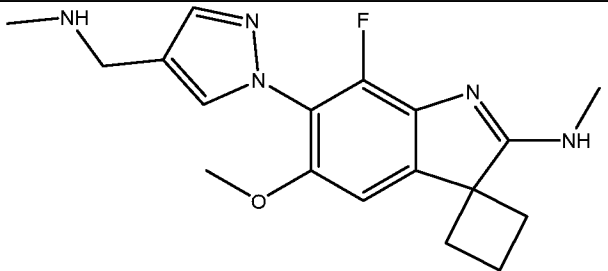
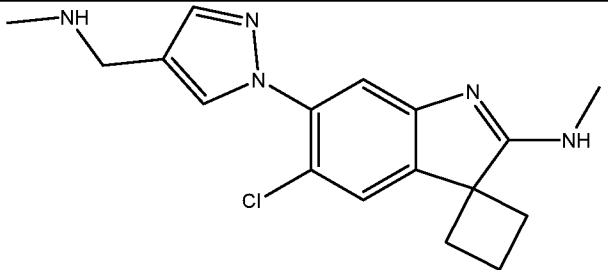
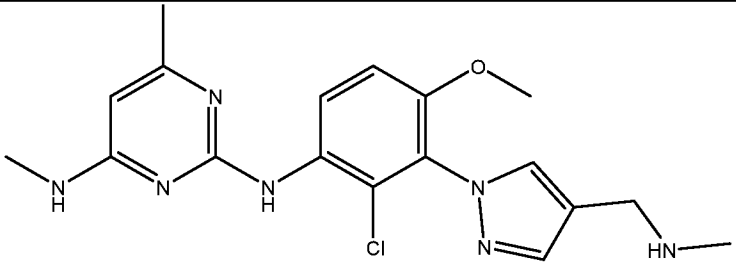
334	
335	
336	
337	
338	
339	

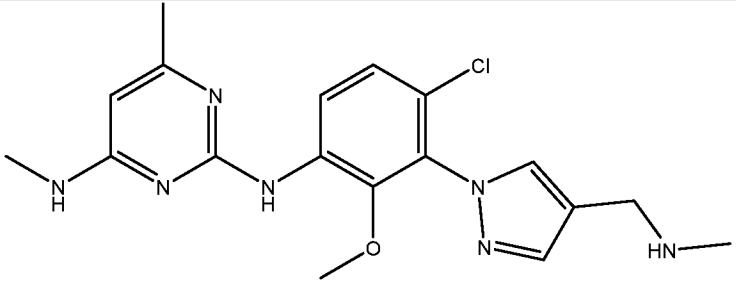
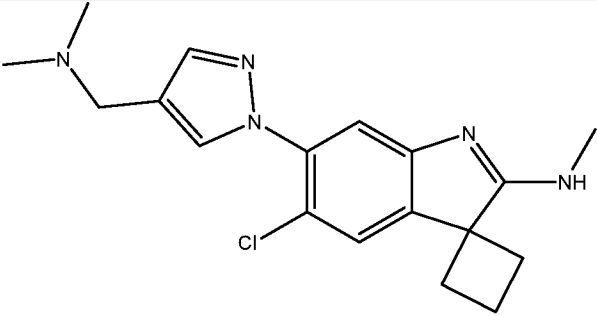
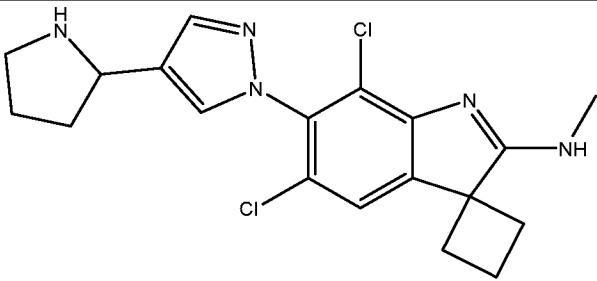
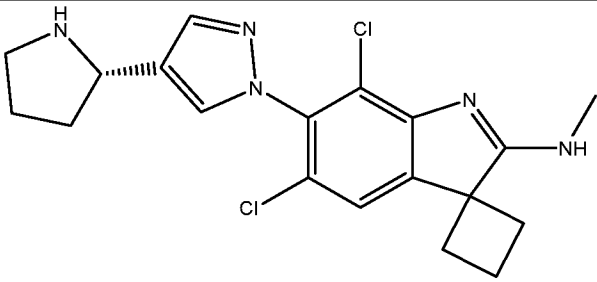
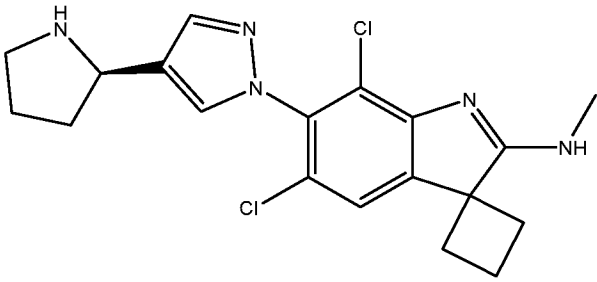
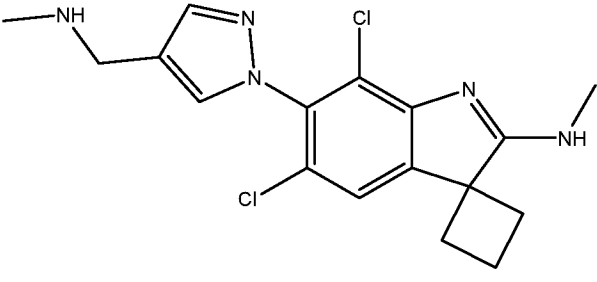
340	
341	
342	
343	
344	

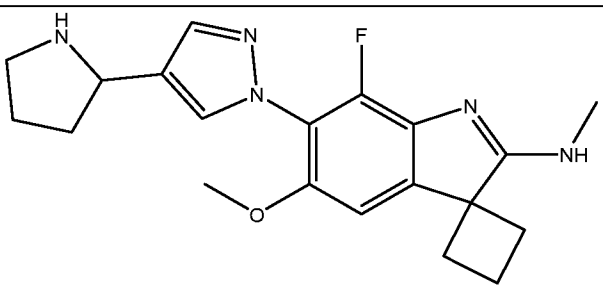
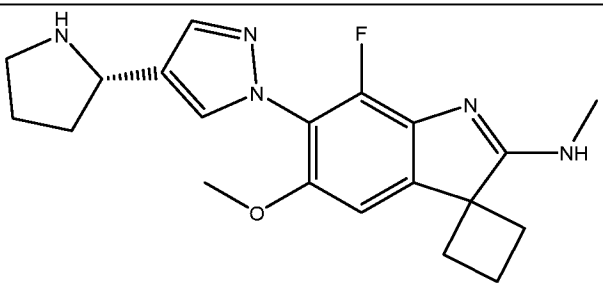
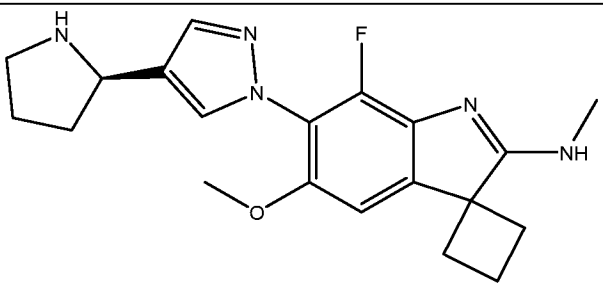
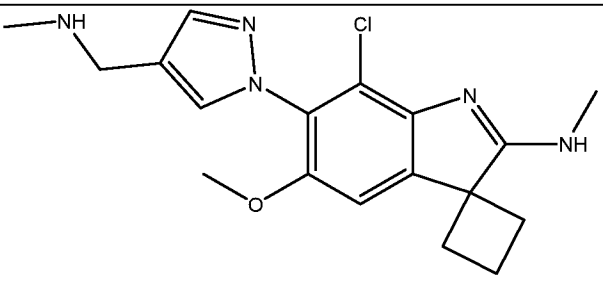
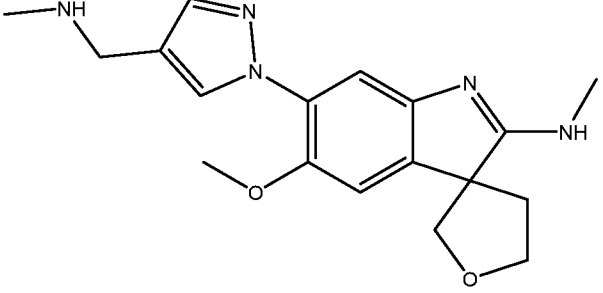
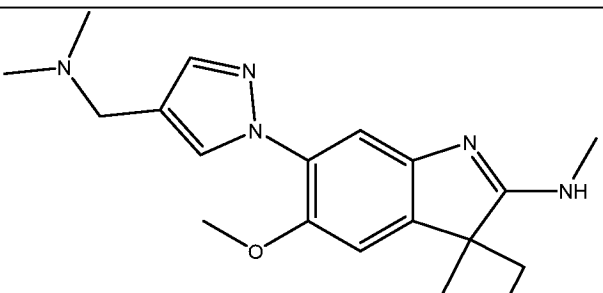
345	
346	
347	
348	
349	
350	

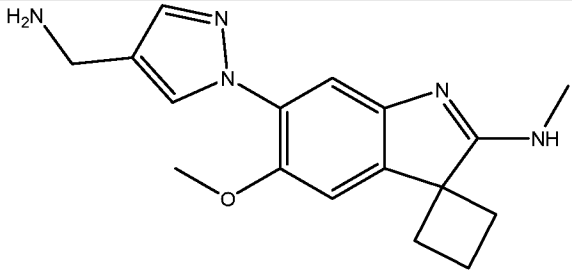
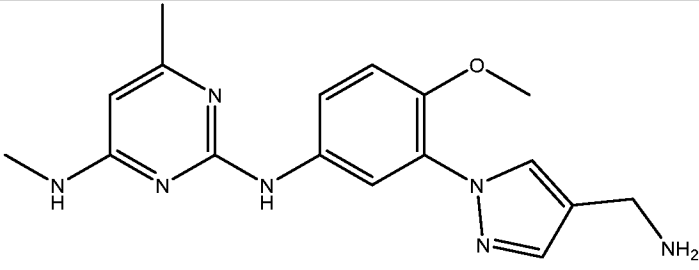
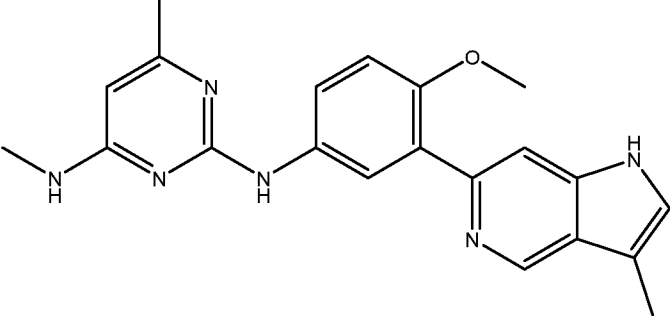
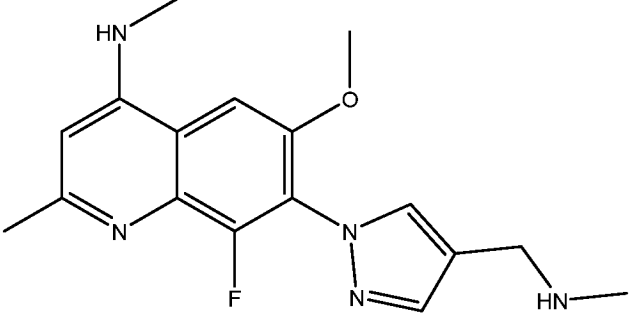
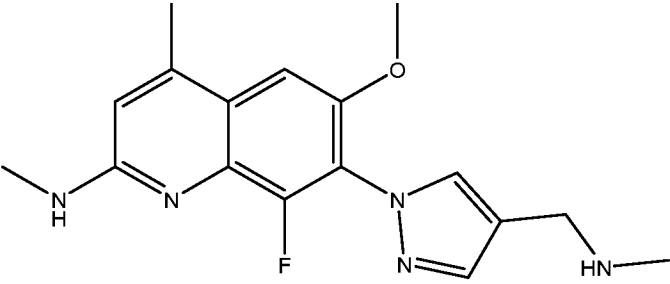
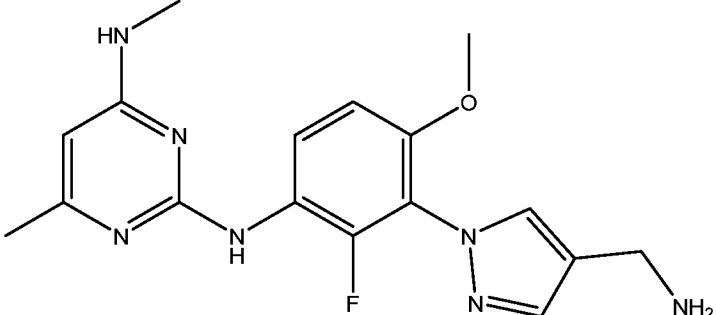
351	
352	
353	
354	
355	
356	

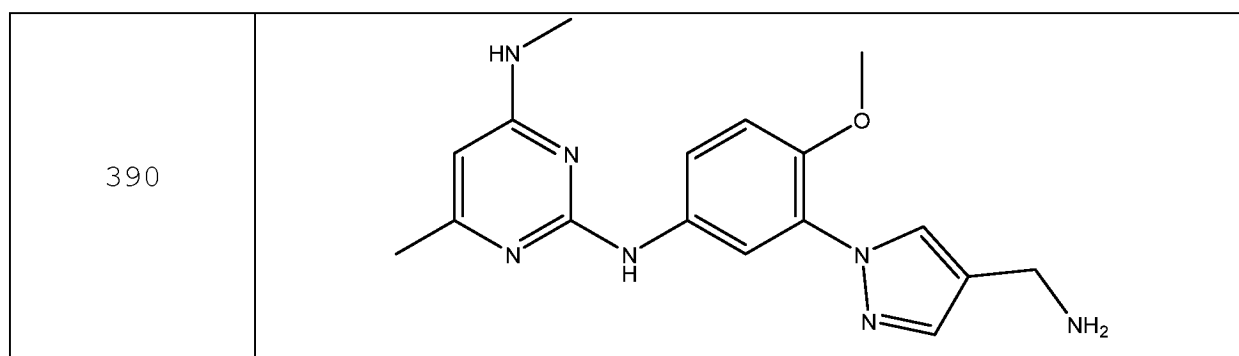
357	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C(=O)N(C)C</chem>
358	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C(C)(C)OC</chem>
359	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C4CCOC4</chem>
360	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C4=CC=CC=C4C5=CC=NN=C5</chem>
361	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C(F)(F)F</chem>
362	 <chem>CNc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N(C3=CC=CN3)CCNC)nc(C)n1C4CCOC4</chem>

363	
364	
365	
366	
367	
368	

369	
370	
371	
372	
373	
374	

375	
376	
377	
381	
382	
383	

384	
385	
386	
387	
388	
389	



Подразумевается, что используемый в данном документе "алкил", "C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- или C₆алкил" или "C₁-C₆алкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы с длиной прямой (линейной) цепи C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ и насыщенные алифатические углеводородные группы с длиной разветвленной цепи C₃, C₄, C₅ или C₆. В некоторых вариантах осуществления подразумевается, что C₁-C₆алкил включает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

В определенных вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов углерода (например, C₁-C₆ в случае прямой цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи), и в другом варианте осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит четыре или меньше атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической углеводородной одно- или многокольцевой (например, конденсированной, с мостиковой связью или спирокольцевой) системе с 3-30 атомами углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и адамантил. Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированной, с мостиковой связью или спирокольцевой) или

11-14-членной трициклической кольцевой системе (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой), содержащей один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают без ограничения пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиэтанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротииопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'-Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'-Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'-Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п. В случае полициклических неароматических колец неароматическим должно быть только одно из колец (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил или 2,3-дигидроиндол).

Термин "необязательно замещенный алкил" относится к незамещенному алкилу или алкилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие

заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Подразумевается, что используемый в данном документе "алкильный линкер" или "алкиленовый линкер" включает насыщенные двухвалентные алифатические углеводородные группы с длиной прямой (линейной) цепи C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6 и насыщенные алифатические углеводородные группы с длиной разветвленной цепи C_3 , C_4 , C_5 или C_6 . В некоторых вариантах осуществления подразумевается, что C_1 - C_6 алкиленовый линкер включает C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 - и C_6 алкиленовые линкерные группы. Примеры алкиленового линкера включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как без ограничения метил ($-CH_2-$), этил ($-CH_2CH_2-$), н-пропил ($-CH_2CH_2CH_2-$), изопропил ($-CHCH_3CH_2-$), н-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), втор-бутил ($-CHCH_3CH_2CH_2-$), изобутил ($-C(CH_3)_2CH_2-$), н-пентил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), втор-пентил ($-CHCH_3CH_2CH_2CH_2-$) или н-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

"Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению вышеописанным алкилам, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых вариантах осуществления термин "алкенил" включает алкенильные группы с прямой цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы.

В определенных вариантах осуществления алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов

углерода в своем каркасе (например, C_2-C_6 в случае прямой цепи, C_3-C_6 в случае разветвленной цепи). Термин " C_2-C_6 " включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин " C_3-C_6 " включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Термин "необязательно замещенный алкенил" относится к незамещенному алкенилу или алкенилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламиникарбонил, диалкиламиникарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

"Алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению вышеописанным алкилам, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления "алкинил" включает алкинильные группы с прямой цепью (например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов углерода в своем каркасе (например, C_2-C_6 в случае прямой цепи, C_3-C_6 в случае разветвленной цепи). Термин " C_2-C_6 " включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин " C_3-C_6 " включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. Подразумевается, что используемый в данном документе

"C₂-C₆алкениленовый линкер" или "C₂-C₆алкиниленовый линкер" включает двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы с длиной цепи (линейной или разветвленной) C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆. В некоторых вариантах осуществления подразумевается, что C₂-C₆алкениленовый линкер включает C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆алкениленовые линкерные группы.

Термин "необязательно замещенный алкинил" относится к незамещенному алкинилу или алкинилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты с одним или несколькими обозначенными заместителями. В некоторых вариантах осуществления замещенный гетероциклоалкил включает гетероциклоалкил, замещенный одной или несколькими алкильными группами, такой как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

"Арил" включает группы с определенной степенью ароматичности, в том числе "конъюгированные" или полициклические системы с одним или несколькими ароматическими кольцами, кольцевые структуры которых не содержат какого бы то ни было гетероатома. Примеры включают фенил, нафталенил и т. д.

"Гетероарильные" группы представляют собой арильные группы, как определено выше, за исключением того, что в их кольцевой структуре содержится от одного до четырех гетероатомов, и могут также называться "арильными гетероциклами" или "гетероароматическими соединениями". Подразумевается, что используемый в данном документе термин "гетероарил" включает стабильное 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окисленными (т. е. $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где $p=1$ или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не больше 1.

Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т. п.

Более того, термины "арил" и "гетероарил" включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, индолизин.

Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях в кольце (например, по образующему кольцо атому углерода или гетероатому, такому как N) такими заместителями, как описаны выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксиллом, алкокси, алкилкарбониллокси,

арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилатом, алкилкарбонилом, алкиламинокарбонилом, аралкиламинокарбонилом, алкениламинокарбонилом, алкилкарбонилом, арилкарбонилом, аралкилкарбонилом, алкенилкарбонилом, алкоксикарбонилом, аминокрбонилом, алкилтиокрбонилом, фосфатом, фосфонато, фосфинато, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоилом и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокрбонилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонато, сульфамойлом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. Арильные и гетероарильные группы также могут конденсироваться или образовывать мостики с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием таким образом полициклической системы (например, тетралина, метилендиоксифенила, такого как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

Подразумевается, что используемые в данном документе "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" включают любое стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода, причем любое из них может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Карбоцикл включает циклоалкил и арил. В некоторых вариантах осуществления подразумевается, что C₃-C₁₄карбоцикл включает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла, в том числе, например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, и [4.4.0]бициклодекан, и [2.2.2]бициклооктан. Кольцо с мостиковой связью образуется,

когда один или несколько атомов углерода связывают два атома углерода, не являющихся смежными. В одном варианте осуществления мостик таких колец представляет собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразовывает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо содержит мостиковую связь, то заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостике. Конденсированные кольца (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спирокольца также включены.

Используемые в данном документе "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" включают любую кольцевую структуру (насыщенную, ненасыщенную или ароматическую), которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (например, 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S). Гетероцикл включает гетероциклоалкил и гетероарил. Примеры гетероциклов включают без ограничения морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, оксетан, пиран, тетрагидропиран, азетидин и тетрагидрофуран.

Примеры гетероциклических групп включают без ограничения акридинил, азоксинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H, 6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил (например, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил), морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил,

пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тифенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода при обозначенном атоме заменены группой, выбранной из указанных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает, и что в результате замещения образуется стабильное соединение. Если заместитель представляет собой оксо или кето (т. е. =O), то при атоме заменены 2 атома водорода. Кето-заместители отсутствуют на ароматических фрагментах. Двойные связи кольца, используемые в данном документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными атомами кольца (например, $C=C$, $C=N$ или $N=N$). Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение с достижением подходящей степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективное терапевтическое средство.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный" означает не являющийся замещенным (например, ни один из одного или нескольких атомов водорода при обозначенной переменной не заменен любой другой группой) или являющийся замещенным (например, любые один или несколько атомов водорода при обозначенной переменной заменены группой, выбранной из указанных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает, и что в результате замещения

образуется стабильное соединение).

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Если какая-либо переменная (например, R) встречается больше одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, если показано, что группа замещена 0-2 R-фрагментами, то группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R-фрагментами, и R в каждом случае выбран независимо из определения R. Также допускаются комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к образованию устойчивых соединений.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает группы с -ОН или -O⁻.

Используемые в данном документе "галогено" или "галоген" относятся к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "пергалоедированный", как правило, относится к фрагменту, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена. Термин "галогеналкил" или "галогеналкоксил" относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена.

Термин "карбонил" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, присоединенный двойной связью к атому кислорода. Примеры фрагментов, содержащих карбонил, включают без ограничения альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т. д.

Термин "карбоксил" относится к -COOH или его сложному C₁-C₆алкильному эфиру.

"Ацил" включает фрагменты, которые содержат ацильный радикал (R-C(O)-) или карбонильную группу. "Замещенный ацил"

включает ацильные группы, где один или несколько атомов водорода заменены, например, алкильными группами, алкинильными группами, галогеном, гидроксильной группой, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил-, карбоксилатом, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, аминокарбонил-, алкиламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, алкилтиокарбонил-, алкоксил-, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламином, диариламином и алкилариламином), ациламино (в том числе алкилкарбониламином, арилкарбониламином, карбамоил- и уреидо-), амидино-, имино-, сульфгидрилом, алкилтио-, арилтио-, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинил-, сульфонатом, сульфамидом, сульфонамидом, нитро-, трифторметил-, циано-, азидо-, гетероциклическим, алкиларил- или ароматическим или гетероароматическим фрагментом.

"Ароил" включает фрагменты с арильным или гетероароматическим фрагментом, связанным с карбонильной группой. Примеры ароильных групп включают бензил-, нафтилкарбонил- и т. д.

"Алкоксиалкил", "алкиламиноалкил" и "тиоалкоксиалкил" включают алкильные группы, описанные выше, где один или несколько атомов углерода в углеводородном каркасе заменены атомами кислорода, азота или серы.

Термин "алкокси" или "алкоксил" включает замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают без ограничения метокси-, этокси-, изопропилокси-, пропокси-, бупокси- и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены группами, такими как алкенил-, алкинил-, галоген-, гидроксил-, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил-, карбоксилат-, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, аминокарбонил-, алкиламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, алкилтиокарбонил-, алкоксил-, фосфат-, фосфонат-, фосфинат-, амино (в том числе алкиламино-,

диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфonato, сульфоамино, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры алкоксигрупп, замещенных галогеном, включают без ограничения фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

Термин "простой эфир" или "алкокси" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом кислорода, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления термин включает "алкоксиалкил", который относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода, который ковалентно связан с алкильной группой.

Термин "сложный эфир" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин "сложный эфир" включает алкоксикарбонилгруппы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т. д.

Термин "тиоалкил" включает соединения или фрагменты, которые содержат алкильную группу, присоединенную к атому серы. Тиоалкильные группы могут быть замещены группами, такими как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, карбоксильная, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфonato, сульфоамино, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или

ароматические или гетероароматические фрагменты.

Термин "тиокарбонил" или "тиокарбокси" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, присоединенный двойной связью к атому серы.

Термин "простой тиоэфир" включает фрагменты, которые содержат атом серы, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Примеры простых тиоэфиров включают без ограничения алктиоалкилы, алктиоалкенилы и алктиоалкинилы. Термин "алктиоалкилы" включает фрагменты с алкильной, алкенильной или алкинильной группой, связанной с атомом серы, который связан с алкильной группой. Аналогичным образом, термин "алктиоалкенилы" относится к фрагментам, где алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкенильной группой; и "алктиоалкинилы" относятся к фрагментам, где алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкинильной группой.

Используемый в данном документе "амин" или "амино" относится к -NH_2 . Термин "алкиламино" включает группы соединений, где атом азота из -NH_2 связан с по меньшей мере одной алкильной группой. Примеры алкиламиногрупп включают бензиламино, метиламино, этиламино, фенэтиламино и т. д. "Диалкиламино" включает группы, где атом азота из -NH_2 связан с двумя алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают без ограничения диметиламино и диэтиламино. "Ариламино" и "диариламино" включают группы, где атом азота связан по меньшей мере с одним или двумя арильными группами соответственно. "Аминоарил" и "аминоарилокси" относятся к арилу и арилокси, замещенным аминами. "Алкилариламино", "алкиламиноарил" или "ариламиноалкил" относятся к аминогруппе, которая связана по меньшей мере с одной алкильной группой и по меньшей мере одной арильной группой. "Алкаминоалкил" относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой. Термин "ациламино" включает группы, где атом азота связан с ацильной группой. Примеры ациламино включают без ограничения группы алкилкарбониламино,

арилкарбониламино, карбамоила и уреидо.

Термин "амид" или "аминокарбокси" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом азота, который связан с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термин включает "алкаминокарбоксильные" группы, которые включают алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Он также включает "ариламинокарбоксильные" группы, которые включают арильные или гетероарильные фрагменты, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термины "алкиламинокарбокси", "алкениламинокарбокси", "алкиниламинокарбокси" и "ариламинокарбокси" включают фрагменты, где алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные фрагменты, соответственно, связаны с атомом азота, который, в свою очередь, связан с атомом углерода карбонильной группы. Амиды могут быть замещены заместителями, такими как алкил с прямой цепью, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Заместители при амидных группах могут быть дополнительно замещены.

Соединения по настоящему изобретению, которые содержат атомы азота, могут быть превращены в N-оксиды путем обработки с помощью окисляющего средства (например, 3-хлорпероксибензойной кислоты (*m*CPBA) и/или пероксидов водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что все указанные и заявленные азотсодержащие соединения, если позволяют валентность и структура, включают как указанное соединение, так и его производное в виде N-оксида (которое может быть обозначено как $N \rightarrow O$ или $N^+ - O^-$). Более того, в других случаях за счет атомов азота соединения по настоящему изобретению могут быть превращены в N-гидроксисоединения или N-алкоксисоединения. В некоторых вариантах осуществления N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина с помощью окисляющего средства, такого как *m*-CPBA. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если

позволяют валентность и структура, охватывают как показанное соединение, так и его N-гидрокси- (т. е. N-OH) и N-алкокси- (т. е. N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, C₁-C₆алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

В настоящем описании в некоторых случаях структурная формула соединения для удобства представляет определенный изомер, однако настоящее изобретение включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры, основанные на асимметрическом атоме углерода, стереоизомеры, таутомеры и т. п., при этом следует понимать, что не все изомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности. Кроме того, соединениям, представленным определенной формулой, может быть свойственный полиморфизм кристаллов. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или их ангидрид или гидрат включены в объем настоящего изобретения.

"Изомерия" означает соединения, которые характеризуются одинаковой молекулярной формулой, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отображениями друг друга, называют "диастереоизомерами", а стереоизомеры, являющиеся не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называют "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называют "рацемической смесью".

Атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями, называют "хиральным центром".

"Хиральный изомер" означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерной смесью". При наличии одного хирального центра стереоизомер можно характеризовать с помощью абсолютной конфигурации (R или S)

данного хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, расположены в соответствии с *правилом последовательности* по Кану, Ингольду и Прелогу (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; исправление 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Лондон), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Геометрический изомер" означает диастереомеры, которые существуют благодаря затрудненному вращению вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутила). Названия этих конфигураций отличаются префиксами цис- и транс- или Z- и E-, которые указывают на то, находятся ли группы по одну сторону или же по разные стороны от двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, то подразумевается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают любые изомерные формы, при этом следует понимать, что не все изомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности.

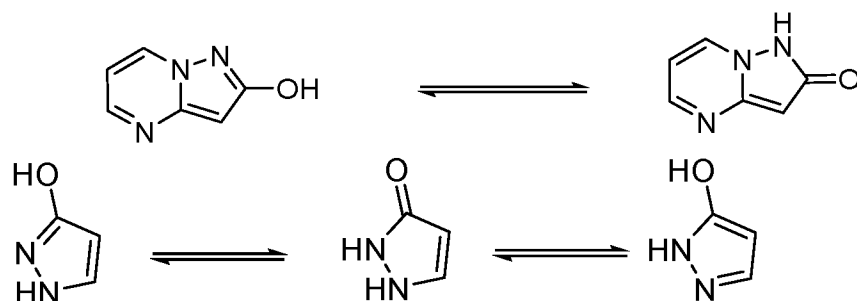
Более того, структуры и другие соединения, обсуждаемые в настоящем изобретении, включают все их атропоизомеры, при этом следует понимать, что не все атропоизомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности. "Атропоизомеры" представляют собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропоизомеры существуют благодаря ограниченному вращению, обусловленному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропоизомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методиках хроматографии оказалось возможным в некоторых случаях разделять смеси двух

атропоизомеров.

"Таутомер" представляет собой один из двух или более структурных изомеров, существующих в равновесии и легко превращаемых из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, которая сопровождается перемещением смежных сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси ряда таутомеров в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя и pH. Понятие о таутомерах, которые являются взаимопревращающимися при видах таутомеризации, называется таутомерией.

Среди различных возможных типов таутомерии наблюдают главным образом два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате реакции альдегидной группы ($-CHO$) в цепной молекуле сахара с одной из гидроксигрупп ($-OH$) в той же молекуле с приданием ей циклической (кольцеобразной) формы, которой характеризуется глюкоза.

Типичными таутомерными парами являются кето-енольная, амид-нитрильная, лактам-лактимная, таутомерия амида-имидной кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеосооснованиях, таких как гуанин, тимин и цитозин), имин-енаминная и енамин-енаминная. Примеры лактам-лактимной таутомерии приведены ниже.



Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то подразумевается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, при этом названия соединений не

исключают какую-либо таутомерную форму. Будет понятно, что определенные таутомеры могут характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другие.

Термин "кристаллические полиморфы", "полиморфы" или "кристаллические формы" означает кристаллические структуры, при которых соединение (или его соль, или сольват) может кристаллизоваться с образованием различных типов кристаллической решетки, все из которых имеют одинаковый элементарный состав. Разные кристаллические формы обычно характеризуются разными дифракционными рентгенограммами, спектром инфракрасного излучения, значениями температуры плавления, значениями плотности, формами кристаллов, оптическими и электрическими свойствами, стабильностью и растворимостью. Повторная кристаллизация растворителя, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут обуславливать преобладание одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений можно получать посредством кристаллизации при разных условиях.

Соединения любой формулы, описанной в данном документе, включают собственно эти соединения, а также их соли и их сольваты, если это применимо. Соль, например, может быть образована анионом и положительно заряженной группой (например, амина) на замещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат). Термин "фармацевтически приемлемый анион" означает анион, подходящий для образования фармацевтически приемлемой соли. Подобным образом соль также может быть образована катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатной) на замещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные бензольные соединения также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, или же в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты на основе этанола, сольваты на основе ацетона и т. д.

"Сольват" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения в кристаллическом твердом состоянии имеют тенденцию удерживать постоянную молярную долю молекул растворителя с образованием таким образом сольвата. Если растворитель представляет собой воду, то образованный сольват является гидратом; а если растворитель представляет собой спирт, то образованный сольват является алкоголятом. Гидраты образуются за счет объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при этом вода остается в своем молекулярном состоянии в виде H_2O .

Используемый в данном документе термин "аналог" относится к химическому соединению, которое структурно подобно другим, но незначительно отличается по составу (например, заменой одного атома атомом другого элемента, или присутствием конкретной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое подобно или сравнимо с эталонным соединением по функциям и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

Как определено в данном документе, термин "производное" относится к соединениям, которые имеют общую структуру основы и замещены различными группами, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления все соединения, представленные формулой (II), представляют собой замещенные бигетероциклические соединения и характеризуются формулой (II) в качестве общей основы.

Термин "биоизостер" относится к соединению, полученному в

результате обмена атома или группы атомов на другие, во многом аналогичные, атом или группу атомов. Целью биоизостерической замены является создание нового соединения с биологическими свойствами, аналогичными исходному соединению. Биоизостерическая замена может опираться на физико-химические или топологические данные. Примеры биоизостеров карбоновых кислот включают без ограничения ацилсульфонимиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Используемые в данном документе выражения "один или несколько из А, В или С", "один или несколько из А, В или С", "один или несколько из А, В и С", "один или несколько из А, В и С", "выбранный из группы, состоящей из А, В и С", "выбранный из А, В и С" и т. п. применяются взаимозаменяемо и все они относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, т. е. означают один или несколько А, один или несколько В, один или несколько С или любую их комбинацию, если не указано иное.

В настоящем изобретении предусмотрены способы синтеза соединений любой из формул, описанных в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрены подробно описанные способы синтеза различных раскрытых соединений по настоящему изобретению в соответствии с нижеприведенными схемами, а также схемами, представленными в разделе "Примеры".

По всему описанию, если композиции описаны как характеризующиеся, включающие или содержащие конкретные компоненты, то предполагается, что данные композиции также состоят главным образом из перечисленных компонентов или состоят из перечисленных компонентов. Подобным образом, если способы или процессы описаны как характеризующиеся, включающие или

предусматривающие конкретные стадии процесса, то данные процессы также включают главным образом перечисленные стадии обработки или включают перечисленные стадии обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения при условии, что настоящее изобретение остается выполняемым. Более того, две или больше стадий или действий можно осуществлять одновременно.

В способах синтеза по настоящему изобретению может допускаться широкий ряд функциональных групп, поэтому можно применять различные замещенные исходные материалы. В способах требуемое конечное соединение, как правило, получают в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может требоваться дополнительное превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов с применением коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных из литературы, или из легко получаемых промежуточных соединений с применением стандартных способов и процедур синтеза, которые либо известны специалистам в данной области, либо будут очевидны специалисту в данной области в свете представленных в данном документе идей. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул, а также преобразования функциональных групп и манипуляции с ними можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях из данной области. Даже если не ограничиваться каким-либо одним или несколькими источниками, такие классические тексты, как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^{-ое} издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{-е} издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley

and Sons (1995), включенные в данный документ посредством ссылки, являются полезными и общепризнанными справочными пособиями по органическому синтезу, известными специалистам в данной области. Нижеприведенные описания способов синтеза предназначены для иллюстрирования, а не ограничения, общих способов получения соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно легко получать с помощью множества способов, известных специалистам в данной области. Соединения по настоящему изобретению, соответствующие любой из формул, описанных в данном документе, можно получать в соответствии с процедурами, проиллюстрированными на схемах 1-4 ниже, из коммерчески доступных исходных материалов или исходных материалов, которые можно получить с применением процедур, известных из литературы. Некоторые переменные (такие как R⁶ и R⁷) на схемах 1-4 являются такими, как определено в любой формуле, описанной в данном документе, если не указано иное.

Специалист в данной области заметит, что в последовательностях реакций и схемах синтеза, описанных в данном документе, может изменяться порядок определенных стадий, таких как введение и удаление защитных групп.

Специалисту в данной области будет понятно, что для определенных групп может требоваться защита от условий реакции посредством применения защитных групп. Защитные группы также можно применять для дифференцирования сходных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и информацию о том, как вводить и удалять такие группы, можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999.

Предпочтительные защитные группы включают без ограничения следующие.

Для гидроксильного фрагмента: TBS, бензил, THP, Ac.

Для карбоновых кислот: сложный бензиловый эфир, сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир, сложный аллиловый эфир.

Для аминов: Cbz, BOC, DMB.

Для диолов: Ac (x2) TBS (x2) или взятые вместе ацетониды.

Для тиолов: Ac.

Для бензимидазолов: SEM, бензил, PMB, DMB.

Для альдегидов: диалкилацетали, такие как диметоксиацеталь или диэтилацеталь.

С помощью схем реакций, описанных в данном документе, может быть получено множество стереоизомеров. Если конкретный стереоизомер не указан, то это означает, что подразумеваются все возможные стереоизомеры, которые могут быть получены в результате реакции. Специалисту в данной области будет понятно, что реакции можно оптимизировать для получения одного предпочтительного изомера или можно разработать новые схемы для получения одного изомера. Если получают смеси, то для разделения изомеров можно принять такие методики, как препаративная тонкослойная хроматография, препаративная HPLC, препаративная хиральная HPLC или препаративная SFC.

Нижеприведенные сокращения используются по всему описанию и определены ниже.

ACN ацетонитрил

Ac ацетил

AcOH уксусная кислота

AlCl₃ хлорид алюминия

BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)

t-BuOK калия трет-бутоксид

tBuONa или t-BuONa натрия трет-бутоксид

br широкий

Boc трет-бутоксикарбонил

Cbz бензилоксикарбонил

CDCl₃CHCl₃ хлороформ

CH₂Cl₂ дихлорметан

CH₃CN ацетонитрил

CsCO₃ карбонат цезия

CH₃NO₃ нитрометан

d дублет

dd дублет дублетов

dq дублет квартетов

DCE 1,2-дихлорэтан

DCM дихлорметан

Δ нагревание
 δ химический сдвиг
 DIEA N,N-диизопропилэтиламин (основание Хунига)
 DMB 2,4-диметоксибензил
 DMF N,N-диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 DMSO-*d*6 дейтерированный диметилсульфоксид
 EA или EtOAc этилацетат
 ES электрораспыление
 Et₃N триэтиламин
 экв. эквиваленты
 г граммы
 ч часы
 H₂O вода
 HCl хлороводород или соляная кислота
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 Гц герц
 IPA изопропиловый спирт
 i-PrOH изопропиловый спирт
 J константа взаимодействия ЯМР
 K₂CO₃ карбонат калия
 KI йодид калия
 KCN цианид калия
 LCMS или LC-MS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 М молярный
 m мультиплет
 mg миллиграмм
 МГц мегатерц
 mL миллилитр
 мм миллиметр
 ммоль миллимоль
 mol моль
 [M+1] молекулярный ион плюс одна единица массы
 m/z соотношение массы и заряда

m-CPBA мета-хлорпербензойная кислота
 MeCN ацетонитрил
 MeOH метанол
 MeI йодистый метил
 мин. минуты
 мкм микрометр
 MsCl мезилхлорид
 MW микроволновое облучение
 N нормальный
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NH₃ аммиак
 NaBH(AcO)₃ триацетоксиборогидрид натрия
 NaI йодид натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NH₄Cl хлорид аммония
 NH₄HCO₃ бикарбонат аммония
 нм нанометр
 NMP N-метилпирролидинон
 NMR ядерный магнитный резонанс
 Pd(OAc)₂ ацетат палладия (II)
 Pd/C палладий на угле
 Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
 PMB пара-метоксибензил
 ppm частей на миллион
 POCl₃ хлористый фосфорил
 преп-HPLC препаративная высокоэффективная жидкостная
 хроматография
 PTSA пара-толуолсульфоновая кислота
 p-TsOH пара-толуолсульфоновая кислота
 RT время удерживания
 rt комнатная температура
 s синглет
 t триплет
 t-BuXPhos 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-
 триизопропилбифенил
 TEA триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

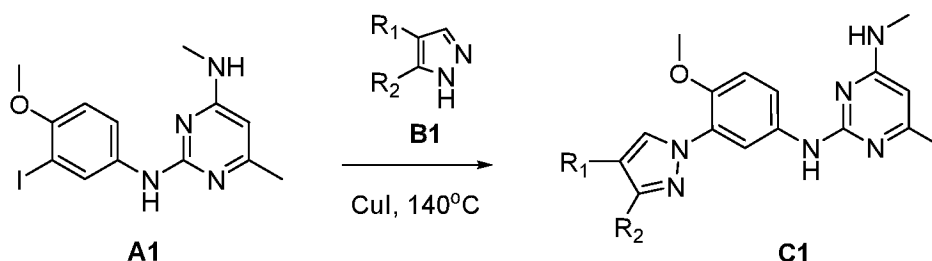
TfO трифлат

THP тетрагидропиран

TsOH толуолсульфоновая кислота

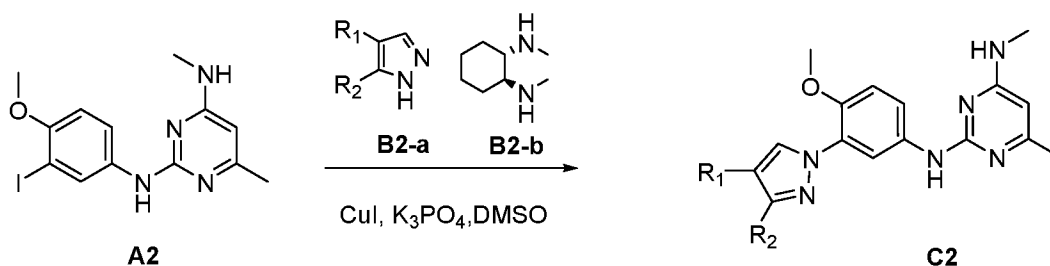
UV ультрафиолет

Схема 1



На схеме 1 показан общий путь синтеза N2-(4-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина **C1**. Арильодид, такой как N2-(3-йод-4-метоксифенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамин **A1**, или подобный реагент нагревают в органическом растворителе (например, DMSO) с солью меди (например, CuI) и азотсодержащим гетероциклом (например, дизамещенным пиразолом **B1**). Полученный замещенный арильный или гетероарильный аналог **C1** может использоваться в дальнейшей обработке, такой как алкилирование и образование соли.

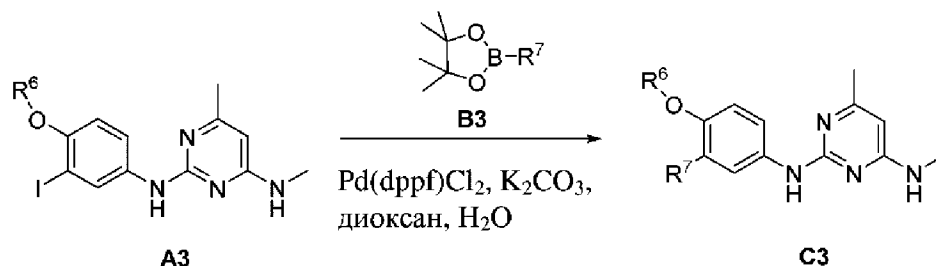
Схема 2



На схеме 2 показан альтернативный общий путь синтеза N2-(4-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина **C2**. Арильодид, такой как N2-(3-йод-4-метоксифенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамин **A2**, или подобный реагент объединяют в органическом растворителе (например, DMSO) с солью меди (например, CuI), слабым основанием (например, K₃PO₄), диаминовым лигандом (например, (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамином **B2-b**) и азотсодержащим гетероциклом (например, дизамещенным пиразолом **B2-a**). Полученный замещенный арильный или

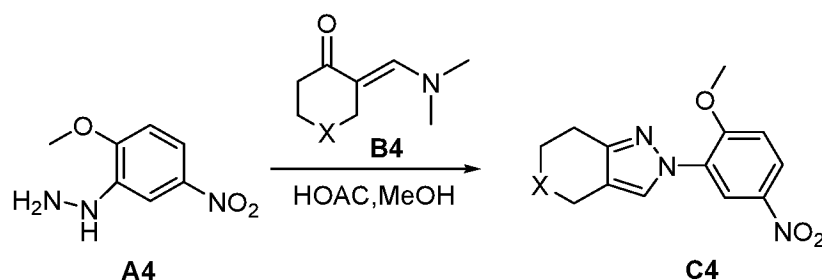
гетероарильный аналог **C2** может применяться в дальнейшей обработке, такой как алкилирование и образование соли.

Схема 3



На схеме 3 показан общий путь синтеза N2-(4-замещенный-фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина **C3**. Арилгалогенид, такой как N2-(3-йод-4-метоксифенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамин **A3**, или подобный реагент объединяют в смеси органического растворителя (например, диоксана) и воды с соединением палладия (II) (например, Pd(dppf)Cl_2), слабым основанием (например, K_2CO_3) и арил- или гетероарилборонатом (например, **B3**) с получением замещенного арильного или гетероарильного аналога **C3**.

Схема 4



На схеме 4 показан общий путь синтеза 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-2H-пиразольного соединения **C4** (X может представлять собой CH_2 , или NH , или O). Арилгидразид, такой как (2-метокси-5-нитрофенил)гидразин **A4**, или подобный реагент объединяют в органическом растворителе (например, метаноле) с енаминодикетоном (например, **B4**) в присутствии кислоты (например, уксусной кислоты) с получением замещенного арильного или гетероарильного промежуточного соединения **C4** посредством реакции циклоконденсации.

Рядовому специалисту в данной области будет понятно, что на вышеприведенных схемах порядок многих стадий взаимозаменяем.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют гистонметилтрансферазную активность G9a, также известной как

KMT1C (лизин-метилтрансфераза 1C) или ENMT2 (гистонметилтрансфераза эухроматина 2), или ее мутантной формы, и, соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения определенные соединения, раскрытые в данном документе, являются кандидатами для лечения или предупреждения определенных состояний, заболеваний и нарушений, в которых участвует ENMT2. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения состояний и заболеваний, на протекание которых можно оказывать влияние посредством модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, где указанный статус метилирования опосредован по меньшей мере частично активностью ENMT2. Модулирование статуса метилирования гистонов может в свою очередь повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активируемых метилированием, и/или целевых генов, подавляемых метилированием. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа, сольвата или стереоизомера.

Если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в настоящем документе, а также применение соединений для получения лекарственного препарата для лечения или предупреждения такого состояния. Лечение включает лечение человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболевания.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу модулирования активности ENMT2, которая катализирует диметилирование лизина 9 на гистоне H3 (H3K9), у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию введения субъекту, больному раком, при котором экспрессируется мутантная ENMT2, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, где соединение (соединения) ингибирует (ингибируют) гистонметилтрансферазную активность ENMT2, тем самым обеспечивая лечение рака.

В некоторых вариантах осуществления рак, опосредованный

ЕНМТ2, выбран из группы, состоящей из лейкоза, карциномы предстательной железы, гепатоцеллюлярной карциномы и рака легкого.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака головного мозга и центральной нервной системы (CNS), рака головы и шеи, рака почки, рака яичника, рака поджелудочной железы, лейкоза, рака легкого, лимфомы, миеломы, саркомы, рака молочной железы и рака предстательной железы. Предпочтительно, нуждающийся в этом субъект представляет собой субъекта, который перенес, который болен или который предрасположен к развитию рака головного мозга и CNS, рака почки, рака яичника, рака поджелудочной железы, лейкоза, лимфомы, миеломы и/или саркомы. Иллюстративные типы рака головного мозга и CNS включают медуллобластому, олигодендроглиому, атипическую тератоидную/рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, папиллому хориоидного сплетения, эпендимому, глиобластому, менингиому, опухоль нейроглии, олигоастроцитому, олигодендроглиому и пинеобластому. Иллюстративные типы рака яичника включают светлоклеточную аденокарциному яичника, эндометриоидную аденокарциному яичника и серозную аденокарциному яичника. Иллюстративные типы рака поджелудочной железы включают протоковую аденокарциному поджелудочной железы и эндокринную опухоль поджелудочной железы. Иллюстративные типы саркомы включают хондросаркому, светлоклеточную саркому мягкой ткани, саркому Юинга, гастроинтестинальную стромальную опухоль, остеосаркому, рабдомиосаркому и саркома с неуточненным диагнозом (NOS). В качестве альтернативы, типы рака, подлежащие лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, представляют собой типы рака, которые не относятся к NHL.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML) или хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), медуллобластомы,

олигодендроглиомы, светлоклеточной аденокарциномы яичника, эндометриоидной аденокарциномы яичника, серозной аденокарциномы яичника, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, эндокринной опухоли поджелудочной железы, злокачественной рабдоидной опухоли, астроцитомы, атипической тератоидной/рабдоидной опухоли, карциномы хориоидного сплетения, папилломы хориоидного сплетения, эпендимомы, глиобластомы, менингиомы, опухоли нейроглии, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы, пинеобластомы, карциносаркомы, хордомы, внегонадной герминогенной опухоли, внепочечной рабдоидной опухоли, шванномы, плоскоклеточной карциномы кожи, хондросаркомы, светлоклеточной саркомы мягкой ткани, саркомы Юинга, гастроинтестинальной стромальной опухоли, остеосаркомы, рабдомиосаркомы и саркомы с неуточненным диагнозом (NOS). Предпочтительно рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), медуллобластому, светлоклеточную аденокарциному яичника, эндометриоидную аденокарциному яичника, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, злокачественную рабдоидную опухоль, атипическую тератоидную/рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, папиллому хориоидного сплетения, глиобластому, менингиому, пинеобластому, карциносаркому, внепочечную рабдоидную опухоль, шванному, плоскоклеточную карциному кожи, хондросаркому, саркому Юинга, эпителиоидную саркому, медуллярную карциному почки, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому и/или NOS-саркому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, лейкоз или меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), и лимфомы Беркитта, и неходжкинской лимфомы. Предпочтительно, лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), фолликулярную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому. В качестве альтернативы, лейкоз представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз или лейкоз

смешанного происхождения.

В некоторых вариантах осуществления нарушение, опосредованное ЕНМТ2, представляет собой нарушение со стороны кроветворной системы.

Соединение (соединения) по настоящему изобретению ингибируют гистонметилтрансферазную активность ЕНМТ2 или ее мутантной формы, и, соответственно, в настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения состояний и заболеваний, на течение которых можно оказывать влияние посредством модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, причем указанный статус метилирования по меньшей мере частично опосредован активностью ЕНМТ2. В одном аспекте настоящего изобретения определенные соединения, раскрытые в данном документе, являются кандидатами для лечения или предупреждения определенных состояний, заболеваний и нарушений. Модулирование статуса метилирования гистонов может в свою очередь повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активируемых метилированием, и/или целевых генов, подавляемых метилированием. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Используемый в данном документе термин "субъект" является взаимозаменяемым с термином "нуждающийся в этом субъект", оба из которых относятся к субъекту, имеющему нарушение, при котором играет роль метилирование белка, опосредованное ЕНМТ2, или к субъекту, характеризующемуся повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом. "Субъект" включает млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или соответствующее отличное от человека млекопитающее, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может представлять собой дикую птицу или домашнюю птицу. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. Нуждающийся в этом субъект может представлять собой субъекта, у которого ранее диагностировали рак или предраковое состояние или которого идентифицировали как больного раком или находящегося в предраковом состоянии. Нуждающийся в этом субъект

может представлять собой субъекта, который болен раком или находится в предраковом состоянии (например, который страдает от рака или предракового состояния). В качестве альтернативы, нуждающийся в этом субъект может представлять собой субъекта, характеризующегося повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъекта, который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). Нуждающийся в этом субъект может находиться в предраковом состоянии. Нуждающийся в этом субъект может иметь трудноподдающийся лечению или устойчивый к лечению рак (т. е. рак, который не поддается или еще не поддался лечению). Субъект может быть устойчивым к лечению в начале лечения или может стать устойчивым к лечению в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления у нуждающегося в этом субъекта наблюдается рецидив рака после ремиссии на момент самой последней терапии. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в этом субъект подвергался всем известным эффективным видам терапии для лечения рака, и все они были неудовлетворительными. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в этом субъект подвергался по меньшей мере одной предшествующей терапии. В предпочтительном варианте осуществления субъект болен раком или находится в состоянии ракового заболевания. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, карциному предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному и рак легкого.

Используемое в данном документе "кандидатное соединение" относится к соединению по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфу или сольвату, которое было или будет исследовано в одном или нескольких биологических анализах *in vitro* или *in vivo* для определения, может ли данное соединение вызывать желаемый биологический или клинический ответ в клетке, ткани, системе, у животного или человека, необходимый с точки зрения исследователя или клинициста. Кандидатное соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват. Биологический или клинический ответ может

представлять собой излечение от рака. Биологический или клинический ответ может представлять собой излечение от нарушения, связанного с клеточной пролиферацией, или его предупреждение. Биологический ответ или эффект также может включать изменение уровня клеточной пролиферации или роста, которые происходят *in vitro* или в животной модели, а также другие биологические изменения, которые поддаются наблюдению *in vitro*. Биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать без ограничения анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы с применением репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и описанные в данном документе анализы.

В некоторых вариантах осуществления можно провести биологический анализ *in vitro*, который включает стадии (1) смешивания субстрата, представляющего собой гистоны (например, образца выделенных гистонов или пептида выделенных гистонов, представляющего собой остатки 1-15 гистона H3 человека), с ферментами, представляющими собой рекомбинантную ЕНМТ2; (2) добавления к данной смеси соединения по настоящему изобретению; (3) добавления нерадиоактивного и меченного ^3H S-аденозилметионина (SAM) для запуска реакции; (4) добавления избыточного количества нерадиоактивного SAM для остановки реакции; (4) отмывания от свободного несвязанного ^3H -SAM и (5) определения количества меченного ^3H субстрата, представляющего собой гистоны, любым способом, известным из уровня техники (например, с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount).

В некоторых вариантах осуществления можно провести исследование *in vitro*, которое включает стадии (1) обработки раковых клеток (например, раковых клеток молочной железы) соединением по настоящему изобретению; (2) культивирования клеток в течение установленного периода времени; (3) фиксирования клеток; (4) обработки клеток первичными антителами, которые связываются с субстратами, представляющими собой диметилированные гистоны; (5) обработки клеток вторичным антителом (например, антителом, конъюгированным с инфракрасным красителем); (6) определения количества связавшегося антитела с

помощью любого способа, известного из уровня техники (например, с применением инфракрасного сканера Licor Odyssey).

Используемые в данном документе "лечение" или "лечить" описывают ведение пациента и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата с целью облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или с целью устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин "обрабатывать" также может включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват могут или можно также использовать для предупреждения связанного заболевания, состояния или расстройства или для идентификации подходящих кандидатов для этих целей. Используемые в данном документе "предупреждение", "предупреждать" или "защита от" описывают снижение или устранение вероятности возникновения симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

Специалист в данной области может обратиться к общим текстам ссылок за подробными описаниями известных методик, которые обсуждались в данном документе, или аналогичных методик. Эти тексты включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3-е издание), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 18-е издание (1990). Разумеется, на эти тексты можно также ссылаться при создании или применении аспекта настоящего изобретения.

Используемая в данном документе "комбинированная терапия" или "совместная терапия" включает введение соединения по

настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, и по меньшей мере второго средства в качестве составной части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект такого комбинирования включает без ограничения совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие, возникающее в результате комбинирования терапевтических средств.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение любой из формул, описанных в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть нерасфасованной или в виде единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, в том числе, например, капсулу, пакет для IV вливания, таблетку, дозированный картридж для ингалятора или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава на основе раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьирует в зависимости от конкретного рассматриваемого лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что иногда необходимо вносить определенные изменения в отношении дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предусмотрено множество путей, в том числе пероральный, ингаляционный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, через легкие, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и

средства для ингаляции. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми требуемыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями.

Используемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, по результатам медицинской оценки, являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в с приемлемым соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" означает наполнитель, пригодный для получения фармацевтической композиции, который в целом является безопасным, нетоксичным, а также не является нежелательным ни с биологической, ни с другой точки зрения, и включает наполнитель, который является приемлемым для применения в области ветеринарии, а также применения в области фармацевтики для использования человеком. Используемый в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения "фармацевтически приемлемый наполнитель" включает как один, так и больше одного из таких наполнителей.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют таким образом, чтобы она отвечала требованиям предполагаемого пути введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, ингаляцию), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, применяемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как

этилендиаминтетрауксусная кислота; буферные средства, такие как, ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Препарат для парентерального введения может быть заключен в ампулы, шприцы одноразового применения или флаконы для нескольких доз, изготовленные из стекла или пластика.

Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту с помощью множества хорошо известных способов, применяемых в настоящее время для химиотерапевтического лечения. В некоторых вариантах осуществления для лечения типов рака соединение по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции непосредственно в опухоли, вводить путем инъекции в кровяное русло или полости тела, или его можно принимать перорально, или наносить с помощью пластырей для проникновения через кожу. Выбранная доза должна быть достаточной, чтобы обеспечивать эффективное лечение, но не настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Стадию болезненного состояния (например, рака, предракового состояния и т. п.) и состояние здоровья пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время лечения и в течение целесообразного периода времени после лечения.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения или предупреждения выявленного заболевания или состояния или для проявления выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть выявлен посредством любого аналитического способа, известного из уровня техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от веса, размера тела и состояния здоровья субъекта, природы и выраженности состояния, а также выбранного для введения терапевтического средства или комбинации терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества в конкретной ситуации можно определить с помощью проведения стандартного эксперимента, что находится в рамках квалификации

клинициста и осуществляется по его усмотрению. В предпочтительном аспекте подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой рак. В другом аспекте подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой нарушение, связанное с клеточной пролиферацией.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть изначально установлено либо с помощью анализов на культуре клеток, например неопластических клеток, либо на животных моделях, как правило, крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно применять для определения пригодных для людей доз и путей введения. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% особей популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% особей популяции). Соотношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффекты, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . Предпочтительными являются фармацевтические композиции, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Для обеспечения достаточных уровней активного средства (средств) или для поддержания требуемого эффекта регулируют дозировку и способ введения. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственных средств, реакции чувствительности и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3–4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и показателя клиренса конкретного

состава.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены общеизвестным образом, например, с помощью традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с применением одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или вспомогательные вещества, способствующие преобразованию активных соединений в препараты, которые можно применять в фармацевтических целях. Разумеется, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в инъекционной форме, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-буферный солевой раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы обеспечивалось легкое введение через шприц. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет применения покрывающего средства, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет применения поверхностно-активных веществ. Предупреждения действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например,

парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, сахаров, многоатомных спиртов, таких как маннит и сорбит, и хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить за счет включения в композицию средства, задерживающего абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно получать путем включения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним из перечисленных выше ингредиентов или с комбинацией таковых, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из тех, что перечислены выше. Способы получения стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов включают сушку в вакууме и лиофилизацию, в результате чего получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из их предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

Композиции для перорального применения, как правило, включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в виде таблеток. Для целей перорального введения терапевтического средства активное соединение можно объединять с наполнителями и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также можно получать с использованием жидкого носителя для применения в виде жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе применяют перорально, осуществляют полоскание и сплевывают или глотают. Фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные материалы можно включать в качестве составной части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из нижеперечисленных ингредиентов или соединения аналогичной

природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; вещество для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, примогель (Primogel) или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или стеротес (Sterotes); вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая вкусоароматическая добавка.

Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме спрей-аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозатора, что содержит подходящий газ-вытеснитель, например, такой газ, как диоксид углерода, или с помощью небулайзера.

Системное введение также можно осуществлять трансмукозальным или трансдермальным путем. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе применяют смачивающие вещества, соответствующие барьеру, который следует преодолеть. Такие смачивающие вещества общеизвестны в данной области и включают, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукзальное введение можно осуществлять за счет применения назальных спреев или суппозиторияев. В случае трансдермального введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, общеизвестных из уровня техники.

Активные соединения можно получать с помощью фармацевтически приемлемых носителей, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, в том числе имплантатов и систем доставки в микроинкапсулированной форме. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области. Материалы также могут быть получены на коммерческой

основе от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также можно применять липосомальные суспензии (в том числе липосомы, нацеливаемые на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам). Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например, описанными в патенте США № 4522811.

Особенно предпочтительно составлять композиции для перорального или парентерального применения в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Используемая в данном документе "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим для применения в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных лекарственных форм по настоящему изобретению определяется и непосредственно зависит от характерных особенностей активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь.

При терапевтических применениях дозировки фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с настоящим изобретением, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния пациента, получающего лечение, а также опыта и решения клинициста или практикующего врача, назначающих терапию, наряду с другими факторами, влияющими на выбор дозировки. Как правило, доза должна быть достаточной для получения результата в виде замедления, и предпочтительно регрессии, роста опухолей, а также предпочтительно обеспечения полной регрессии рака. Дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в сутки до приблизительно 5000 мг/кг в сутки. В предпочтительных аспектах дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг/кг в сутки до приблизительно 1000 мг/кг в сутки. В одном аспекте доза будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 50

г/сутки, от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 25 г/сутки, от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 10 г/сутки, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 г/сутки или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 г/сутки, при этом в виде однократных, дробных или непрерывных доз (каждая доза может быть отрегулирована в соответствии с весом пациента в кг, площадью тела в м² и возрастом в годах). Эффективным количеством фармацевтического средства является количество, которое обеспечивает объективно идентифицируемое улучшение, определяемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. В некоторых вариантах осуществления регрессия опухоли у пациента может быть измерена на основании диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли указывает на регрессию. На регрессию также указывает неспособность опухолей возникать повторно после прекращения лечения. Используемый в данном документе "эффективный способ дозировки" относится к количеству активного соединения, необходимого для получения требуемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

Фармацевтические композиции могут содержаться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями по введению.

Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно образовывать соли. Все эти формы также охватываются объемом заявленного изобретения.

Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным соединений по настоящему изобретению, при этом исходное соединение модифицируется путем образования его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочи, или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. В некоторых вариантах осуществления такие традиционные нетоксичные соли включают без ограничения соли, полученные из

неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, дикарбоновой, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глютаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, основного ацетата, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот, и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксибензоил) бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т. п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо взаимодействует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п. Понятно, что в солевой форме соотношение соединения и катиона или аниона соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически

приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в данном документе, тех же солей.

Соединения по настоящему изобретению также можно получать в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. В некоторых вариантах осуществления функциональную группу карбоновой кислоты в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Также, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, через легкие, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутривентриально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединение вводят перорально. Специалисту в данной области будут понятны преимущества определенных путей введения.

Схему введения доз с применением соединений выбирают в соответствии с множеством факторов, включающих тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента и конкретное используемое соединение или его соль. Рядовой врач или ветеринар может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Методики составления и введения раскрытых соединений по настоящему изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19-е издание, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания (1995). В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли применяют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные

твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. В таких фармацевтических композициях соединения будут присутствовать в количествах, достаточных для обеспечения требуемого размера дозировки в диапазоне, описанном в данном документе.

Все используемые в данном документе процентные значения и соотношения указаны по весу, если не указано иное. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные при осуществлении настоящего изобретения на практике. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. Основываясь на настоящем изобретении, специалист в данной области сможет идентифицировать и применять другие компоненты и методологию, пригодные для осуществления настоящего изобретения на практике.

В схемах синтеза, описанных в данном документе, соединения могут быть изображены в одной конкретной конфигурации с целью упрощения. Такие конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, равно как и не исключаются смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные с помощью вышеописанных способов, после их получения можно охарактеризовать с помощью множества анализов, известных специалистам в данной области, для определения того, обладают ли данные соединения биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления молекулы можно охарактеризовать с помощью традиционных анализов, включающих без ограничения описанные ниже анализы, для определения того, обладают ли данные молекулы прогнозируемой активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

Кроме того, для ускорения исследования с применением таких

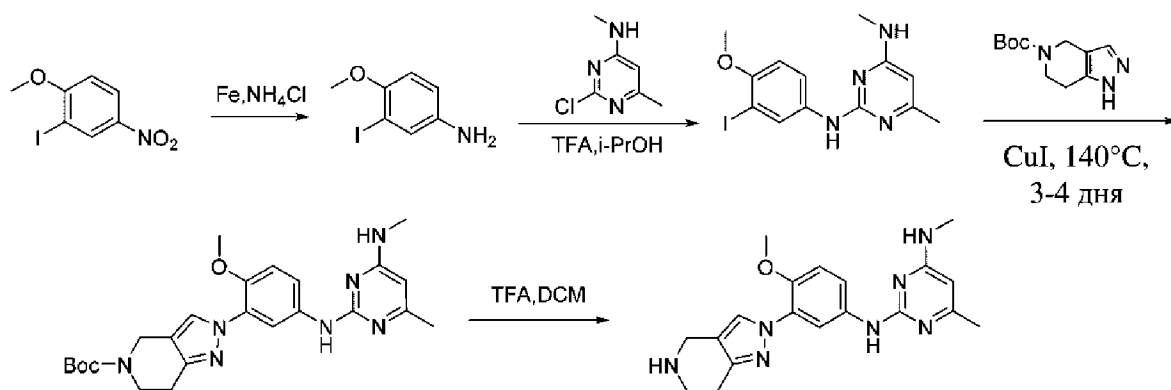
анализов можно применять высокопроизводительный скрининг. Благодаря этому можно добиться быстрого скрининга описанных в настоящем документе молекул в отношении их активности с применением методик, известных из уровня техники. Общая методология осуществления высокопроизводительного скрининга описана, например, в Devlin (1998), *High Throughput Screening*, Marcel Dekker, и в патенте США № 5763263. В высокопроизводительных анализах могут применяться одна или несколько разных методик анализов, включая без ограничения описанные ниже.

Различные биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут быть подходящими для выявления эффекта соединений согласно настоящему изобретению. Такие биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать без ограничения анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы с применением репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в данном документе.

Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая (каждый) такая (такой) публикация или документ были конкретно и отдельно указаны как включенные в данный документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не подразумевает в качестве признания того, что любой такой документ принадлежит к известному уровню техники, а также не представляет собой какое-либо признание в отношении их содержания или даты. В данном документе настоящее изобретение было описано посредством письменного описания, при этом специалисту в данной области будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах осуществления, и что вышеизложенные описание и нижеизложенные примеры приведены в целях иллюстрации, а не ограничения прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Синтез соединения 1

Синтез 2-N- (4-метокси-3- [1H, 4H, 5H, 6H, 7H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил] фенил) -4-N, 6-диметилпиримидин-2, 4-диамина:



Стадия 1. Синтез 3-йод-4-метоксианилина

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-йод-1-метокси-4-нитробензол (6 г, 21,50 ммоль, 1,00 экв.), Fe (3,61 г, 3,00 экв.), NH_4Cl (3,42 г, 63,94 ммоль, 3,00 экв.), этанол (50 мл) и воду (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 85°C. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 5,35 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT}=0,847$ минуты, LCMS 53: масса/заряд=250 $[\text{M}+1]$.

Стадия 2. Синтез 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-йод-4-метоксианилин (5,25 г, 21,08 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (3,31 г, 21,00 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (4,81 г, 42,55 ммоль, 2,00 экв.) и изопропанол (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 85°C. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 7,2 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT}=1,041$ минуты, LCMS 15: масса/заряд=371 $[\text{M}+1]$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,90 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,24 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-1-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H,4H,5H,6H,7H-

пиразоло [4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (2,8 г, 7,56 ммоль, 1,00 экв.), CuI (580 мг, 3,04 ммоль, 0,40 экв.), K₃PO₄ (4,88 г, 22,98 ммоль, 3,00 экв.), (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (300 мг, 2,10 ммоль, 0,20 экв.), трет-бутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (2 г, 8,96 ммоль, 1,10 экв.) и DMSO (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 36 ч. при 140°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки C18: ACN:H₂O (0,05% TFA)=1/5. В результате получали 1,4 г (40%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

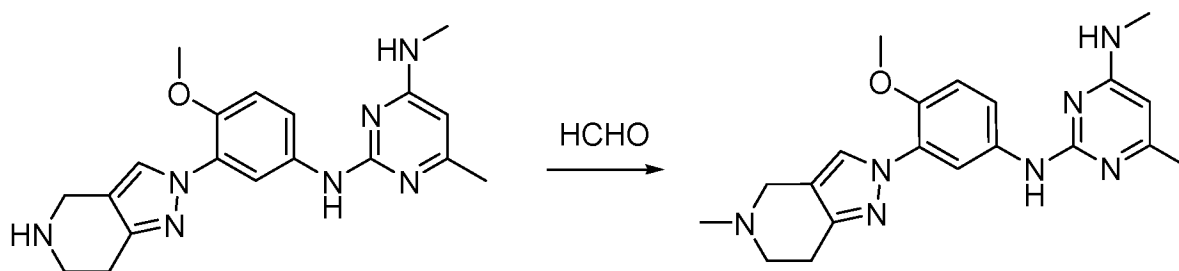
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,552 мин., LCMS33: масса/заряд=466 [M+1].

Стадия 4. Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-1-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,5 г, 1,07 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (от 23,0% ACN до 34,0% за 10 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 55,9 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 2. Синтез соединения 2

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:

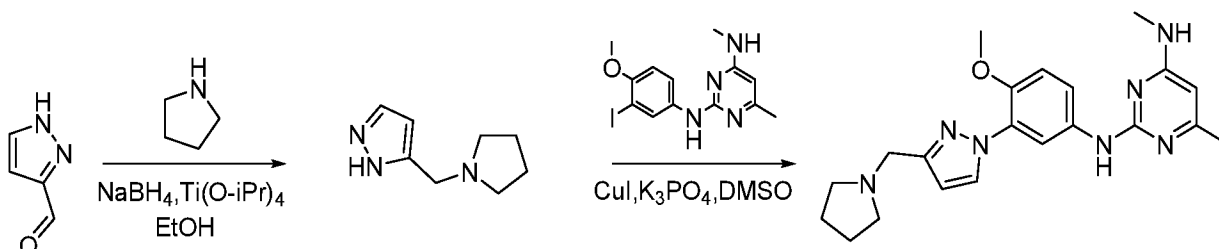


Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (500 мг, 1,37 ммоль, 1,00 экв.), метанол (6 мл) и формальдегид (82 мг, 2,56 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Затем добавляли NaBH_3CN (345 мг, 5,49 ммоль, 4,00 экв.), HOAc (0,02 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Регулировали величину pH раствора до 8 с помощью бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×50 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 23,0% ACN до 34,0% за 10 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 16,3 мг (2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 3. Синтез соединения 4

Синтез 2-N-[3-[3-(циклопентилметил)-1H-пиразол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:



Стадия 1. Синтез 5-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразола

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1H-пиразол-4-карбальдегид (500 мг, 5,20 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), NaBH_3CN (656 мг, 10,44 ммоль, 2,01 экв.) и пирролидин (370 мг,

5,20 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (89/11). В результате получали 350 мг (44%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,15 мин., LCMS32, масса/заряд=152,1 [M+1].

Стадия 2. Синтез 2-N-[3-[3-(циклопентилметил)-1H-пиразол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 5-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразол (190 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (4 мл), 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (230 мг, 0,62 ммоль, 0,49 экв.), 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (73 мг, 0,51 ммоль, 0,41 экв.), CuI (47 мг, 0,25 ммоль, 0,20 экв.) и K_3PO_4 (400 мг, 1,88 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 18,2 мг (3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,06 минуты, LCMS28, масса/заряд=394,2 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,26 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,26 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (d, $J=5,7$ Гц, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,30 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 5-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразола

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1H-пиразол-4-карбальдегид (500 мг, 5,20 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), NaBH_3CN (656 мг, 10,44 ммоль, 2,01 экв.) и пирролидин (370 мг, 5,20 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (89/11). В результате получали

350 мг (44%) 5-(пирролидин-1-илметил)-1Н-пиразола в виде желтого масла.

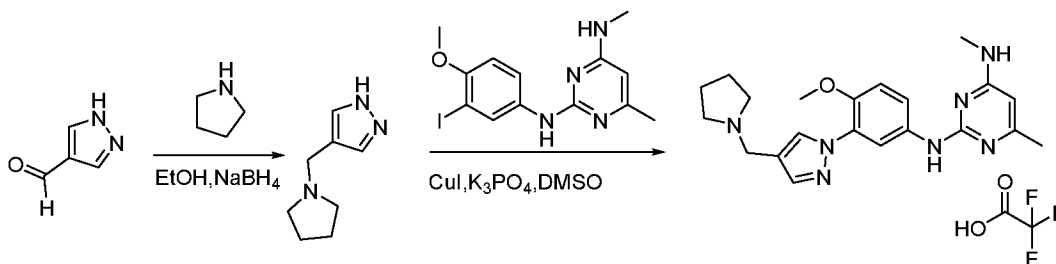
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,15 мин., LCMS32,
масса/заряд=152,1 [M+1].

Стадия 4. Синтез 2-N-[3-[3-(циклопентилметил)-1Н-пиразол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 5-(пирролидин-1-илметил)-1Н-пиразол (190 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (4 мл), 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (230 мг, 0,62 ммоль, 0,49 экв.), 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (73 мг, 0,51 ммоль, 0,41 экв.), CuI (47 мг, 0,25 ммоль, 0,20 экв.) и K₃PO₄ (400 мг, 1,88 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% ТФА, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 18,2 мг (3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 4. Синтез соединения 5

Синтез 2-N-[4-метокси-3-[4-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез 4-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразола

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1Н-пиразол-3-карбальдегид (1 г, 10,41 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (10 г), этанол (20 мл), пирролидин (740 мг, 10,40 ммоль, 1,00 экв.) и NaBH_3 (792 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (83/17). В результате получали 570 мг (36%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

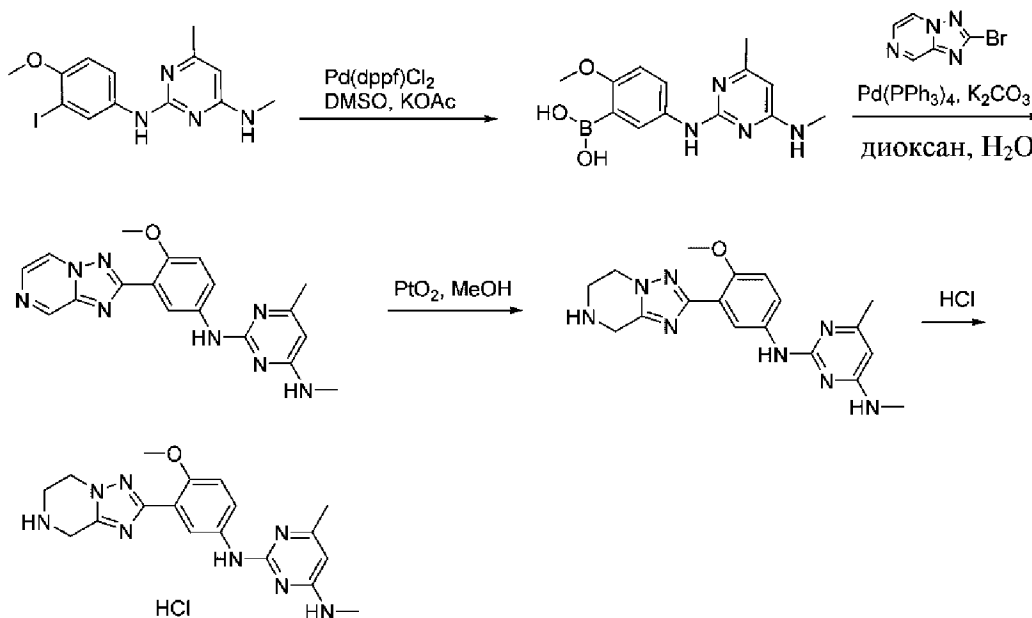
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,395 мин., LCMS31, масса/заряд=152,2 [M+1].

Стадия 2. Синтез 2-N-[4-метокси-3-[4-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 4-(пирролидин-1-илметил)-1H-пиразол (80 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (5 мл), K_3PO_4 (171 мг, 0,81 ммоль, 1,52 экв.), CuI (21 мг, 0,11 ммоль, 0,21 экв.) и 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (100 мг, 0,27 ммоль, 0,51 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 140°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 26,6 мг (10%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 5. Синтез соединения 8

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида:



Синтез 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин (5 г, 37,00 ммоль, 1,00 экв.), $NaNO_2$ (2 г, 28,99 ммоль, 0,78 экв.), CuBr (1,8 г), AcOH (40 мл) и воду (15 мл), HBr (25 мл). Полученный раствор

перемешивали в течение 10 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметаном/метанолом (20:1). В результате получали 1,5 г (20%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,189 мин., LCMS 07: масса/заряд=199 [M+1].

Стадия 1. Синтез (2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)бороновой кислоты

В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (2 г, 5,40 ммоль, 1,00 экв.), B_2pin_2 (5 г), KOAc (3 г, 30,57 ммоль, 5,66 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (600 мг, 0,82 ммоль, 0,15 экв.) и диоксан (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметаном/метанолом (20:1). В результате получали 1,2 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,981 мин., LCMS 07: масса/заряд=289 [M+1].

Стадия 2. Синтез 2-N-(4-метокси-3-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 125 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)бороновую кислоту (500 мг, 1,74 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин (350 мг, 1,76 ммоль, 1,01 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (100 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), K_2CO_3 (800 мг, 2,46 ммоль, 1,41 экв.), диоксан (8 мл) и воду (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметаном/метанолом (20:1). В результате получали 600 мг

(95%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,003 мин., LCMS 07: масса/заряд=363 [M+1].

Стадия 3. Синтез 2-N-(4-метокси-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 125 мл помещали 2-N-(4-метокси-3-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.), PtO₂ (20 мг), метанол (10 мл) и водород. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 280 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

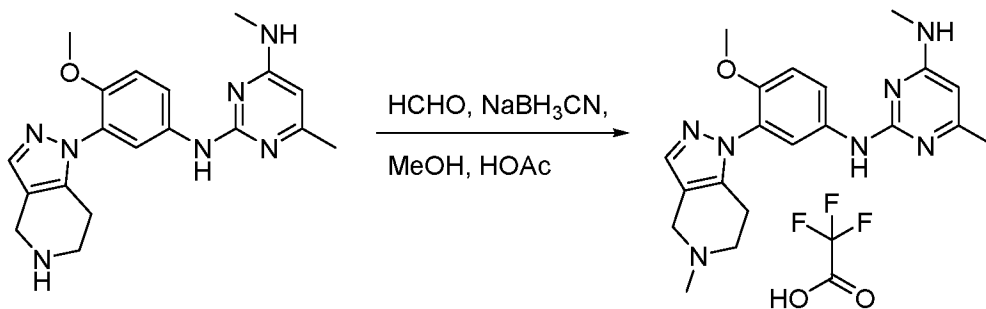
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,985 мин., LCMS 07: масса/заряд=367 [M+1].

Стадия 4. Синтез 2-N-(4-метокси-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-N-(4-метокси-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (100 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) и хлороводород (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (мл) очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (0,05% HCl) и ACN (от 5% ACN до 15% за 7 мин.), детектор: 254/220 нм. В результате получали 40,1 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 6. Синтез соединения 10

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[5-метилоктагидро-1H-пиразолидино[4,3-с]пиридин-2-ил]циклогексил)-4-N,6-диметил-1,3-дiazинан-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:



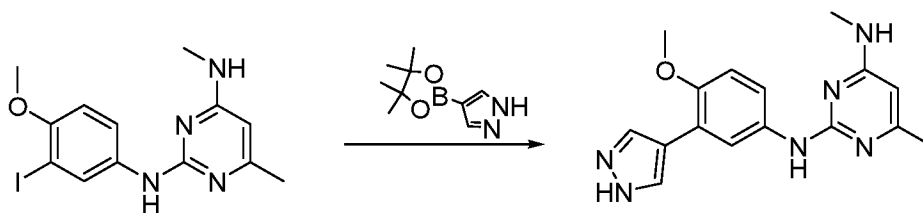
Синтез

2-N-(4-метокси-3-[5-метилоктагидро-1H-пиразолидино[4,3-с]пиридин-2-ил]циклогексил)-4-N,6-диметил-1,3-дiazинан-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-N-(4-метокси-3-[2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (100 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), HCHO (16 мг, 2,00 экв.), метанол (2 мл), NaBH₃CN (69 мг, 1,10 ммоль, 4,00 экв.) и уксусную кислоту (0,002 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 25°C. Обеспечивали протекание реакции полученного раствора при перемешивании в течение дополнительно 2 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: H₂O/ACN=38%, детектор: УФ 254 нм. В результате получали 10 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 7. Синтез соединения 12

Синтез 2-N-[4-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Синтез

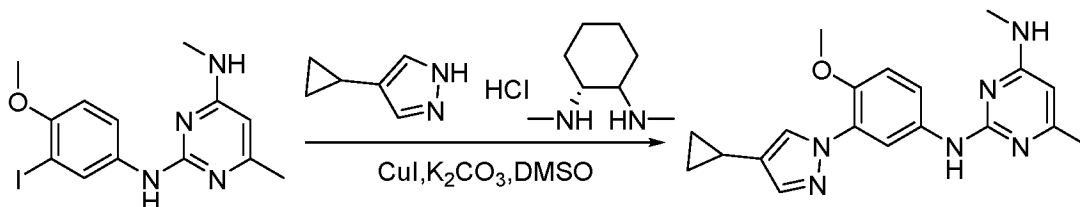
2-N-[4-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (500 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (15 мл), воду (5 мл), Cs₂CO₃ (1321,6 мг, 4,06 ммоль, 3,00 экв.), Pd(pph₃)₄ (156,2 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв.) и 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

пиразол (393 мг, 2,03 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 80°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл воды и полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата. Органические слои промывали с помощью 3×50 мл солевого раствора и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 10,0% ACN до 60,0% за 5 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 36,9 мг (8,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 8. Синтез соединения 14

Синтез **2-N-[3-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:**

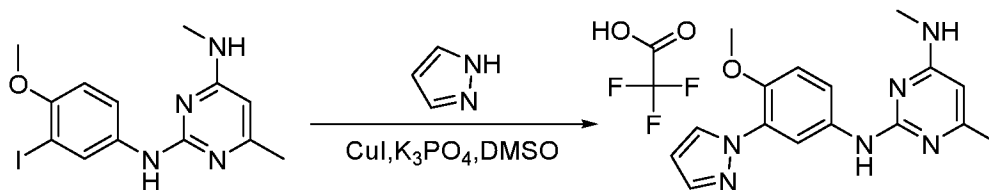


Синтез **2-N-[3-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина**

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.), 4-циклопропил-1H-пиразола гидрохлорид (140 мг, 0,97 ммоль, 1,20 экв.), (1R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (80 мг, 0,56 ммоль, 0,6 экв.), карбонат калия (335 мг, 2,42 ммоль, 3,00 экв.), DMSO (8 мл) и CuI (123 мг, 0,65 ммоль, 0,80 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 140°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 20,0% ACN до 45,0% за 7 мин.), детектор: УФ 254 нм. В результате получали 38,9 мг (14%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 9. Синтез соединения 15

Синтез 2-N-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:

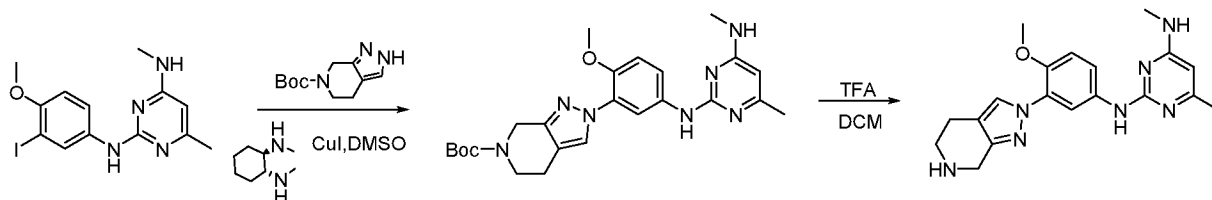


Синтез 2-N-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали DMSO (20 мл), 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.), 1H-пиразол (165 мг, 2,42 ммоль, 2,99 экв.), (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (92 мг, 0,65 ммоль, 0,80 экв.), CuI (62 мг, 0,33 ммоль, 0,40 экв.) и K₃PO₄ (516 мг, 2,43 ммоль, 3,00 экв.). Колбу продували с помощью N₂ и поддерживали его атмосферу. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (102 мг) очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 3,0% ACN до 18,0% за 8 мин.), детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 53,3 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

Пример 10. Синтез соединения 22

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 25 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (1 г, 2,70 ммоль, 1,00 экв.), CuI (15 мг, 0,08 ммоль,

0,10 экв.), DMSO (10 мл), K_3PO_4 (2,51 г, 8,12 ммоль, 3,00 экв.), (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (110 мг, 0,54 ммоль, 0,20 экв.) и трет-бутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (1,2 г, 5,37 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 дней. при 140°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H_2O (0,05% TFA):ACN (2:1). В результате получали 200 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

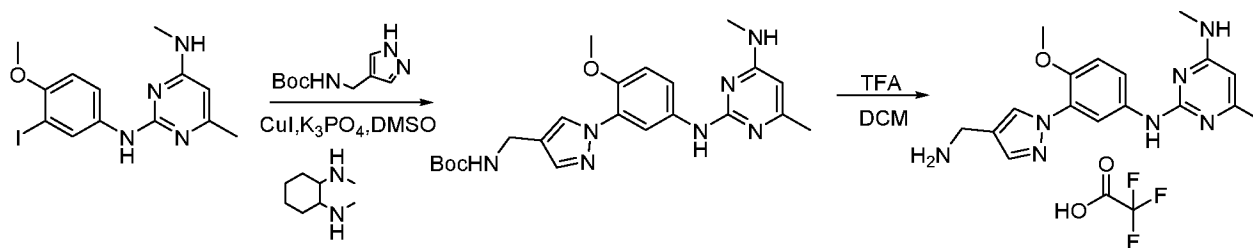
LC-MS: (ES, масса/заряд): $RT=1,142$ мин.; LCMS 33: масса/заряд=466 $[M+1]$. 1H -ЯМР: δ 8,55 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,9¹ (s, 3H), 3,56 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,13-2,97 (m, 5H), 2,48-2,26 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 2-N-(4-метокси-3-[2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-2-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилат (200 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (147 мг, 1,30 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H_2O (0,05% TFA):ACN (1:1). В результате получали 9,3 мг (5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 11. Синтез соединения 23

Синтез 2-N-[3-[4-(аминометил)-1Н-пиразол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[[1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-ил]метил]карбамата

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (100 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (4 мл), CuI (21 мг, 0,11 ммоль, 0,41 экв.), K₃PO₄ (172 мг, 0,81 ммоль, 3,00 экв.), трет-бутил-N-(1H-пиразол-4-илметил)карбамат (212 мг, 1,07 ммоль, 3,98 экв.) и 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (31 мг, 0,22 ммоль, 0,81 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: H₂O/CH₃CN=1/1; детектор: УФ 254 нм. В результате получали 80 мг (67%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

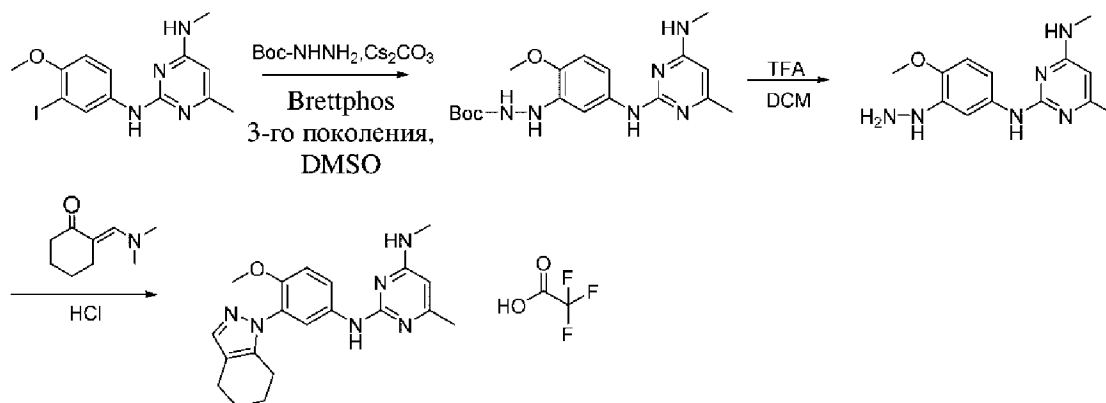
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,096 мин., LCMS28, масса/заряд=440,2 [M+1].

Стадия 2. Синтез 2-N-[3-[4-(аминометил)-1H-пиразол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-N-[[1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-ил]метил]карбамат (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 52,4 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 12. Синтез соединения 26

Синтез 2-N-[4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин трифторуксусной

КИСЛОТЫ:

Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)гидразин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (2 г, 5,40 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (20 мл), Brettphos 3-го поколения (388 мг), (трет-бутоксикарбогидразид (566 мг, 4,28 ммоль, 0,79 экв.), карбонат цезия (4,2 г, 12,85 ммоль, 2,38 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 5×100 мл воды и 1×100 мл хлорида натрия. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,5 г (74%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,699 мин., LCMS30, масса/заряд=375,1 [M+1].

Стадия 2. Синтез (2E)-2-[(диметиламино)метилен]циклогексан-1-она

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали циклогексанон (1 г, 10,19 ммоль, 1,00 экв.). DMFDMA (1,3 г, 56,46 ммоль, 5,54 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: дихлорметан/CH₃OH=60/40; детектор: УФ 254 нм. В результате получали 150 мг (10%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=4,90 мин., GCMS04,

масса/заряд=153 [M].

Стадия 3. Синтез 2-N-(3-гидразинил-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил) (трет-бутокси) карбогидразид (600 мг, 1,60 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 300 мг (68%) указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества.

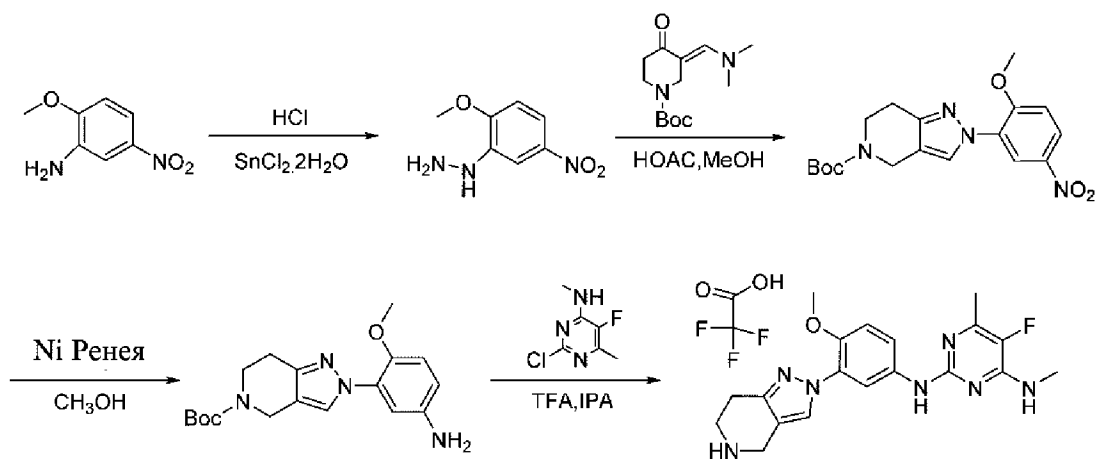
LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,500 мин., LCMS45, масса/заряд=275,2 [M+1].

Стадия 4. Синтез 2-N-[4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-N-(3-гидразинил-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (180 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.), (2E)-2-[(диметиламино)метилен]циклогексан-1-он (100 мг, 0,65 ммоль, 0,99 экв.) и хлороводород (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 70°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% ТФА, подвижная фаза В: АСН. В результате получали 22,5 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 13. Синтез соединения 27

Синтез 5-фтор-2-N-(4-метокси-3-[2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиримидин-2-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:



Синтез 2,4-дихлор-5-фтор-6-метилпиримидина

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали бром(метил)магний (6 мл, 1,50 экв.), оксолан (10 мл), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (2 г, 11,98 ммоль, 1,00 экв.), диметилловый эфир этиленгликоля (10 мл), TEA (2 мл) и дийодан (3 г, 11,82 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 15°C. Обеспечивали протекание реакции полученного раствора при перемешивании в течение дополнительно 1 мин. при поддержании температуры -5°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:5). В результате получали 700 мг (32%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,84 мин., LCMS15: масса/заряд=181 [M+1].

Синтез 2-хлор-5-фтор-N,6-диметилпиримидин-4-амина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2,4-дихлор-5-фтор-6-метилпиримидин (700 мг, 3,87 ммоль, 1,00 экв.), CH₃NH₂·THF (5 мл), TEA (1,2 г, 11,86 ммоль, 3,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 20°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (700 мг) очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: CH₃CN/H₂O=30%/70% с повышением до CH₃CN/H₂O=40%/60% в течение 10 мин.; детектор: УФ 254 нм. В

результате получали 400 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,01 минуты, LCMS15: масса/заряд=176,03 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 2,97 (s, 3H), 2,27 (d, $J=3,0$ Гц, 3H).

Синтез трет-бутил-(3E)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (для применения на **стадии 2**)

В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 5,02 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформаид (5 мл), DMF-DMA (598 мг, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 80°C на масляной бане. Неочищенный продукт (1 г) очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (NH_4HCO_3) = 30%/70% с повышением до $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (NH_4HCO_3) = 40%/60% в течение 10 мин., детектор: УФ 254 нм. В результате получали 800 мг (63%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,95 мин., LCMS34: масса/заряд=255 [M+1].

Стадия 1. Синтез (2-метокси-5-нитрофенил)гидразина

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-метокси-5-нитроанилин (2 г, 11,89 ммоль, 1,00 экв.) и хлороводород (16 мл). К данному раствору добавляли NaNO_2 (904 мг, 13,10 ммоль, 1,10 экв.) при -10°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К данному раствору добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,45 г, 24,15 ммоль, 2,20 экв.), растворенный в HCl. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -25°C. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Твердые вещества из раствора растворяли в гидроксиде калия (25%). В результате получали 1,3 г (60%) указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,34 минуты, LCMS45: масса/заряд=184,07 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,8$, 2,9 Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-1-(2-метокси-5-нитрофенил)-

1Н, 4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (2-метокси-5-нитрофенил)гидразин (200 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), НОАс (197 мг, 3,28 ммоль, 3,00 экв.), трет-бутил-(3Е)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (278 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 65°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли с помощью 10 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл хлорметана и органические слои объединяли. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (20% В). В результате получали 240 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,43 мин., LCMS31: масса/заряд=375,16 [M+1].

Стадия 3. Синтез трет-бутил-1-(5-амино-2-метоксифенил)-1Н, 4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-1-(2-метокси-5-нитрофенил)-1Н, 4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), Ni Ренея, водород. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 20°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 130 мг (71%) в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,00 мин., LCMS33: масса/заряд=345,16 [M+1].

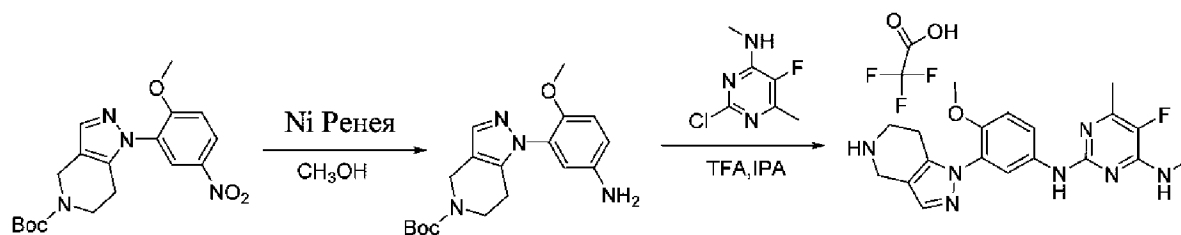
Стадия 4. Синтез 5-фтор-2-Н-(4-метокси-3-[2Н, 4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]фенил)-4-Н, 6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-2-(5-амино-2-метоксифенил)-2Н, 4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (110 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (180,7 мг, 1,60 ммоль, 5,00 экв.), IPA (5 мл) и 2-хлор-5-фтор-Н, 6-диметилпиримидин-4-амин (56 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.).

экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (110 мг) очищали с помощью флэш-препаративной HPLC; подвижная фаза: H₂O(TFA):CH₃CN с повышением H₂O(TFA):CH₃CN=20% в течение 20 мин., детектор: УФ 254 нм. В результате получали 18,3 мг (12%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 14. Синтез соединения 28

Синтез 5-фтор-2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-1-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), Ni Ренея и водород. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 20°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 130 мг (71%) трет-бутил-1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого масла.

LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,99 мин., LCMS15: масса/заряд=345,19 [M+1].

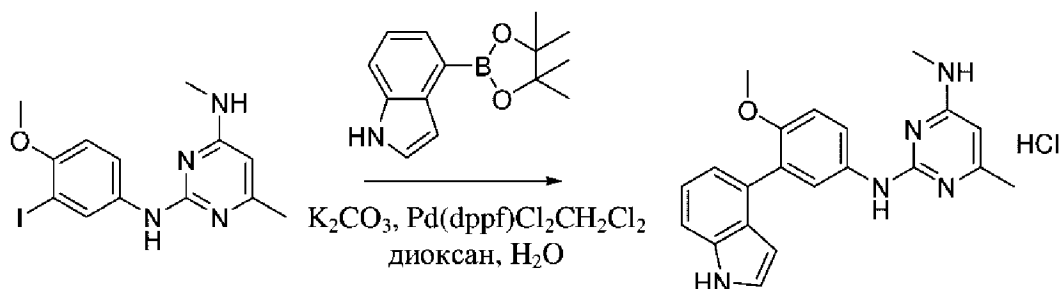
Стадия 2. Синтез 5-фтор-2-N-(4-метокси-3-[1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), IPA (10 мл), 2-хлор-5-фтор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (50,9 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (98,5 мг, 0,87 ммоль, 3,00

экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 73,0% за 7 мин.), детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 78,6 мг (54%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 15. Синтез соединения 33

Синтез 2-N-[3-(1H-индол-4-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида:

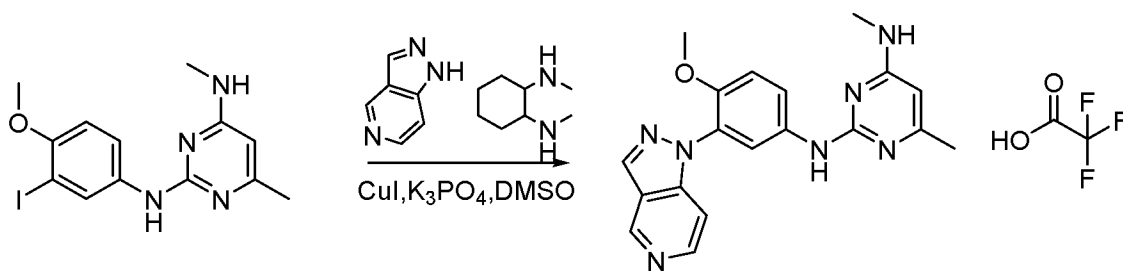


Синтез 2-N-[3-(1H-индол-4-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (3 мл), карбонат калия (336 мг, 2,43 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (66 мг) и 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (295 мг, 1,21 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% HCl, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 44,1 мг (14%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

Пример 16. Синтез соединения 35

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:

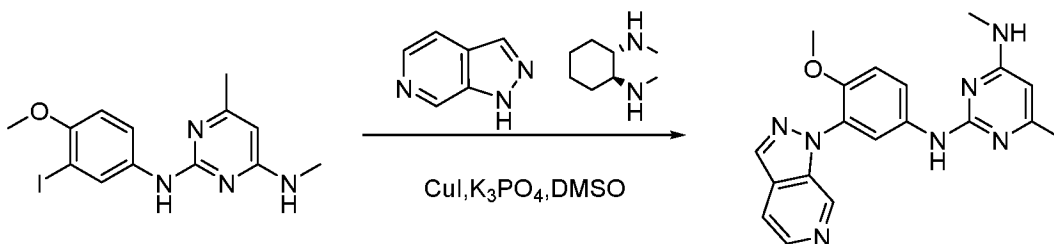


Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 30 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (4 мл), CuI (61 мг, 0,32 ммоль, 0,40 экв.), K₃PO₄ (516 мг, 2,43 ммоль, 3,00 экв.), 1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (385 мг, 3,23 ммоль, 3,99 экв.) и 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (92 мг, 0,65 ммоль, 0,80 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN. В результате получали 102,7 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 17. Синтез соединения 36

Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



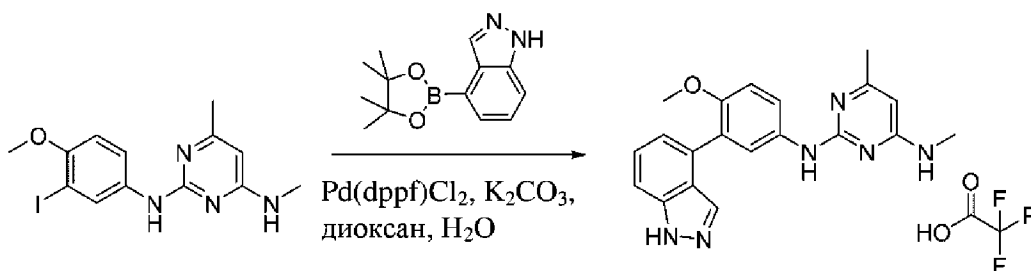
Синтез 2-N-(4-метокси-3-[1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

Во флакон объемом 20 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1H-пирроло[2,3-с]пиридин (289 мг, 2,45 ммоль, 3,02 экв.), CuI (61,6 мг, 0,32 ммоль, 0,40 экв.), K₃PO₄ (516 мг, 2,43 ммоль, 3,00 экв.), DMSO (5 мл), 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) и (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (92,1 мг, 0,65

ммоль, 0,80 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 100°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 25,0% ACN до 31,0% за 12 мин.), детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 114,5 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 18. Синтез соединения 37

Синтез 2-N-[3-(1H-индазол-4-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диаминтрифторуксусной кислоты:

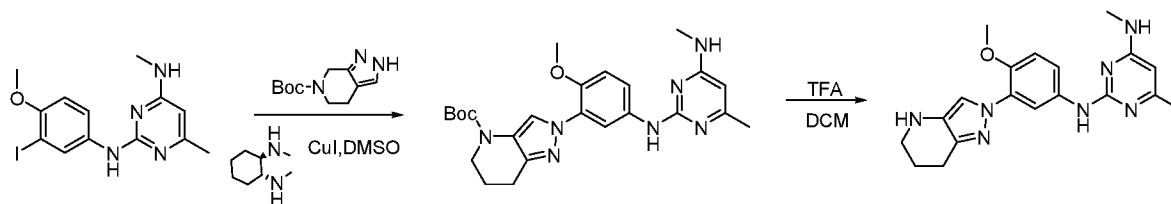


Синтез 2-N-[3-(1H-индазол-4-ил)-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.), 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (224 мг, 0,92 ммоль, 1,70 экв.), карбонат калия (224 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (2 мл) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (49 мг, 0,07 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 80°C на масляной бане, затем концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×80 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 3×50 мл воды и 2×50 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: подвижная фаза А: вода/0,05% ТФА, подвижная фаза В: АСН; детектор, 254 нм. В результате получали 37,8 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 19. Синтез соединения 56

Синтез N2-(4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида:

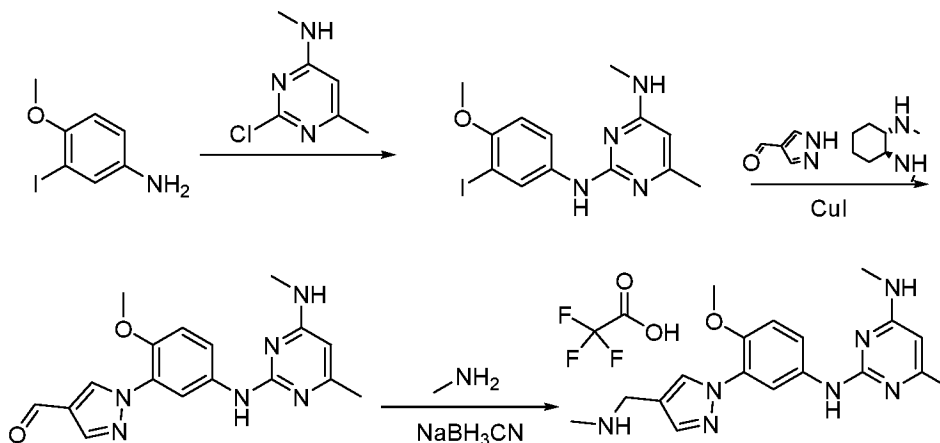


Синтез N2-(4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-2-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (73 мг, 0,65 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H₂O (0,05% TFA):ACN (1:1). В результате получали 16,1 мг (9%) указанных в заголовке соединений в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 20. Синтез соединения 108

Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 3-йод-4-метоксианилин (20 г, 80,31 ммоль, 1,00 экв.), IPA (240 мл), трифторуксусную кислоту (17,6 г, 155,70 ммоль, 2,00 экв.), 2-

хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (12,7 г, 80,58 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 26 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,058 мин.; LCMS33: масса/заряд=371 [M+1]. 2.

Стадия 2. Синтез 1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (1 г, 2,70 ммоль, 1,00 экв.), Tol (10 мл), CuI (154 мг, 0,81 ммоль, 0,30 экв.), K₃PO₄ (1,72 г, 8,10 ммоль, 3,00 экв.), 1H-пиразол-4-карбальдегид (262 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.), (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (230 мг, 1,62 ммоль, 0,60 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при 140°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью воды:ACN (1:50-1:10). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 550 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,981 минуты; LCMS33: масса/заряд=339 [M+1]. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,91 (s, 1H), 8,77 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (d,

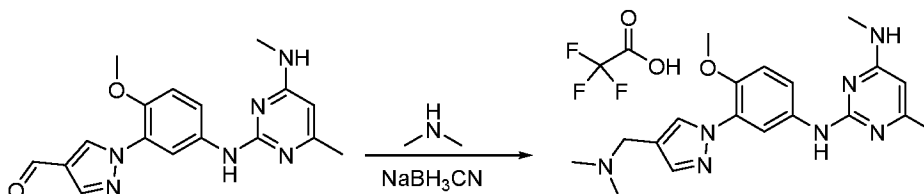
Стадия 3. Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (140 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), NaBH₃CN (5 г, 79,57 ммоль, 192,30 экв.), метанол (233 мг, 7,27 ммоль, 6,00 экв.), метанамин (104 мг, 3,35 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный

продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05%TFA) и ACN (от 10,0% ACN до 30,0% за 7 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 47,5 мг (25%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

Пример 21. Синтез соединения 109

Синтез N2-(3-(4-((диметиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксифенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:

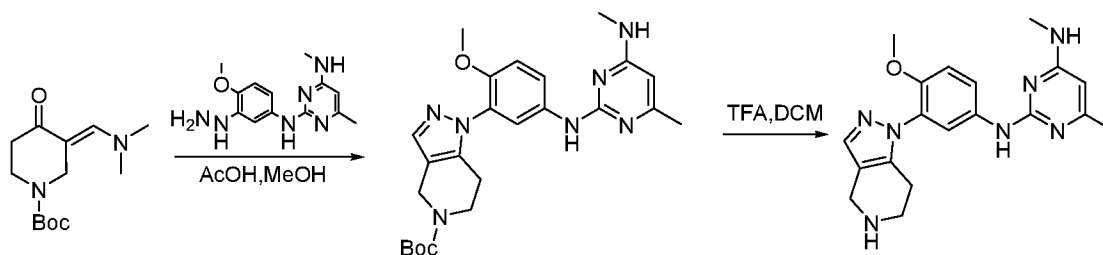


Стадия 1. Синтез N2-(3-(4-((диметиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксифенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (160 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), NaBH₃CN (5 г, 79,57 ммоль, 168,27 экв.), метанол (240 мг, 7,49 ммоль, 4,00 экв.), диметиламин (119 мг, 2,64 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05%TFA) и ACN (от 15,0% ACN до 35,0% за 7 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 89,2 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

Пример 22. Синтез соединения 113

Синтез N2-(4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино) пиримидин-2-ил] amino] фенил) -1H, 4H, 5H, 6H, 7H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(3E)-3-[(диметиламино) метилиден]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (225 мг, 3,75 ммоль, 2,00 экв.), метанол (10 мл), 2-N-(3-гидразинил-4-метоксифенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (580 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч. при 65°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H₂O (0,05% TFA):ACN (1:1). В результате получали 300 мг (26%) в виде желтого масла.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,18 мин., LCMS 33: масса/заряд=466 [M+1].

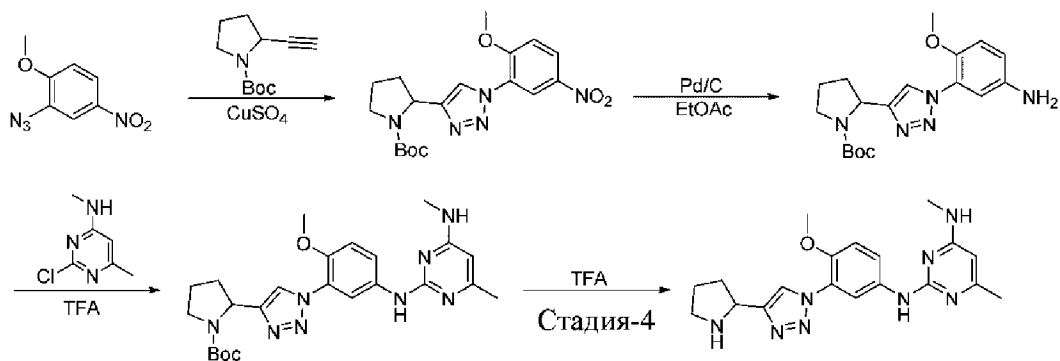
Стадия 2. Синтез N2-(4-метокси-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-1-ил) фенил) -N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино) пиримидин-2-ил] amino] фенил) -1H, 4H, 5H, 6H, 7H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-5-карбоксилат (300 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (290 мг, 1,92 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H₂O (0,05% NH₄HCO₃):ACN (3:1). В результате получали 16,5 мг (7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 23. Синтез соединения 137

Синтез N2-(4-метокси-3-(4-(пирролидин-2-ил)-1H-1,2,3-

триазол-1-ил) фенил) -N4, 6-диметилпиримидин-2, 4-диамина:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-[1-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-азидо-1-метокси-4-нитробензол (1 г, 5,15 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутанол (10 мл), воду (20 мл), диоксо(сульфонилиден)медь (80 мг, 0,50 ммоль, 0,10 экв.), трет-бутил-2-этинилпирролидин-1-карбоксилат (1,1 г, 5,53 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 550 мг (25%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,12 мин., LCMS 53: масса/заряд=390 [M+1].

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-[1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-2-[1-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), палладий на угле (10 мг), этилацетат (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 30 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,02 мин., LCMS 33: масса/заряд=360 [M+1].

Стадия 3. Синтез трет-бутил-2-[1-(2-метокси-5-[4-метил-6-

(метиламино) пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-2-[1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (400 мг, 3,64 ммоль, 3,00 экв.), IPA (10 мл), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (174 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 200 мг (36%) указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества.

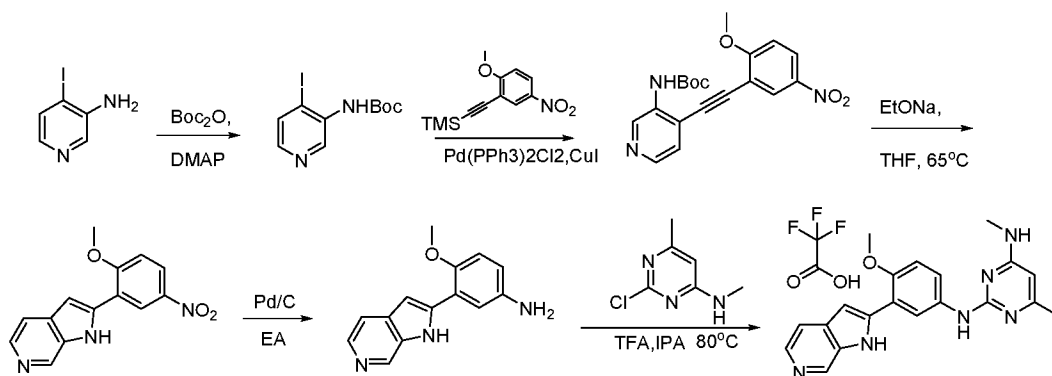
Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,32 мин., LCMS 27: масса/заряд=481 [M+1].

Стадия 4. Синтез трет-бутил-2-[1-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-2-[1-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (200 мг, 1,27 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 20,0% за 8 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 21,8 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

Пример 24. Синтез соединения 157

Синтез N2-(4-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-(4-йодпиридин-3-ил) карбамата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-йодпиридин-3-амин (2 г, 9,09 ммоль, 1,00 экв.), Boc_2O (2,4 г, 11,00 ммоль, 1,21 экв.), 4-диметиламинопиридин (1 г, 8,19 ммоль, 0,90 экв.), дихлорметан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:10). В результате получали 1,9 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT}=0,719$ мин., LCMS45: масса/заряд=321 $[\text{M}+1]$.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[4-[2-(2-метокси-5-нитрофенил)этинил]пиридин-3-ил] карбамата

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-N-(4-йодпиридин-3-ил) карбамат (700 мг, 2,19 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (144 мг, 0,21 ммоль, 0,09 экв.), CuI (83 мг, 0,44 ммоль, 0,20 экв.), TEA (1,1 г, 10,87 ммоль, 4,97 экв.), DMSO (5 мл), [2-(2-метокси-5-нитрофенил)этинил]триметилсилан (544 мг, 2,18 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 50°C . Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. В результате получали 420 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT } 0,880=\text{мин.}$,

LCMS45: *масса/заряд*=370 [M+1].

Стадия 3. Синтез 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина

В герметично закрытую пробирку объемом 10 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-N-[4-[2-(2-метокси-5-нитрофенил)этинил]пиридин-3-ил]карбамат (30 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.), EtONa (11 мг), этанол (2 мл). Конечную реакционную смесь облучали с помощью микроволнового излучения в течение 2 ч. при 65°C. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Данные анализа: LC-MS: (ES, *масса/заряд*): RT=1,715 мин., LCMS30: *масса/заряд*=270 [M+1].

Стадия 4. Синтез 4-метокси-3-[1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]анилина

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (109 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.), этилацетат (20 мл), палладий на угле (30 мг), водород. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 100 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, *масса/заряд*): RT=1,041 мин., LCMS31: *масса/заряд*=270 [M+1].

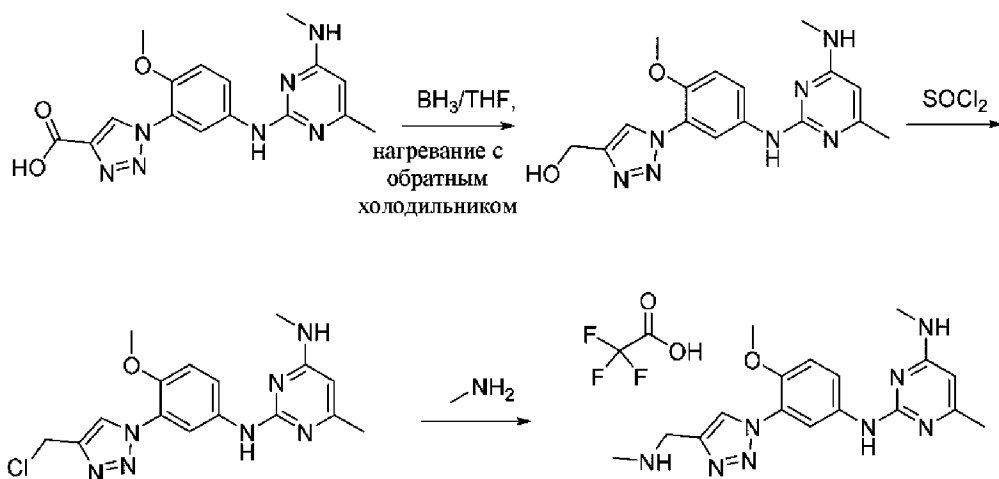
Стадия 5. Синтез N2-(4-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

Во флакон объемом 40 мл помещали 4-метокси-3-[1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]анилин (100 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), IPA (15 мл, 1,09 экв.), трифторуксусную кислоту (156 мг, 1,38 ммоль, 3,30 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (71,6 мг, 0,45 ммоль, 3,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C на масляной бане. Неочищенный продукт (100 г) очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect

CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05%TFA) и ACN (от 10,0% ACN до 35,0% за 7 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. Получали 19,2 мг продукта и концентрировали под вакуумом. В результате получали 19,2 мг (10%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 25. Синтез соединения 159

Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез [1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино) пиримидин-2-ил] амино] фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метанола

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-(2-метокси-5-[[4-метил-6-(метиламино) пиримидин-2-ил] амино] фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (700 мг, 1,97 ммоль, 1,00 экв.), BH_3/THF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч. при 20°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5 мл. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью метанола/ H_2O (0,05% TFA):(1/1). В результате получали 350 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT}=0,856$ минуты; LCMS53: масса/заряд=342 $[\text{M}+1]$. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42-8,28 (m, 2H), 7,58 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,01 (q, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J=0,7$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-N-[3-[4-(хлорметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [1-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метанол (200 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (40 мл), тионилхлорид (346 мг, 5,00 экв.), N,N-диметилформамид (2 капли). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 20°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 30 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×80 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 137 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

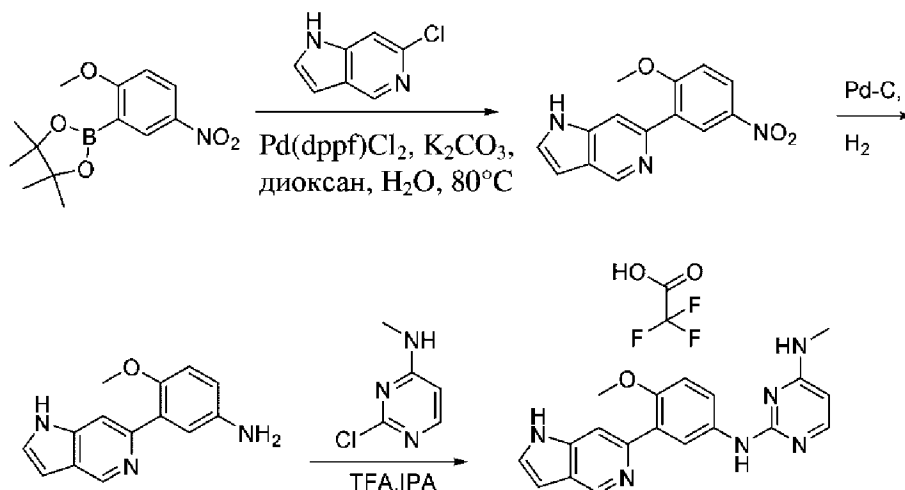
Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,994 минуты; LCMS15: масса/заряд=360 [M+1].

Стадия 3. Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-N-[3-[4-(хлорметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-4-метоксифенил]-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамина (137 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), метанамина гидрохлорид (127 мг, 1,88 ммоль, 5,00 экв.), карбонат калия (420 мг, 3,04 ммоль, 8,00 экв.), ACN (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при 20°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 20,0% за 7 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 62,8 мг (35%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

Пример 26. Синтез соединения 175

Синтез N2-(4-метокси-3-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-N4-метилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез 6-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина

Во флакон объемом 30 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 6-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (500 мг, 3,28 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,1 г, 3,94 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (270 мг, 0,37 ммоль, 0,11 экв.), карбонат калия (1,36 г, 9,84 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата и органические слои объединяли. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (60%). В результате получали 280 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): $\text{RT}=0,543$ мин., LCMS30: масса/заряд=270 $[\text{M}+1]$.

Стадия 2. Синтез 4-метокси-3-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]анилина

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу H_2 , помещали 6-(2-метокси-5-нитрофенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (280 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5 мл), палладий на угле (190 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 20°C. Твердые вещества отфильтровывали. В результате получали 190 мг (76%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого

твёрдого вещества.

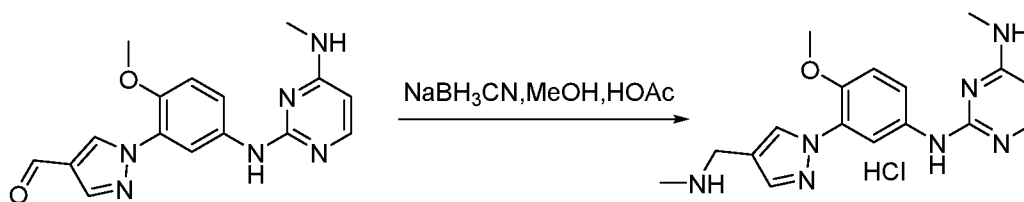
Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,702 минуты, LCMS15: масса/заряд=240 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,82 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез N2-(4-метокси-3-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-N4-метилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-метокси-3-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]анилин (180 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N-метилпиримидин-4-амин (107 мг, 0,75 ммоль, 0,99 экв.), трифторуксусную кислоту (171,7 мг, 1,52 ммоль, 2,02 экв.), IPA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: X Select C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% ТФА, подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 25% В до 64% В за 15 мин. В результате получали 67,8 мг (20%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твёрдого вещества.

Пример 27. Синтез соединения 181

Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4-метилпиримидин-2,4-диамина:



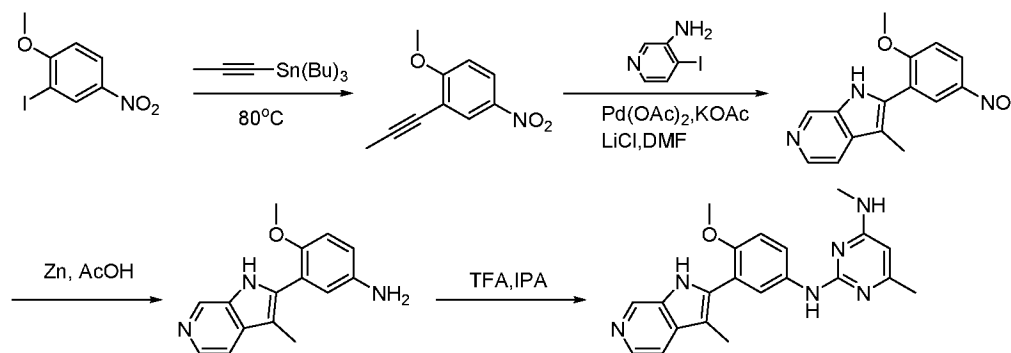
Стадия 1. Синтез N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4-метилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-(2-метокси-5-[4-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (80 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), метанол (2 мл), метанамин (34 мг, 1,09 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали в течение 15 мин. Затем NaBH_3CN (93 мг, 1,48 ммоль, 6,00 экв.), уксусную кислоту (0,002 мл). Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч. при 25°C. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, CH₃CN: вода (0,05% HCl)=1/9; детектор, УФ 254/220 нм. В результате получали 36,6 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде соли хлористоводородной кислоты в виде белого твердого вещества.

Пример 28. Синтез соединения 200

Синтез N2-(4-метокси-3-(3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил) фенил) -N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез 1-метокси-4-нитро-2-(проп-1-ин-1-ил) бензола

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-йод-1-метокси-4-нитробензол (2,8 г, 10,03 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнан (5 г, 15,19 ммоль, 1,51 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 мг, 0,28 ммоль, 0,03 экв.), диоксан (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (5%). В результате получали 1,06 г (55%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Синтез 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридина

Во флакон объемом 20 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1-метокси-4-нитро-2-(проп-1-ин-1-ил)бензол (500 мг, 2,62 ммоль, 1,00 экв.), 4-йодпиридин-3-амин (1,1 г, 5,00 ммоль, 1,91 экв.),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (110 мг, 0,49 ммоль, 0,19 экв.), KOAc (750 мг, 7,64 ммоль, 2,92 экв.), LiCl (0,11 г), N,N -диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C . Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, подвижная фаза, детектор: Xbridge C18 OBD 19*150 мм. В результате получали 167 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. Синтез 4-метокси-3-(3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)анилина

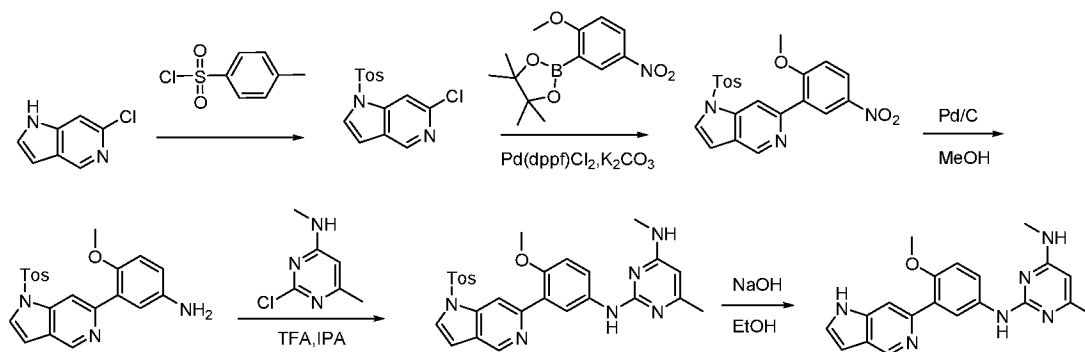
Во флакон объемом 20 мл помещали 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (150 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), Zn (300 мг), AcOH (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 115 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез N2-(4-метокси-3-(3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

Во флакон объемом 20 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-метокси-3-[3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]анилин (100 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (50 г, 317,26 ммоль, 803,61 экв.), трифторуксусную кислоту (150 г, 1,33 моль, 3361,19 экв.), IPA (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 80°C . Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 22 мг (11%) указанного в заголовке соединения в виде трифторацетилфторидной соли.

Пример 29. Синтез соединения 206

Синтез N2-(4-метокси-3-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез 6-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 6-хлор-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (500 мг, 3,28 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл), гидрид натрия (473 мг, 19,71 ммоль, 6,00 экв.), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (937 мг, 4,91 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 200 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 900 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез 6-(2-метокси-5-нитрофенил)-1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 6-хлор-1-[(4-метилбензол)сульфонил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (500 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2-метокси-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1094,1 мг, 3,92 ммоль, 2,40 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (676,5 мг, 0,92 ммоль, 3,00 экв.), карбонат калия (133,3 мг, 0,96 ммоль, 0,10 экв.), воду (20 мл), диоксан (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (2:3). В результате получали 600 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. Синтез 4-метокси-3-(1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)анилина

Во флакон объемом 50 мл помещали 6-(2-метокси-5-нитрофенил)-1-[(4-метилбензол) сульфонил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (400 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.), палладий на угле (200 мг), метанол (20 мл), водород. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 250 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения.

Стадия 4. Синтез N2-(4-метокси-3-(1-тозил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

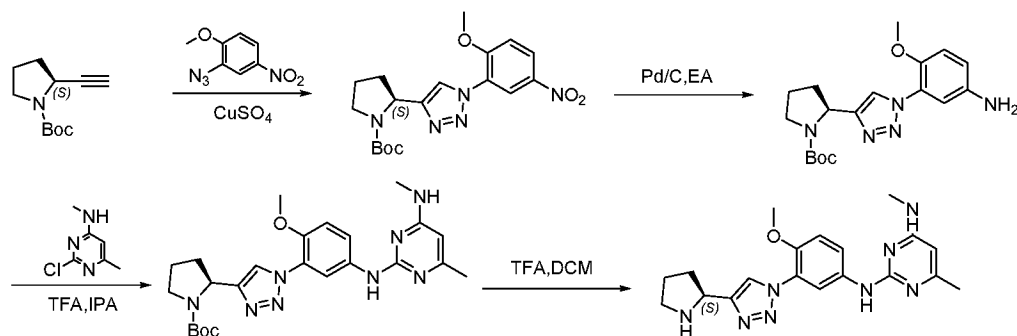
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-метокси-3-[1-[(4-метилбензол) сульфонил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]анилин (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (80 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (147 мг, 1,30 ммоль, 2,00 экв.), IPA (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 250 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 5. Синтез N2-(4-метокси-3-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-N-(4-метокси-3-[1-[(4-метилбензол) сульфонил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (156 мг, 3,90 ммоль, 10,00 экв.), этанол (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (от 30,0% ACN до 43,0% за 7 мин.); детектор: УФ 254220 нм. В результате получали 24 мг (17%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 30. Синтез соединения 212

Синтез (S)-N2-(4-метокси-3-(4-(пирролидин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(S)-2-(1-(2-метокси-5-(4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирролидин-1-карбоксилата

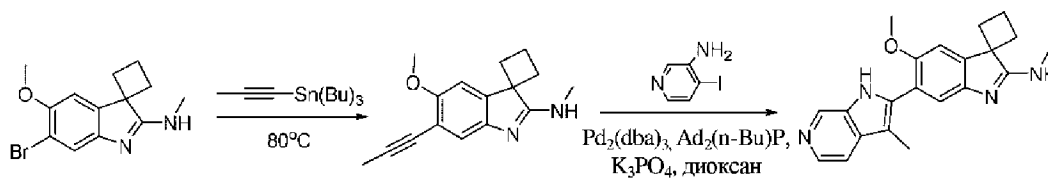
Во флакон объемом 20 мл помещали трет-бутил-(S)-2-(1-(5-амино-2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирролидин-1-карбоксилат (полученный как для соединения 137, начиная с трет-бутил-(S)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилата, 1 г, 2,78 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (525 мг, 3,33 ммоль, 1,20 экв.), трифторуксусную кислоту (958 мг, 8,47 ммоль, 3,05 экв.), IPA (9 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 800 мг (60%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Синтез (S)-N2-(4-метокси-3-(4-(пирролидин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

Во флакон объемом 20 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[1-(2-метокси-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (3 мл), дихлорметан (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 57,8 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

Синтез соединения 238

Синтез 5'-метокси-N-метил-6'-(3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амина:



Стадия 1. Синтез 5'-метокси-N-метил-6'-(проп-1-ин-1-ил) спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амина

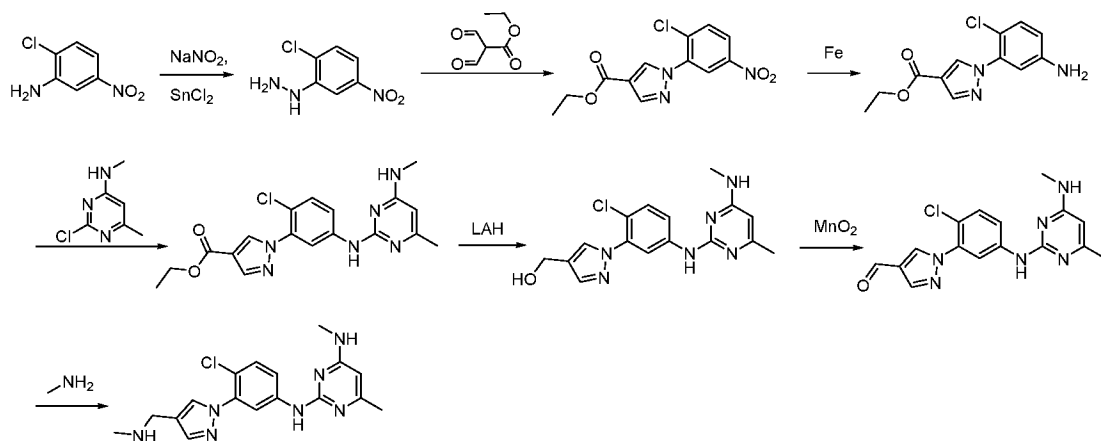
Во флакон объемом 20 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 6-бром-5-этоксид-N-метилспиро[циклобутан-1,3-индол]-2-амин (300 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (142 мг, 0,20 ммоль, 0,20 экв.), диоксан (8 мл), трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнан (500 мг, 1,52 ммоль, 1,49 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/гексаном (30%). В результате получали 193 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Синтез 5'-метокси-N-метил-6'-(3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил) спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амина

Во флакон объемом 20 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 5-этоксид-N-метил-6-проп-1-ин-1-ил) спиро[циклобутан-1,3-индол]-2-амин (50 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,04 ммоль, 0,22 экв.), $\text{Ad}_2(\text{n-Bu})\text{P}$ (38 мг), K_3PO_4 (80 мг, 0,38 ммоль, 1,92 экв.), диоксан (5 мл), 4-йодпиридин-3-амин (90 мг, 0,41 ммоль, 2,08 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. В результате получали 29,7 мг (33%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 262

Синтез N2-(4-хлор-3-(4-(метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил) фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. 1. Синтез (2-хлор-5-нитрофенил)гидразина

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-хлор-5-нитроанилин (3 г, 17,38 ммоль, 1,00 экв.), хлороводород (60 мл), NaNO_2 (1,5 г, 21,74 ммоль, 1,25 экв.), SnCl_2 (10 г, 52,74 ммоль, 3,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C на бане со льдом/солью. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 8 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез этил-1-(2-хлор-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (2-хлор-5-нитрофенил)гидразин (1 г, 5,33 ммоль, 1,00 экв.), этанол (40 мл), метил-2-формил-3-оксопропаноат (760 мг, 5,34 ммоль, 1,00 экв.). Конечную реакционную смесь облучали с помощью микроволнового излучения в течение 2 ч. при 80°C . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 600 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки.

Данные анализа: ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,39 (q, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,37 (q, $J=7,2$ Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез этил-1-(5-амино-2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-1-(2-хлор-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (900 мг, 3,04 ммоль,

1,00 экв.), Fe (900 мг, 5,00 экв.), NH_4Cl (900 мг, 15,13 ммоль, 5,00 экв.), этанол/ H_2O (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью H_2O (0,05% NH_4HCO_3):ACN (1:1). В результате получали 600 мг (67%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 4. Синтез этил-1-(2-хлор-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-1-(5-амино-2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (532 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (458 мг, 4,05 ммоль, 2,00 экв.), IPA (15 мл), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (316 мг, 2,01 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C на масляной бане. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 500 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого

Стадия 5. Синтез (1-(2-хлор-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)метанола

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил-1-(2-хлор-5-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (500 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.), LАН (450 мг, 11,86 ммоль, 9,00 экв.), тетрагидрофуран (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×30 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 300 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 6. Синтез 1-(2-хлор-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида

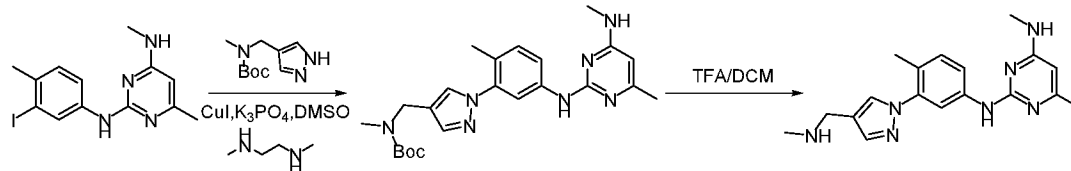
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [1-(2-хлор-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-ил]метанол (500 мг, 1,45 ммоль, 1,00 экв.), MnO_2 (500 мг, 5,75 ммоль, 3,97 экв.), дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 40°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 300 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 7. Синтез N2-(4-хлор-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-(2-хлор-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (300 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.), NaBH_3CN (150 мг, 2,59 ммоль, 3,00 экв.), метанол (10 мл), AcOH (0,01 мл), метанамин (300 мг, 4,46 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 15,0% за 12 мин.); детектор: УФ 254220 нм. В результате получали 88,8 мг (22%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 286

Синтез N4,6-диметил-N2-(4-метил-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез трет-бутил метил((1-(2-метил-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамата

В герметично закрытую пробирку объемом 20 мл помещали 2-N-(3-йод-4-метилфенил)-4-N,6-диметилпиримидин-2,4-diamin (100 мг,

0,28 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-метил-N-(1H-пиррол-3-илметил)карбамат (62 мг, 0,29 ммоль, 1,04 экв.), CuI (11 мг, 0,06 ммоль, 0,20 экв.), K₃PO₄ (178 мг, 0,84 ммоль, 2,97 экв.), метил[2-(метиламино)этил]амин (10 мг, 0,11 ммоль, 0,40 экв.), DMSO (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C. Полученный раствор разбавляли с помощью H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 100 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

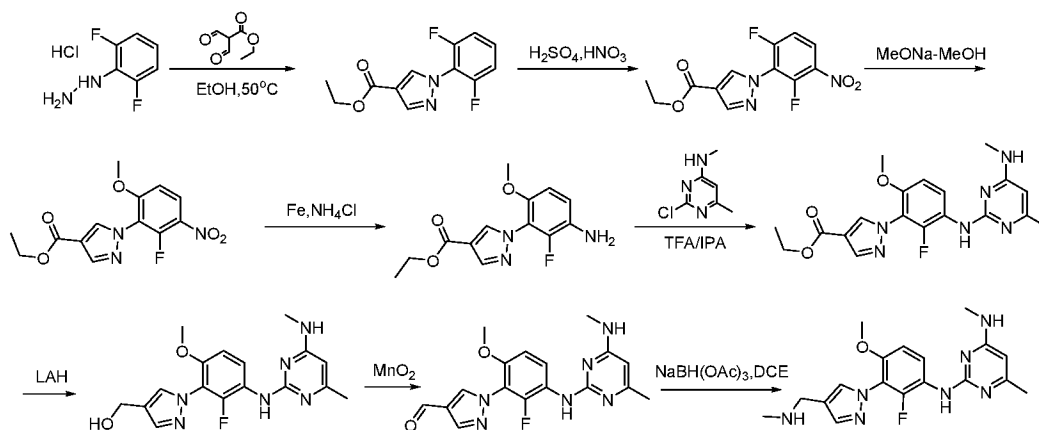
Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,815 мин., масса/заряд=438 [M+1].

Стадия 2. Синтез N4,6-диметил-N2-(4-метил-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пирразол-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-N-метил-N-[1-(2-метил-5-[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино)фенил]-1H-пиррол-3-ил]метил]карбамат (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл), дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 23,0% за 12 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате получали 41,7 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты в виде светло-желтого масла.

Синтез соединения 317

Синтез N2-(2-фтор-4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пирразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина:



Стадия 1. Синтез этил-1-(2,6-дифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (2,6-дифторфенил)гидразин (1 г, 6,94 ммоль, 1,00 экв.), этанол (12 мл), этил-2-формил-3-оксопропаноат (1,2 г, 8,33 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 50°C на масляной бане. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью PE/EA=50/1. Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,18 г (67%) указанного в заголовке соединения.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,269 мин.; LCMS53: масса/заряд=253 [M+1]⁺

Стадия 2. Синтез этил-1-(2,6-дифтор-3-нитрофенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-1-(2,6-дифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (1,1 г, 4,36 ммоль, 1,00 экв.), H₂SO₄ (5 мл), HNO₃ (2 мл) добавляли по каплям при 0°C на бане с водой/льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 25°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью PE/EA=3/1. Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 1 г (77%) указанного в заголовке соединения.

Данные анализа: LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,264 мин.; LCMS15: масса/заряд=298 [M+1]⁺

Стадия 3. Синтез этил-1-(2-фтор-6-метокси-3-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-1-(2,6-дифтор-3-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1 г, 3,36 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), метоксид натрия в растворе метанола (масса/заряд=35%, 0,5 мл, 1,0 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Затем полученную смесь гасили с помощью 10 мл NH_4Cl (водн.), экстрагировали с помощью 20 мл*3 ЕА, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием с помощью РЕ/ЕА=10/1. Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 500 мг (48%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 4. Синтез этил-1-(3-амино-2-фтор-6-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-1-(2-фтор-6-метокси-3-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль, 1,00 экв.), этанол (10 мл), воду (3 мл), Fe (453 мг, 8,08 ммоль, 5 экв.), NH_4Cl (857 мг, 16,02 ммоль, 9,91 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный растворитель концентрировали под вакуумом. Полученное экстрагировали с помощью 3*20 мл этилацетата и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. В результате получали 400 мг (89%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 5. Синтез этил-1-(2-фтор-6-метокси-3-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-1-(3-амино-2-фтор-6-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (270 мг, 1,71 ммоль, 1,20 экв.), IPA (20 мл), трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C

на масляной бане. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до к. т. Затем фильтровали, твердое вещество собирали. В результате получали 500 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 6. Синтез 1-(2-фтор-6-метокси-3-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)метанола

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-1-(2-фтор-6-метокси-3-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл), ЛАН (114 мг, 3,00 ммоль, 3,01 экв.) добавляли порциями. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 114 мг воды. Затем добавляли 114 мг NaOH (водн., масса/заряд=15%) и 342 мг воды, 20 мл ЕА. Перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали, полученный раствор высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. В результате получали 300 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 7. Синтез 1-(2-фтор-6-метокси-3-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [1-(2-фтор-6-метокси-3-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол (300 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.), хлороформ (15 мл), MnO₂ (730 мг, 8,40 ммоль, 10,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч. при 70°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 200 мг (67%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 8. Синтез N²-(2-фтор-4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-N⁴,6-диметилпиримидин-2,4-диамина

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-(2-фтор-6-метокси-3-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид (100 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), метанамин (200 мг, 6,44 ммоль, 22,95 экв.), СТАВ (180 мг, 0,85 ммоль, 3,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 5,0% ACN до 23,0% за 10 мин.); детектор: УФ 220/254 нм. В результате получали 66,5 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

Другие соединения синтезировали аналогичным образом, и характеристики перечислены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

№ соед.	Данные
1	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,958 минуты, LCMS 33: масса/заряд=366 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,94-2,83 (m, 5H), 2,19 (s, 3H).
2	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,504 минуты, LCMS 33: масса/заряд=380 [M+1]. ¹ H ЯМР: (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,22-8,10 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,28 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88-3,52 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (d, J=2,4 Гц, 3H).
3	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,022 минуты, LCMS 33: масса/заряд=380,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,15 (d, J=3,9 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,02 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,17-2,94 (m, 8H), 2,32 (d, J=0,9 Гц, 3H).
4	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,06 минуты, LCMS28, масса/заряд=394,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,26 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,99 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (d, J=5,7 Гц, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,30 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H).
5	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,020 минуты, LCMS28, масса/заряд=394,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ

	8,47 (s, 1H), 8,20 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,30 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,33 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,20 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H).
6	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,963 минуты, LCMS27: масса/заряд=380,1 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,08 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,98 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,12 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,91 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
7	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,901 минуты, LCMS15: масса/заряд=366,2 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,06 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,98 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,07-4,03 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
8	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,985 минуты, LCMS 07: масса/заряд=367 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,23 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=9,0$, 2,8 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,06 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,94 (d, $J=5,6$ Гц, 5H), 2,99 (d, $J=3,1$ Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
9	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,696 минуты, LCMS 07, масса/заряд=381 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,30 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 4,64-4,52 (m, 4H), 3,93 (d, $J=7,8$ Гц, 3H), 3,82 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,31 (d, $J=0,9$ Гц, 3H).
10	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,863 минуты, LCMS 07: масса/заряд=380 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,81-7,63 (m, 3H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 8H), 2,30 (s, 3H).
11	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,039 минуты, LCMS 28, масса/заряд=326 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,39 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=9,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=16,7$, 9,0 Гц, 1H), 6,04 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
12	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,175 минуты; LCMS53:

	масса/заряд=311 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,03 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
13	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,531 минуты, LCMS28, масса/заряд=352 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,10 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,225-2,137 (m, 1H), 1,181-1,116 (m, 2H), 1,06-0,94 (m, 2H).
14	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,463 минуты, LCMS07: масса/заряд=351 [M+1]. ^1H ЯМР: (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,23-7,98 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,53 (d, $J=8,9, 1\text{H}$), 7,45 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,80 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,09-0,71 (m, 2H), 0,70-0,39 (m, 2H).
15	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,30 минуты, LCMS 28: масса/заряд=311 [M+1]. ^1H ЯМР: (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,21-8,12 (m, 1H), 8,06 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,78-7,67 (m, 1H), 7,50 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,57-6,47 (m, 1H), 6,28-5,98 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 3H).
19	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,407 минуты, LCMS28: масса/заряд=367,1 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,85 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J=2,1$ Гц, 5H), 3,12 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,67 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H).
21	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,834 минуты, LCMS 07: масса/заряд=367 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,89-7,76 (m, 2H), 7,31 (d, $J=15,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,34 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,96 (d, $J=2,8$ Гц, 3H), 3,78 (d, $J=6,5, 4,9$ Гц, 2H), 2,99 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,43 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,33 (d,

	$J=1,0$ Гц, 3H).
22	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,992 минуты LCMS 33: масса/заряд=366 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,18-8,07 (m, 2H), 7,50 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,11-2,95 (m, 5H), 2,45-2,29 (m, 3H).
23	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,963 минуты, LCMS31, масса/заряд=340,4 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,38 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,01 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H).
24	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,357 минуты; LCMS07: масса/заряд=340 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,88-7,70 (m, 3H), 7,51-7,15 (m, 1H), 6,79-6,53 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
26	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,978 минуты, LCMS31, масса/заряд=365,4 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 6,00 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=5,1$ Гц, 3H), 2,96 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,31 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,88-1,75 (m, 4H).
27	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,99 минуты, LCMS28: масса/заряд=384,19 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,18-3,02 (m, 5H), 2,36 (d, $J=2,9$ Гц, 3H).
28	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,99 минуты, LCMS15: масса/заряд=384,19 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,77-7,71 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,35-7,2 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,37 (d, $J=2,9$ Гц, 3H).
30	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,929 минуты, LCMS28,

	масса/заряд=380 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,00 (dd, $J=9,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=20,3$, 9,1 Гц, 1H), 6,01 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,90-4,73 (m, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,89 (d, $J=5,1$ Гц, 4H), 3,75-3,63 (m, 1H), 2,98 (d, $J=2,8$ Гц, 3H), 2,35-2,27 (m, 6H).
31	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,221 минуты, LCMS 07, масса/заряд=381 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,02 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,2$ Гц, 0H), 7,42 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 3H), 4,64 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,01 (d, $J=8,4$ Гц, 6H), 3,28 (d, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
32	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,81 минуты, LCMS 33: масса/заряд=366,2 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,87-7,68 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,19 (d, $J=6,3$ Гц, 2H).
33	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,375 минуты, LCMS15, масса/заряд=360,2 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,25-7,07 (m, 2H), 7,04-6,95 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,01 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,85 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,25 (s, 3H).
35	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,966 минуты, LCMS15, масса/заряд=362,2 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,58 (s, 1H), 8,93-8,88 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,42 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (d, $J=0,9$ Гц, 3H).
36	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,045 минуты, LCMS28, масса/заряд=362 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,75 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=5,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,68

	(dd, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
37	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,274 минуты LCMS 15, масса/заряд=361 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,62-7,39 (m, 3H), 7,26-7,13 (m, 2H), 5,98 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
38	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,077 минуты, LCMS 07: масса/заряд=363 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,37-9,16 (m, 1H), 8,97-8,77 (m, 1H), 8,46 (d, $J=4,9, 2,7$ Гц, 1H), 8,35-8,21 (m, 1H), 7,72-7,49 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 3,97 (d, $J=12,7, 5,6, 2,5$ Гц, 3H), 2,98 (d, $J=17,2, 8,0, 4,1$ Гц, 3H), 2,35-2,24 (m, 3H).
39	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,358 минуты, LCMS45, масса/заряд=376 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,35 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,02 (dd, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,25-5,94 (m, 1H), 3,87 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46-2,23 (m, 3H).
40	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,028 минуты, LCMS 28: масса/заряд=361 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,75 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,67 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,41-8,21 (m, 1H), 8,12 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=9,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,97-6,31 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,35 (d, $J=1,0$ Гц, 3H).
41	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,041 минуты, LCMS28, масса/заряд=362 [M+1]. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,18 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=6,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
42	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,847 минуты; LCMS48:

	масса/заряд=361 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55-6,41 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,11 (s, 3H).
43	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,243 минуты; LCMS53: масса/заряд=367 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,85 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,76 (d, J=1,0 Гц, 2H), 4,00 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,95-2,92 (m, 3H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).
45	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,911 минуты, LCMS15: масса/заряд=280 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,82 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
47	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,997 минуты; LCMS53: масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,91 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,32 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,84 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
48	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,092 минуты; масса/заряд=361 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,85-8,71 (m, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,78-7,42 (m, 3H), 6,91 (d, J=6,5 Гц, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,86 (d, J=2,3 Гц, 3H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,12-1,97 (m, 3H).
50	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,652 минуты; LCMS45: масса/заряд=367 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,73 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,39-8,27 (m, 2H), 6,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=1,1 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,11 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

54	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,397 минуты, LCMS53: масса/заряд=382 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,87-7,63 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,19 (d, J=3,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 2,98 (d, J=2,7 Гц, 3H), 2,44-2,29 (m, 3H).
56	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,966 минуты; LCMS 33: масса/заряд=366 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,05 (d, J=0,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H).
57	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,935 минуты, LCMS53: масса/заряд=381,3 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,85 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,06-2,88 (m, 7H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
60	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,116 минуты, LCMS 28: масса/заряд=364 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,33 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,96-8,88 (m, 2H), 8,47 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
61	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,992 минуты, LCMS28, масса/заряд=369 [M+1]. ¹ H-ЯМР: δ 9,08 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,01 (q, J=0,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,02 (d, J=3,4 Гц, 9H), 2,32 (d, J=1,0 Гц, 3H).
62	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,97 минуты, LCMS28: масса/заряд=370,17 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,25-9,2 (m, 1H), 8,81-8,57 (m, 1H), 8,54-8,35 (m, 1H), 6,34-6,00 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 9H), 2,57-2,26 (m, 3H).
65	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,412 минуты; LCMS07: масса/заряд=381 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ

	8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,73-4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,93-3,42 (m, 2H), 3,24 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,18-2,95 (m, 6H), 2,67-2,36 (m, 3H).
66	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,974 минуты, LCMS33: масса/заряд=369,3 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 9H), 2,34 (s, 3H).
67	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,008 минуты, LCMS28, масса/заряд=381 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,04 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,36 (t, J=8,2 Гц, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).
68	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,766 минуты, LCMS28, масса/заряд=399 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,1 Гц, 1H), 5,63-5,30 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 4H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
69	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,933 минуты; LCMS07: масса/заряд=422 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,60 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,50 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,84 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,70 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,58 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H).
70	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,999 минуты; LCMS33: масса/заряд=394 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,26-2,82 (m, 7H), 2,82-2,7 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

73	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,663 минуты, LCMS15: масса/заряд=369,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,01 (s, 9H), 2,32 (d, J=0,9 Гц, 3H).
74	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,992 минуты; LCMS33: масса/заряд=369 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,86-8,52 (m, 2H), 8,49-8,19 (m, 1H), 8,05-7,73 (m, 1H), 6,15-5,79 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,02 (d, J=5,1 Гц, 3H), 2,90 (s, 6H), 2,33 (d, J=1,0 Гц, 3H).
75	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,161 минуты, LCMS 33: масса/заряд=408,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,74-7,70 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=3,3 Гц, 2H), 3,96-3,75 (m, 5H), 2,97 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,79 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,32 (t, J=5,8 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H).
76	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,462 минуты; LCMS28: масса/заряд=382 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,73-7,61 (m, 3H), 7,45 -7,15 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,97 -1,73 (m, 3H).
77	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,290 минуты, LCMS 07, масса/заряд=467 [M+1]. 1H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,87-7,75 (m, 2H), 7,22 (d, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 5,98-5,97 (m, 0H), 5,96 (s, 1H), 4,868 (s, 2H), 3,98 (d, J=6,2, 4,5 Гц, 2H), 3,93-3,82 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,54 (s, 10H).
78	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,426 минуты, LCMS28, масса/заряд=366 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,94-7,69 (m, 1H), 7,34 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (d, J=5,9 Гц, 3H), 3,65 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,13 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
79	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,923 минуты, LCMS28,

	масса/заряд=380 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,07 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (d, J=5,8 Гц, 3H), 3,72 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,16 (d, J=14,2 Гц, 5H), 2,98 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,32 (d, J=1,0 Гц, 3H).
81	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=5,04 минуты, HPLC 07, масса/заряд=393,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,47 (d, J=1,1 Гц, 1H), 5,81 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, J=1,5 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,61 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (d, J=1,0 Гц, 3H).
82	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,045 минуты, LCMS33: масса/заряд=406,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,10 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (d, J=0,9 Гц, 2H), 3,06 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,90-2,84 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 1H), 0,67-0,48 (m, 4H).
83	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,021 минуты, LCMS28, масса/заряд=380 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,29 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,92 (d, J=3,6 Гц, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
84	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,015 минуты, LCMS28, масса/заряд=366 [M+H]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,25 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,85 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,01-5,94 (m, 1H), 4,58 (d, J=0,9 Гц, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,29 (d, J=1,0 Гц, 3H).
86	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,172 минуты, LCMS27: масса/заряд=426,1 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ

	9,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,94 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,73-4,70 (m, 2H), 4,50 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 4H), 2,35 (s, 7H), 2,21 (s, 3H).
87	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,376 минуты, LCMS07: масса/заряд=451 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).
88	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,24 минуты, LCMS 33: масса/заряд=492 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,20-8,13 (m, 2H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (t, J=8,2 Гц, 3H), 3,65 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (d, J=5,4 Гц, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Гц, 3H).
93	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,268 минуты, LCMS28, масса/заряд=362 [M+H]. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81-8,66 (m, 2H), 7,88 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
94	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,462 минуты, LCMS31, масса/заряд=396 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=14,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,00 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,43 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (d, J=5,6 Гц, 3H), 3,00 (d, J=15,7 Гц, 3H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,13 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,99 (s, 3H).
95	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,113 минуты; LCMS07: масса/заряд=382 [M+1]. 1H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,19-8,05 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,51-7,13 (m, 1H), 6,61-6,29 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,61-4,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,54-2,19 (m, 3H), 2,01 (s, 3H).

96	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=3,599 минуты; LCMS07: масса/заряд=396 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,23-8,06 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 1H), 7,45-7,06 (m, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97-3,89 (m, 3H), 3,21-2,87 (m, 6H), 2,51-2,17 (m, 6H).
99	LC-MS: RT=1,04 минуты, LCMS 28: масса/заряд=376 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (Метанол-d ₄ , ppm): δ 9,83 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Гц, 3H).
100	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,13 минуты, LCMS 28: масса/заряд=392 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (Метанол-d ₄ , ppm): δ 9,09 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,85-7,74 (m, 1H), 7,62 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=6,6, 1,0 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
102	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,124 минуты, LCMS45, масса/заряд=382 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,98 (d, J=7,9 Гц, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (d, J=0,8 Гц, 3H).
103	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,178 минуты, LCMS15: масса/заряд=382 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,58 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, J=5,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,97 (d, J=6,9 Гц, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (d, J=0,9 Гц, 3H).
104	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,16 минуты, LCMS33: масса/заряд=368,18 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,87-8,54 (m, 1H), 8,29-7,91 (m, 2H), 7,65-7,4 (m, 1H), 7,39-7,12 (m, 1H), 6,35-5,65 (m, 1H), 4,12-3,85 (m, 3H), 2,95-3,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,49-2,25 (m, 3H).

105	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,11 минуты, LCMS28: масса/заряд=396,21 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,89 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,83 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
106	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,99 минуты, LCMS28: масса/заряд=382,23 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,70 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,82 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J=8,2 Гц, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J=7,9 Гц, 6H).
108	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,942 минуты; LCMS53: масса/заряд=354 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 7,81 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,00 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,21 (d, J=2,1 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
109	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,948; LCMS53: масса/заряд=368 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,00 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 2,31 (d, J=0,9 Гц, 3H).
113	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,85 минуты, LCMS 27: масса/заряд=366,0 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,89 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,81 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,61 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H).
116	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,637 минуты, LCMS28, масса/заряд=397 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83-3,72 (m, 4H), 3,47-

	3,53 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,99-1,77 (m, 4H).
117	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,659 минуты; LCMS07: масса/заряд=369 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
119	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,22 минуты, LCMS 33: масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,54-8,45 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,75-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,01 (q, J=0,9 Гц, 1H), 3,87 (d, J=5,7 Гц, 3H), 2,97 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,32 (d, J=1,2 Гц, 3H).
121	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,568 минуты, LCMS15: масса/заряд=381,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,36 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,30-4,28 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,65-2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).
122	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,912 минуты, LCMS 28, масса/заряд=313,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).
125	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,957 минуты, LCMS 28, масса/заряд=339,1 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,51-2,32 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H).
134	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,426 минуты, LCMS34, масса/заряд=382 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 8,85 (q, J=4,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,84-8,87 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,46 (dd, J=8,9,

	2,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 2,90 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,74 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,25 (s, 6H).
136	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,66 минуты, LCMS 15: масса/заряд=395,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (q, J=0,9 Гц, 1H), 4,74 (t, J=9,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,40 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3,03 (d, J=5,1 Гц, 6H), 2,75-2,51 (m, 2H), 2,33 (d, J=0,9 Гц, 5H).
137	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,06 минуты, LCMS 33: масса/заряд=381 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,65-8,55 (m, 1H), 8,32 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (q, J=0,9 Гц, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 3,96 (d, J=7,2 Гц, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,67-2,13 (m, 7H).
138	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,910 минуты, LCMS 07, масса/заряд=383 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,83 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).
139	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,976 минуты, LCMS 27, масса/заряд=383 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,83 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
143	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,694 минуты; LCMS15: масса/заряд=397 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,88 (d, J=5,7 Гц, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,61 (q, J=7,2 Гц, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,2 Гц, 6H).

144	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,381 минуты, LCMS27: масса/заряд=375,0 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,57 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,63-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,05-5,97 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,31 (d, J=0,9 Гц, 3H).
145	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,711 минуты, LCMS33: масса/заряд=401,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,47 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,04-0,88 (m, 2H), 0,83-0,68 (m, 2H).
146	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,094 минуты, LCMS32: масса/заряд=361,3 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,73 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,75-7,53 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (d, J=1,0 Гц, 3H).
148	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,737 минуты, LCMS33: масса/заряд=441,1 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (CDCl ₃ , ppm): ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
151	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,085 минуты, LCMS28, масса/заряд=376 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,24-8,12 (m, 1H), 7,61 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
155	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,028 минуты; LCMS27: масса/заряд=375 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,54-7,23 (m, 1H), 7,18-6,89 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,78 (s, 3H),

	2,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
156	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,58 минуты, LCMS28: масса/заряд=374,19 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,63 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,50-7,31 (m, 3H), 7,19-7,00 (m, 2H), 6,29-5,75 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,5-2,36 (m, 3H), 2,28 (d, J=1,0 Гц, 3H).
157	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,125 минуты, LCMS28: масса/заряд=361 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,7 Гц, 2H), 8,08 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
158	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,090 минуты; LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,8, 1,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,69-7,54 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,32-5,95 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,24-3,07 (m, 3H), 2,39-2,26 (m, 3H).
159	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,879 минуты; LCMS33: масса/заряд=355 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 7,67 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,98 (d, J=0,8 Гц, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Гц, 3H).
160	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,420 минуты, LCMS 07: масса/заряд=382 [M+1]. 1H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,44-2,31 (m, 6H).
161	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,016 минуты, LCMS28, масса/заряд=367 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,26 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 2H), 5,99 (q, J=0,7 Гц, 1H), 4,41 (d, J=2,3 Гц, 2H), 3,96 (d, J=9,6 Гц, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s,

	3H) .
163	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,501 минуты; LCMS53: масса/заряд=316 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,01 (s, 0H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,57 (d, J=1,3 Гц, 3H), 3,27 (s, 0H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 6H) .
164	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,932 минуты, LCMS27, масса/заряд=369 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=9,1, 2,9 Гц, 1H), 5,83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,90 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,38 (d, J=1,5 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (d, J=6,8 Гц, 3H) .
165	LC-MS: RT=1,077 минуты; масса/заряд=423,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) .
166	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,526 минуты, LCMS 33, масса/заряд=383 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,33 (d, J=1,0 Гц, 3H), 1,86 (s, 6H) .
169	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,95 минуты, LCMS 33: масса/заряд=353 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 7,84 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 9H) .
170	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,95 минуты, LCMS 27: масса/заряд=354 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,10 (s, 1H), 7,77-7,58 (m, 4H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,21 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (d, J=20,4 Гц, 9H) .

171	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,875 минуты, LCMS07, масса/заряд=355,10 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,39 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,22 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 6H).
172	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,907 минуты, LCMS27: масса/заряд=355,0 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,21 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,95 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,98-3,90 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H).
173	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,015 минуты, LCMS28: масса/заряд=381,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,40 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 5H), 1,24-1,12 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,51-0,42 (m, 2H).
174	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,953 минуты, LCMS28: масса/заряд=348,1 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,90 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).
175	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,621 минуты, LCMS15: масса/заряд=347,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,93-7,73 (m, 3H), 7,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,20 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).
176	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,222 минуты, LCMS15: масса/заряд=338,2 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,20 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,09-0,98 (m, 2H), 0,93-0,84

	(m, 2H) .
177	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,828 минуты; LCMS28: масса/заряд=354 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46-8,36 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 1H), 6,20 (dd, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,5, 5,9 Гц, 2H), 4,99-4,90 (m, 2H), 4,55 (tt, J=8,5, 7,0 Гц, 1H), 4,03-3,91 (m, 3H), 3,08 (s, 3H) .
178	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,214 минуты, LCMS27: масса/заряд=346,0 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,71 (s, 2H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,51-6,41 (m, 1H), 5,91 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H) .
179	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,790 минуты; LCMS33: масса/заряд=301 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,77 (s, 3H) .
181	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,839 минуты; LCMS33: масса/заряд=340 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,76 (s, 3H) .
182	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,47 минуты, LCMS 31: масса/заряд=356 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) .
184	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,503 минуты, LCMS 33, масса/заряд=382,3 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 5H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,68 (t, J=11,8 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,08-1,81 (m, 5H) .

185	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,019 минуты, LCMS07: масса/заряд=354 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,47 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,21 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,99 (d, J=1,5 Гц, 3H), 3,22-2,18 (m, 5H), 1,37-1,34 (m, 3H).
186	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,871 минуты, LCMS33: масса/заряд=312,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,04 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,62-2,40 (m, 6H), 2,36-2,28 (m, 1H).
187	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,320 минуты; LCMS53: масса/заряд=326 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,40 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 5H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H).
188	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,981 минуты, LCMS15: масса/заряд=381,2 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,74 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,57-2,38 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 6H).
191	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,01 минуты, LCMS28: масса/заряд=381,21 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,95 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 5H), 3,43-3,33 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,92-1,65 (m, 4H).
192	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,96 минуты, LCMS 28: масса/заряд=353 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (Метанол-d ₄ , ppm): δ 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,99 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,62-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,84-2,62 (m, 4H), 2,67-2,16 (m, 4H).
193	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,86 минуты, LCMS 07:

	масса/заряд=339 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,49-2,16 (m, 4H).
194	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,94 минуты, LCMS 28: масса/заряд=339 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,79-2,51 (m, 4H), 2,49-2,16 (m, 4H).
195	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,87 минуты, LCMS 07: масса/заряд=339 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 3H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 3H), 2,35-2,16 (m, 1H).
196	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,938 минуты, LCMS07, масса/заряд=409 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J=18,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,08-4,98 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 4,05 (s, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,21 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,49-2,23 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H).
199	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,128 минуты, LCMS28, масса/заряд=379 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (dd, J=2,5, 1,1 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=5,7, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,85 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
200	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,180 минуты, LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,90 (t, J=0,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=9,0, 2,7 Гц,

	1H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (d, J=1,0 Гц, 3H).
201	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=4,116 минуты, HPLC06: масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 6,03 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
202	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,00 минуты, LCMS53: масса/заряд=319 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,97 (s, J=0,9 Гц, 1H), 8,30-8,05 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,49-2,35 (m, 1H).
203	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,579 минуты, LCMS 07, масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 2H), 8,23 (d, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
204	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,579 минуты, LCMS 07, масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 2H), 8,23 (d, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
205	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,787 минуты, LCMS 07: масса/заряд=324 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 3,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,86 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,42 (t, J=5,9 Гц, 2H).
206	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,018 минуты, LCMS27: масса/заряд=361,0 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (s, 1H),

	5,73 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,83 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).
207	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,781 минуты, LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,00-7,74 (m, 3H), 7,42-7,27 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,06 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,97 (d, J=3,3 Гц, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,35 (d, J=1,0 Гц, 3H).
208	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,739 минуты, LCMS 07: масса/заряд=324 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,86 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,01 (d, 2H).
209	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,079 минуты, LCMS 28: масса/заряд=308 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).
210	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,000 минуты, LCMS28: масса/заряд=362 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 1H), 6,21 - 6,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,54-2,15 (m, 2H).
212	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,941 минуты, LCMS07, масса/заряд=381 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,83 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,38 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09-1,89 (m, 3H).
213	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,952 минуты, LCMS07, масса/заряд=381 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H),

	7,19 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,37 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08-1,89 (m, 3H).
214	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,10 минуты, LCMS28: масса/заряд=333 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (Метанол-d ₄ , ppm): δ 9,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,97-2,40 (m, 6H).
215	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,107 минуты, LCMS28: масса/заряд=333 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,73 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,60-2,44 (m, 3H), 2,30 (tq, J=9,7, 5,6, 4,8 Гц, 1H).
216	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,148 минуты, LCMS28: масса/заряд=367 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,71 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,64-2,43 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H).
217	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,121 минуты, LCMS28: масса/заряд=351 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,05 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,4 Гц, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,93-2,62 (m, 5H), 2,48-2,35 (m, 1H).
218	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,136 минуты, LCMS53: масса/заряд=376,3 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,70 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,79 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34-3,16 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
219	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,969 минуты, LCMS33:

	масса/заряд=377,3 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
220	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,977 минуты, LCMS07: масса/заряд=391,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,86 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
221	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,022 минуты, LCMS33: масса/заряд=379,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,23 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
222	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,926 минуты, LCMS33: масса/заряд=384 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,92 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
223	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,757 минуты, LCMS53: масса/заряд=361 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,69-6,60 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
225	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,022 минуты, LCMS33: масса/заряд=352,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,43 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,05 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,79 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
227	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,875 минуты, LCMS07: масса/заряд=326 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,86

	(t, J=6,3 Гц, 3H), 2,01 (d, 2H), 1,86 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,42 (t, J=6,3 Гц, 2H).
228	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,668 минуты, LCMS30: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,66 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
229	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,203 минуты, LCMS28: масса/заряд=379 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,24 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,78 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H).
230	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,055 минуты, LCMS33, масса/заряд=366 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,80 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (d, J=16,2 Гц, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
231	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,926 минуты, LCMS15: масса/заряд=323 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,54-6,46 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H).
232	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,356 минуты, LCMS15: масса/заряд=363 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 4H), 1,20-1,13 (m, 4H).
233	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,215 минуты, LCMS15

	масса/заряд=363 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,01 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,23-5,97 (m, 1H), 3,97-3,90 (d, J=6,0 Гц, 3H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,45-2,29 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H).
234	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,98 минуты, LCMS27: масса/заряд=361,9 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,14-9,02 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,66 (q, J=2,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,82 (d, J=0,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
235	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,256 минуты, LCMS15: масса/заряд=363 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,79-11,73 (m, 2H), 10,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H).
236	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,942 минуты, LCMS34: масса/заряд=325 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 6,44-6,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,99-0,86 (m, 2H).
238	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,313 минуты, LCMS28, масса/заряд=347 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
241	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=3,62 минуты, HPLC05: масса/заряд=345 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,01 (q, J=0,9 Гц, 1H), 8,25 (q, J=6,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,94-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 1H),

	7,19-7,10 (m, 1H), 6,07-6,00 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
242	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,971 минуты, LCMS15: масса/заряд=335 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,91 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26-8,35 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
243	LC MS: (ES, масса/заряд): RT=0,810 минуты, LCMS28: масса/заряд=307 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,12 (d, J=15,9 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,54 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,21 (s, J=12,5 Гц, 2H), 2,53 (d, J=12,3 Гц, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,85 (s, 2H).
244	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,08 минуты, LCMS 33: масса/заряд=363 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,85 (s, 1H), 8,83-8,24 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (q, J=9,0 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,24 (t, J=0,9 Гц, 3H).
245	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,122 минуты, LCMS28: масса/заряд=370 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,18 (s, 1H), 9,42-9,35 (m, 2H), 9,10 (dd, J=5,9, 1,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (dd, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,78 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H).
246	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,341 минуты, LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,79 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H).
247	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,760 минуты, LCMS07: масса/заряд=308 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,51

	(d, J=0,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J=7,5 Гц, 5H), 2,86 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,01 (d, 1H).
248	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,183 минуты, LCMS33: масса/заряд=370 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,00 (dd, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,16 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=9,1, 4,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,07 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (d, J=1,0 Гц, 3H).
249	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,181 минуты, LCMS28: масса/заряд=359 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,25 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
250	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,274 минуты, LCMS27: масса/заряд=368 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,23 (s, 1H), 7,78-7,64 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,24-7,11 (m, 1H), 5,87 (d, J=0,7 Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
251	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,04 минуты, LCMS27: масса/заряд=369,9 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,52 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,47-8,35 (m, 2H), 8,29-8,22 (m, 1H), 7,77 (q, J=2,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
252	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,36 минуты, LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): 8,86 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,07 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
253	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,424 минуты, LCMS07: масса/заряд=358,7 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,26 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=13,5, 1,9 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
254	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,10 минуты, LCMS28:

	масса/заряд=371 [M+1]. ¹ H-ЯМР: (Метанол-d ₄ , ppm): 8,68 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 6,06 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
255	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,004 минуты, LCMS28: масса/заряд=365 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,24 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,17 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,07 (d, J=1,1 Гц, 1H), 2,99 (d, J=7,7 Гц, 3H), 2,38-2,33 (m, 3H).
256	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,716 минуты, LCMS53: масса/заряд=345 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,19 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (t, J=0,8 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,49 (dd, J=15,3, 8,4 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,23-6,03 (m, 1H), 2,97 (d, J=3,5 Гц, 3H), 2,46-2,26 (m, 6H).
257	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,342 минуты, LCMS53: масса/заряд=292 [M+1]. ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,20 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,16 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (d, J=0,6 Гц, 3H).
258	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,91 минуты, LCMS 27: масса/заряд=370 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,68 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (q, J=2,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,87 (d, J=0,9 Гц, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
259	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,02 минуты, LCMS 53: масса/заряд=369,9 [M+1]. ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,92-8,85 (m, 1H), 8,70 (q, J=5,7 Гц, 1H), 8,33 (q, J=5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (q, J=2,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
260	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,797 минуты, LCMS31:

	масса/заряд=381,2 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,33 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
261	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,969 минуты, LCMS33: масса/заряд=377,3 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
262	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,03 минуты, LCMS 27: масса/заряд=358 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,32-8,15 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,77 (q, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (d, J=0,9 Гц, 3H).
263	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,04 минуты, LCMS28: масса/заряд=224 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 9,07-9,00 (m, 1H), 8,26 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=6,4, 0,8 Гц, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=0,8 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H).
264	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,970 минуты, LCMS 27: масса/заряд=225,0 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,22 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).
266	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,137 минуты, LCMS 07: масса/заряд=280 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (s, 1H), 7,45 (d, J=9,0, 2,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,73 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).
267	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,74 минуты, LCMS33: масса/заряд=210,15 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H), 7,47 (d,

	J=5,3 Гц, 1H), 6,79 (d, J=0,8 Гц, 1H), 2,70-2,42 (m, 3H).
268	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,659 минуты, LCMS 07, масса/заряд=210 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).
271	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,849 минуты, LCMS33: масса/заряд=370 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47-2,34 (m, 6H).
273	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,428 минуты, LCMS53: масса/заряд=231 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).
274	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,806 минуты, LCMS53: масса/заряд=344 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,91 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,16-7,04 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 1H), 6,52 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,81 (d, J=0,7 Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
275	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,062 минуты, LCMS28: масса/заряд=231 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,91-8,84 (m, 1H), 8,26-8,15 (m, 1H), 8,08-8,97 (m, 1H), 7,06 (d, J=0,8 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H).
276	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,975 минуты, LCMS33: масса/заряд=365,3 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,52-7,40 (m, 2H), 7,36-7,20 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 6H), 1,34-1,29 (m, 3H).
278	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,130 минуты, LCMS28: масса/заряд=292 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,04-8,98 (m, 1H), 8,26 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,13 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

279	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,948 минуты, LCMS 27: масса/заряд=346,0 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,67 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
280	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,2 минуты, LCMS33: масса/заряд=355,15 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,85 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,03 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,002-2,98 (m, 3H), 2,5-2,42 (m, 3H), 2,33 (s, 3H).
282	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,054 минуты, LCMS28: масса/заряд=346 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,28 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,32-8,21 (m, 2H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,85 (d, J=0,7 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,18 (d, J=7,7 Гц, 6H).
284	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,313 минуты, LCMS28: масса/заряд=347 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
285	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,942 минуты; LCMS53: масса/заряд=354 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 7,81 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,00 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,21 (d, J=2,1 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
286	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,290 минуты, LCMS 28: масса/заряд=338,1 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,10-8,07 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 6,25-6,02 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,98 (d, J=1,4 Гц, 3H), 2,77 (d, J=2,4

	Гц, 3H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,23 (d, J=6,9 Гц, 3H).
287	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=2,288 минуты, LCMS 07: масса/заряд=350 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,53 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, J=10,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
288	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,107 минуты, LCMS28: масса/заряд=333 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,73 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,60-2,44 (m, 3H), 2,30 (tq, J=9,7, 5,6, 4,8 Гц, 1H).
289	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,313 минуты, LCMS28, масса/заряд=347 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
292	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,39 минуты, LCMS28: масса/заряд=386 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,33-8,24 (m, 2H), 7,68 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,01 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,32 (d, J=1,0 Гц, 3H).
293	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,01 минуты, LCMS33: масса/заряд=432 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,03-7,75 (m, 4H), 7,32 (dd, J=12,6, 8,9 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,97 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,07 (s, 3H).
294	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,98 минуты, LCMS33:масса/заряд=333,17 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц,

	Метанол-d4) δ 8,75 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,69 (t, J=1,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94 (dd, J=3,3, 1,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,9-2,82 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,48-2,34 (m, 1H).
295	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,90 минуты, LCMS33: масса/заряд=308,16 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,73 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (dd, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).
296	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,30 минуты, LCMS07: масса/заряд=390 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,32-7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, J=3,4, 1,0 Гц, 1H), 6,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,33 (d, J=0,9 Гц, 3H).
297	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,163 минуты, LCMS28, масса/заряд=296 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,84 (t, J=0,8 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=6,5, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
298	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,138 минуты, LCMS28, масса/заряд=311 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=6,5, 0,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
299	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,56 минуты, LCMS33: масса/заряд=353,18 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
300	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,941 минуты, LCMS07: масса/заряд=347 [M+1]. 1H-ЯМР-PH-EPI-K-1211-200: 1H ЯМР

	(400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,87 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (d, J=9,1 Гц, 2H), 2,65 (d, J=10,3 Гц, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, J=10,3 Гц, 1H).
301	LC-MS: RT=0,623 минуты, LCMS 32: масса/заряд=282 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
302	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,029 минуты, LCMS53: масса/заряд=352 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00-7,75 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
306	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,856 минуты, LCMS27: масса/заряд=352 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,45 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
307	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,868 минуты, LCMS07: масса/заряд=360 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,47-8,43 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,88 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
308	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,94 минуты, LCMS07: масса/заряд=376 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,22 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,5 Гц, 2H), 7,30 (dd, J=3,3, 0,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,68 (d, J=8,6 Гц, 3H), 2,41 (d, J=13,8 Гц, 1H).
309	LC-MS: RT=1,014 минуты, LCMS 07: масса/заряд=376 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (s, 1H), 8,03 (s,

	1H), 7,88 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,48-2,34 (m, 1H).
310	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,063 минуты, LCMS28: масса/заряд=337 [M+1]. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,52-6,44 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (dd, J=14,7, 3,8 Гц, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H).
317	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=1,68 минуты, LCMS07: масса/заряд=372 [M+1]. 1H-ЯМР: (Метанол-d4, ppm): δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82-7,65 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
386	LC-MS: (ES, масса/заряд): RT=0,784 минуты, LCMS28: масса/заряд=375 [M+1]. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,09 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,94-7,74 (m, 2H), 7,64 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,41-7,27 (m, 1H), 6,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,97 (d, J=3,3 Гц, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,53 (d, J=1,2 Гц, 3H), 2,39-2,32 (m, 3H).

Пример 20. Анализы биологической активности

Материалы и оборудование:

Во всех экспериментах применяли рекомбинантную очищенную ЕНМТ2 913-1193 человека (55 мкМ), синтезированную Viva. Биотинилированные пептиды гистонов были синтезированы Biopeptide и очищены с помощью HPLC до чистоты >95%. FlashPlates со стрептавидином и изоляционные прокладки приобретали у PerkinElmer, а 384-луночные полипропиленовые планшеты с V-образным дном – у Greiner. Меченный с помощью ^3H S-аденозилметионин (^3H -SAM) с удельной активностью 80 Ки/ммоль получали от American Radiolabeled Chemicals. Немеченный SAM и S-аденозилгомоцистеин (SAH) получали от American Radiolabeled Chemicals и Sigma-Aldrich соответственно. FlashPlates промывали в Biotek ELx-405 с помощью 0,1% Tween. 384-луночные FlashPlates

и 96-луночные фильтровальные связывающие планшеты считывали на ридере для микропланшетов TopCount (PerkinElmer). Серийные разведения соединения выполняли на Freedom EVO (Tecan) и вносили в аналитические планшеты с применением Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). Смеси реагентов добавляли с помощью Multidrop Combi (Thermo Scientific).

Клеточную линию MDA-MB-231 приобретали у ATCC (Манассас, Вирджиния, США). Среду RPMI/Glutamax, пенициллин-стрептомицин, инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку и D-PBS приобретали у Life Technologies (Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США). Блокирующий буфер Odyssey, антитело козы к IgG мыши (H+L) 800CW и инфракрасный сканер Licor Odyssey приобретали у Licor Biosciences, Линкольн, Небраска, США. Моноклональное антитело мыши H3K9me2 (№ по кат. 1220) приобретали у Abcam (Кембридж, Массачусетс, США). 16% параформальдегид приобретали у Electron Microscopy Sciences (Хетфилд, Пенсильвания, США). Клетки MDA-MB-231 поддерживали на полной ростовой среде (RPMI, дополненной 10% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой) и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. UNC0638 приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США).

Различные биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут быть подходящими для выявления эффекта соединений согласно настоящему изобретению. Такие биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать без ограничения анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы с применением репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в данном документе.

Общая процедура для анализа действия фермента ЕНМТ2 на субстрат на основе пептидов гистонов. Кривые для тестируемых соединений, построенные по 10 точкам, получали на Freedom EVO (Tecan) с применением серийных 3-кратных разведений в DMSO, начиная от 2,5 мМ (конечная предельная концентрация соединения составляла 50 мкМ, а концентрация DMSO составляла 2%). Аликвоту объемом 1 мкл из серии разведений ингибитора вносили в

полипропиленовый 384-луночный планшет с V-образным дном (Greiner) с применением Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). Контроль со 100% ингибированием состоял из 1 мМ конечной концентрации ингибитора образования продукта, S-аденозилгомоцистеина (SAH, Sigma-Aldrich). Соединения инкубировали в течение 30 минут с 0,031 нМ EHMT2 (рекомбинантная очищенная EHMT2 913-1193 человека, Viva) в 1X буфере для анализа (20 мМ бицин [pH 7,5], 0,002% Tween 20, 0,005% желатина из бычьей кожи и 1 мМ TCEP) из расчета 40 мкл на лунку. Чтобы инициировать реакцию, добавляли смесь субстратов, содержащую буфер для анализа, ^3H -SAM (меченный с помощью ^3H S-аденозилметионин, American Radiolabeled Chemicals, удельная активность 80 Ки/ммоль), немеченый SAM (American Radiolabeled Chemicals) и пептид, представляющий собой остатки 1-15 гистона H3 с C-концевым биотином (прикрепленным к C-концевому лизину, кэпированному амидом, который был синтезирован Biopeptide и подвергнут очистке с помощью HPLC до чистоты, превышающей 95%), из расчета 10 мкл на лунку (оба субстрата присутствовали в конечной реакционной смеси при своих соответствующих значениях K_m , такой формат анализа называется "равновесное состояние"). Реакционные смеси инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре и гасили с помощью 400 мкМ немеченого SAM из расчета 10 мкл на лунку, затем переносили в 384-луночные FlashPlate со стрептавидином (PerkinElmer) и промывали в устройстве для промывания микропланшетов Biotek ELx-405 с помощью 0,1% Tween через 60 минут. 384-луночные FlashPlates считывали на ридере для микропланшетов TopCount (PerkinElmer).

Общая процедура для вестерн-анализа в клетках MDA-MB-231 HEK9me2. Соединение (100 нл) добавляли непосредственно в 384-луночный планшет для клеток. Клетки MDA-MB-231 (ATCC) высевали в среде для анализа (RPMI/Glutamax, дополненной 10% об./об. инактивированной фетальной бычьей сывороткой и 1% пенициллином/стрептомицином, Life Technologies) при концентрации 3000 клеток на лунку на покрытый поли-D-лизином 384-луночный планшет для клеточных культур из расчета 50 мкл на лунку.

Планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в течение 48 часов (BD Biosciences 356697). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в течение дополнительно 48 часов. После инкубации в планшеты добавляли 8% параформальдегид (Electron Microscopy Sciences) в PBS из расчета 50 мкл на лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Планшеты переносили в устройство для промывания планшетов Biotek 406 и промывали 2 раза с помощью буфера для промывки (1X PBS, содержащий 0,3% Triton X-100 (об./об.)) из расчета 100 мкл на лунку. После этого в каждый планшет добавляли блокирующий буфер Odyssey (Licor Biosciences) из расчета 60 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Блокирующий буфер удаляли и добавляли 20 мкл моноклонального первичного антитела α -H3K9me2 (Abcam), разведенного 1:800 в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.), и планшеты инкубировали в течение ночи (16 часов) при 4°C. Планшеты промывали 5 раз с помощью буфера для промывки из расчета 100 мкл на лунку. После этого добавляли вторичное антитело (антитело ослы к IgG мыши (H+L) 800CW в разведении 1:500 (Licor Biosciences), DRAQ5 (Cell Signaling Technology) в разведении 1:1000 в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.)) из расчета 20 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты 5 раз промывали буфером для промывания из расчета 100 мкл на лунку, затем 2 раза водой из расчета 100 мкл на лунку. Обеспечивали высыхание планшетов при комнатной температуре, а затем визуализировали на инфракрасном сканере Licor Odyssey (Licor Biosciences), который измерял суммарную интенсивность при длинах волны 700 нм и 800 нм. Сканировали оба канала 700 и 800.

Подсчет % ингибирования. Сначала определяли отношение для каждой лунки посредством следующего:
$$\left(\frac{\text{значение H3K9me2 при 800 нм}}{\text{значение DRAQ5 при 700 нм}} \right).$$

В состав каждого планшета входило четырнадцать контрольных лунок, обработанных с помощью только DMSO (минимальное

ингибирование), а также четырнадцать контрольных лунок (фоновых лунок) для максимального ингибирования, которые обрабатывали с помощью контрольного соединения UNC0638 (фоновые лунки).

Рассчитывали среднее из значений отношений для каждой лунки и его использовали для определения процента ингибирования для каждой тестируемой лунки в планшете. Контрольное соединение подвергали серийному трехкратному разведению в DMSO с получением в целом 10 тестируемых концентраций, начиная с 1 мкМ. Процент ингибирования рассчитывали по формуле: Процент ингибирования=100–

$$\left(\frac{(\text{Отношение для отдельного тестируемого образца}) - (\text{Среднее значение отношения для фона})}{(\text{Отношение минимального ингибирования}) - (\text{Среднее значение отношения для фона})} \right) * 100$$

Кривые IC₅₀ строили с применением лунок в трех повторностях на концентрацию соединения. IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, при которой измеряемое метилирование ингибируется на 50% согласно интерполяции на основании кривых зависимости "доза-эффект". Значения IC₅₀ рассчитывали с применением нелинейной регрессии (четырепараметрическая модель аппроксимации с изменяемым наклоном) с помощью следующей формулы:

$$\% \text{ ингибирования} = \text{Нижний предел} + \left(\frac{\text{Верхний предел} - \text{Нижний предел}}{(1 + (IC_{50}/[I])^n)} \right),$$

где верхний предел установлен на уровне 100%, и нижний предел установлен на уровне 0%, [I]=концентрация ингибитора, IC₅₀=полумаксимальная ингибирующая концентрация и n=наклон кривой.

Значения IC₅₀ перечислены в таблице 3 ниже ("А" означает IC₅₀ <100 нМ; "В" означает IC₅₀ в диапазоне от 100 нМ до 1 мкМ; "С" означает IC₅₀ в диапазоне от >1 мкМ до 10 мкМ; "D" означает IC₅₀ >10 мкМ; "ND" означает "не определено").

Таблица 3

Номер соед.	ЕНМТ2 РЕР (IC50 мкМ)	ЕНМТ1 РЕР (IC50 мкМ)	ЕНМТ2 ICW (IC50 мкМ)
1	А	А	В
2	А	А	В
3	С	В	Д
4	С	С	С

5	C	B	C
6	D	D	D
7	C	B	C
8	D	C	D
9	D	D	D
10	B	B	B
11	D	D	D
12	D	D	D
13	C	B	C
14	C	B	C
15	D	D	D
19	C	C	C
21	D	D	D
22	D	C	D
23	A	A	C
24	C	C	D
26	D	C	D
27	B	B	C
28	C	C	C
30	D	D	D
31	D	D	D
32	D	D	D
33	D	D	D
35	C	C	C
36	D	C	D
37	D	D	D
38	D	C	D
39	D	D	D
40	B	A	B
41	D	C	D
42	D	D	D
43	D	C	D
45	D	D	D
47	C	C	D

48	B	A	C
49	D	D	D
50	B	B	D
54	D	D	D
56	D	C	D
57	C	B	C
60	D	C	C
61	D	C	D
62	D	C	D
65	D	C	D
66	B	A	B
67	D	C	D
68	D	D	D
69	D	D	D
70	B	B	C
73	D	C	D
74	B	A	B
75	D	D	D
76	D	D	D
77	D	D	D
78	C	C	D
79	C	C	D
81	C	C	C
82	B	B	C
83	D	D	D
84	C	C	C
86	D	D	D
87	B	A	B
88	B	B	D
93	D	C	D
94	D	C	D
95	D	D	D
96	D	D	D
99	C	C	C

100	D	D	C
102	C	B	C
103	D	D	D
104	D	C	D
105	D	D	D
106	D	D	D
108	A	A	A
109	A	A	A
113	A	A	B
116	C	C	C
117	D	D	D
119	D	C	D
121	B	B	B
122	C	B	C
125	B	A	B
134	D	D	D
136	B	B	B
137	A	A	B
138	D	D	D
139	D	D	D
143	B	B	C
144	C	C	D
145	D	D	D
146	D	B	C
148	C	B	C
151	B	B	B
155	D	D	D
156	D	D	C
157	A	A	B
158	B	A	B
159	A	A	B
160	A	A	B
161	C	B	C
163	C	C	C

164	B	B	B
165	D	D	D
166	D	C	D
169	C	B	C
170	B	A	B
171	A	A	B
172	B	B	C
173	C	A	C
174	D	D	C
175	A	A	B
176	C	B	C
177	D	C	D
178	D	D	D
179	B	B	C
181	A	A	B
182	B	A	B
184	B	B	C
185	B	B	C
186	A	A	B
187	A	A	B
188	B	B	C
191	C	B	D
192	A	A	B
193	A	A	B
194	A	A	B
195	B	B	C
196	B	B	C
199	A	A	C
200	A	A	A
201	C	C	D
202	A	A	C
203	C	B	C
204	C	C	D
205	D	C	D

206	A	A	A
207	A	A	B
208	C	C	D
209	C	B	D
210	C	A	C
212	A	A	B
213	B	A	B
214	A	A	B
215	A	A	B
216	A	A	B
217	A	A	B
218	D	D	C
219	C	B	D
220	D	C	D
221	B	A	B
222	B	A	B
223	A	A	B
225	C	A	C
227	C	C	D
228	A	A	B
229	B	A	B
230	B	A	C
231	C	C	D
232	D	C	C
233	C	B	C
234	D	B	C
235	D	D	D
236	D	D	D
237	A	A	B
238	A	A	A
239	D	D	D
240	D	C	D
241	A	A	B
242	D	D	D

243	C	B	D
244	D	D	D
245	D	D	D
246	C	B	C
247	C	C	D
248	D	C	D
249	C	B	C
250	D	C	D
251	C	B	C
252	C	B	C
253	D	C	D
254	D	D	D
255	A	A	B
256	A	A	B
257	C	B	C
258	C	B	C
259	D	C	D
260	C	B	D
261	C	B	D
262	A	A	A
263	D	D	D
264	D	D	D
266	D	D	D
267	D	D	D
268	D	D	D
269	A	A	B
270	D	D	D
271	C	C	D
273	D	D	D
274	D	C	D
275	D	D	D
276	C	C	C
278	A	A	B
279	A	A	C

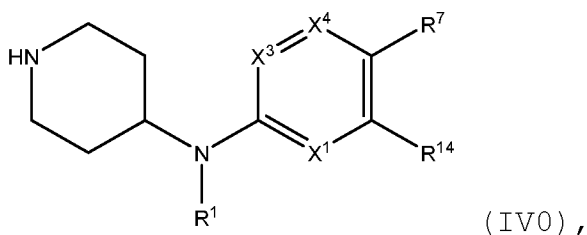
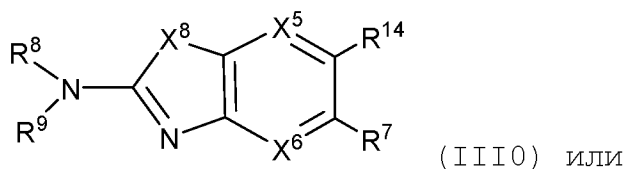
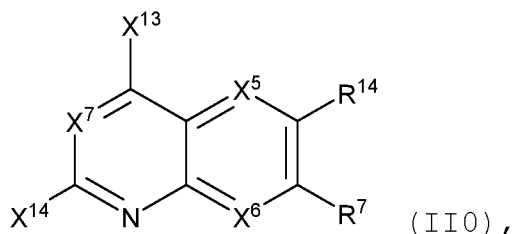
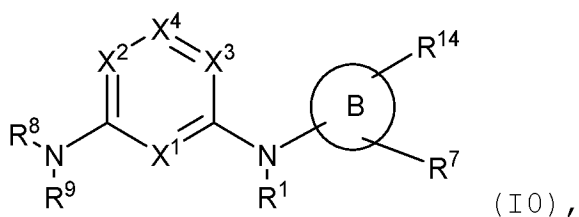
280	D	C	D
282	A	A	A
284	A	A	A
285	A	A	A
286	A	A	A
287	C	B	C
288	A	A	B
289	A	A	A
291	C	C	C
292	B	A	B
293	B	A	C
294	A	A	C
295	C	B	C
296	B	A	C
297	D	D	D
298	D	D	D
299	D	C	D
300	B	A	B
301	C	C	D
302	D	D	D
303	C	C	D
304	B	B	D
305	B	C	D
306	C	C	D
307	A	A	B
308	C	B	D
309	C	B	D
310	C	C	D
311	D	D	D
312	D	D	D
313	B	B	C
314	A	A	B
315	B	B	C
316	A	A	B

317	A	A	A
318	B	B	B
319	A	A	A
320	A	A	B
321	A	A	A
322	A	A	B
323	A	A	B
324	B	B	C
325	A	A	B
326	A	A	A
327	A	A	A
328	A	A	A
329	A	A	A
330	A	A	A
331	A	A	B
332	A	A	ND
333	A	A	ND
334	A	A	ND
386	A	A	A

Настоящее изобретение можно осуществлять в других конкретных формах без отклонения от его идеи или основных характеристик. Поэтому вышеизложенные варианты осуществления следует рассматривать скорее как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем настоящего изобретения задан прилагаемой формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон соответствия формулы изобретения, предназначены для включения в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I0), (II0), (III0) или (IV0):



или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера, где

X¹ представляет собой N или CR²;

X² представляет собой N или CR³;

X³ представляет собой N или CR⁴;

X⁴ представляет собой N или CR⁵;

X⁵ представляет собой N или CH;

X⁶ представляет собой N или CR¹⁵;

X⁷ представляет собой N или CH;

X⁸ представляет собой NR¹³ или CR¹¹R¹²;

один из X¹³ и X¹⁴ независимо представляет собой NR⁸R⁹, и другой представляет собой R¹⁰;

B представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R¹⁵;

R¹ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

каждый из R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из группы,

состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила, где каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, $C(O)NR^e$ или $NR^eC(O)$, при этом R^e представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$

и $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси; или $-\text{Q}^3-\text{T}^3$ представляет собой оксо;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-\text{Q}^4-\text{T}^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^h\text{R}^i$ или $\text{R}^{\text{S}2}$, где каждый из R^h и R^i независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и $\text{R}^{\text{S}2}$ представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и $\text{R}^{\text{S}2}$ необязательно замещен одним или несколькими $-\text{Q}^5-\text{T}^5$, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j , $\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$, NR^jR^k , $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ и $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, при этом каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-\text{Q}^5-\text{T}^5$ представляет собой оксо;

R^{10} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно-

или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$;

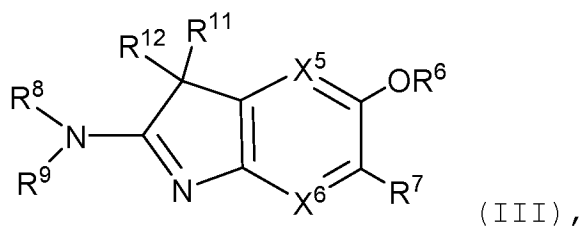
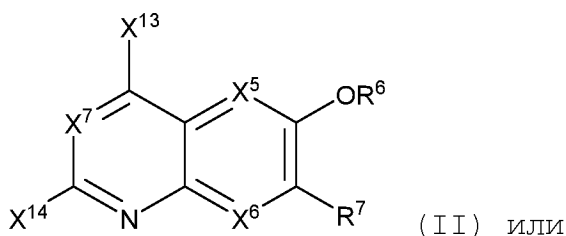
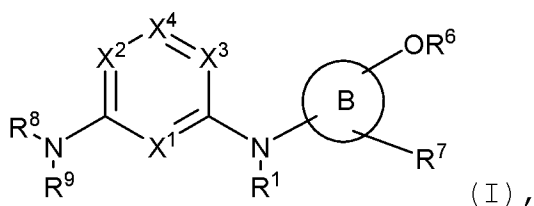
R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

R^{13} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^{14} представляет собой H, галоген, циано, $P(O)R^lR^m$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил или $-OR^6$, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или несколькими из галогена или OR^6 , и каждый из R^l и R^m независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

R^{15} представляет собой H, галоген, циано или $-OR^6$.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (I), (II) или (III):



или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль

соединения или таутомера, где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

X^5 представляет собой N или CH;

X^6 представляет собой N или CR^{15} ;

X^7 представляет собой N или CH;

один из X^{13} и X^{14} независимо представляет собой NR^8R^9 , и другой представляет собой R^{10} ;

В представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{15} ;

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила, где каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, $C(O)NR^e$ или $NR^eC(O)$, при этом R^e представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3-C_8 циклоалкил или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкилом, где C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила или C_1-C_6 алкокси; или $-Q^3-T^3$ представляет собой оксо;

R^8 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $NR^hC(O)OR^i$, $OC(O)NR^hR^i$, $S(O)_2R^h$, $S(O)_2NR^hR^i$ или R^{S2} , где каждый из R^h и R^i независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^{S2} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано,

гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$, при этом каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^5-T^5$ представляет собой оксо;

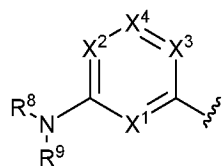
R^{10} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^jR^k$ или $NR^jC(O)R^k$;

R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила; и

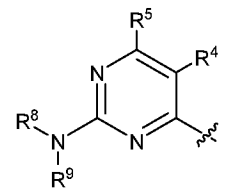
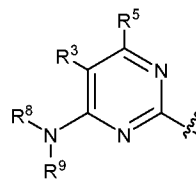
R^{15} представляет собой H, галоген, циано или $-OR^6$.

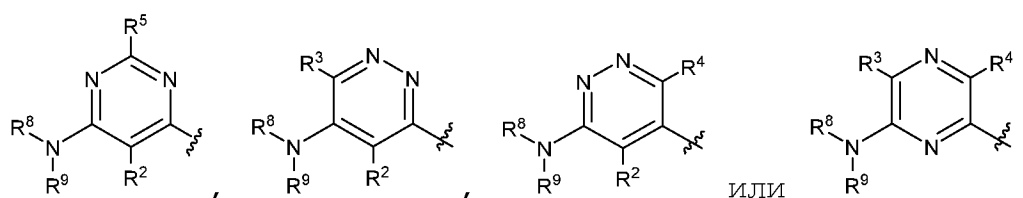
3. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (I0), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

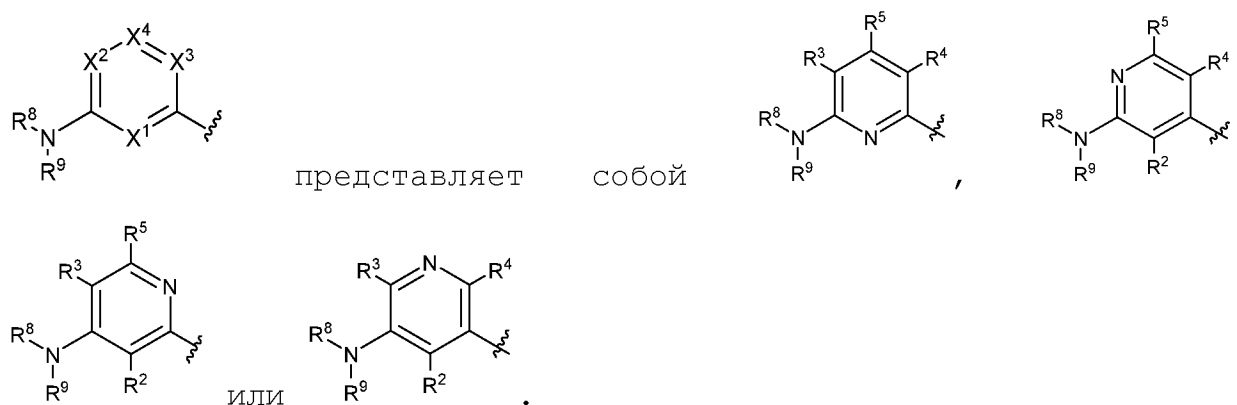


представляет собой



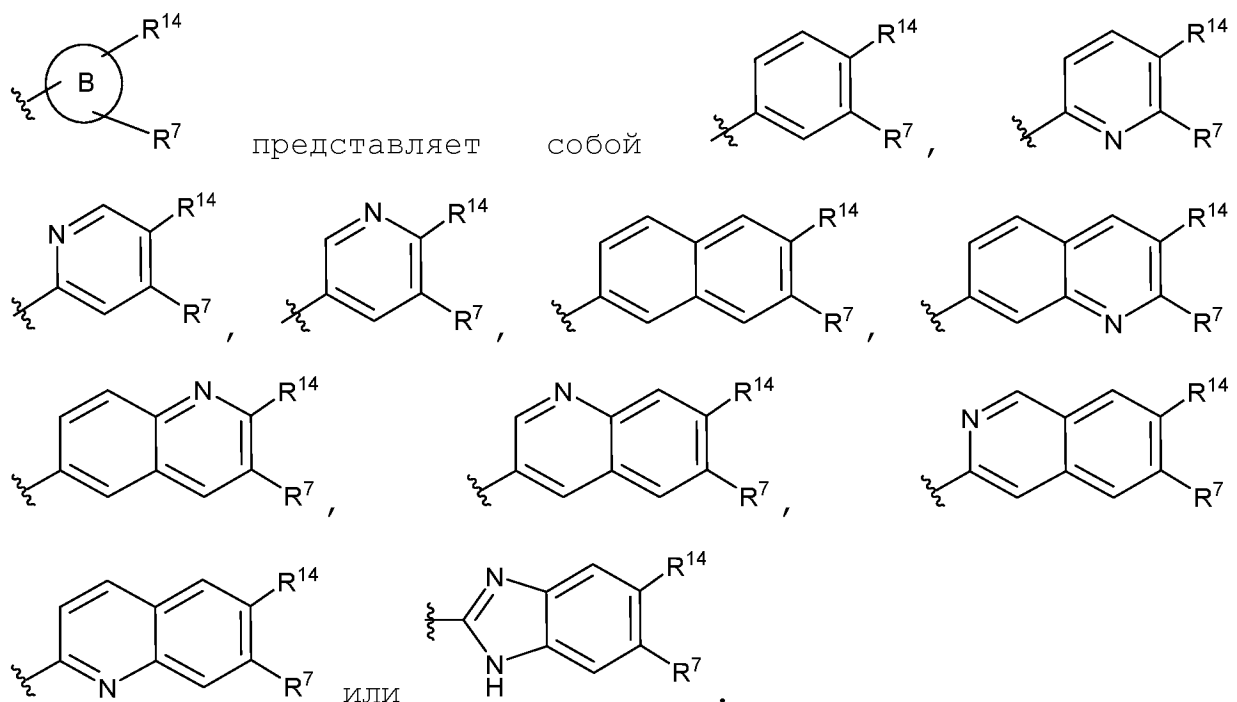


5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

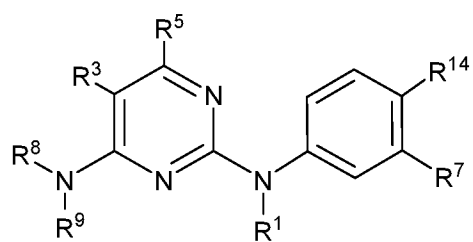


6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

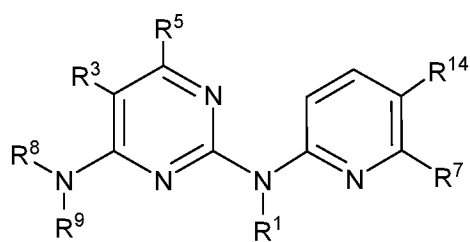
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где



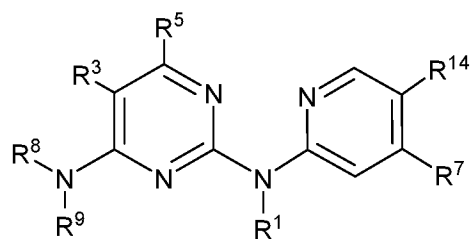
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся любой из формул (I0a)-(I0l):



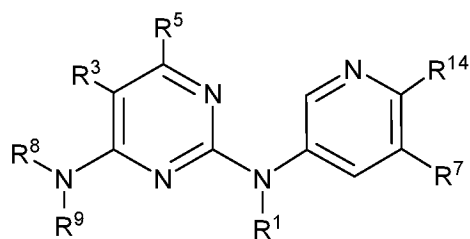
(I0a),



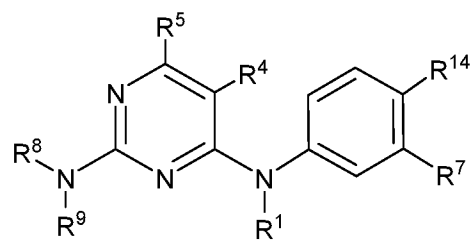
(I0b),



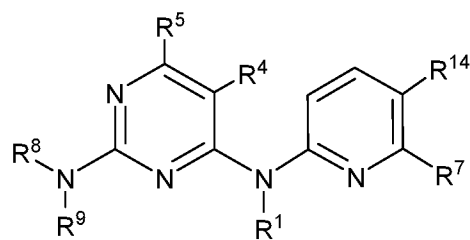
(I0c),



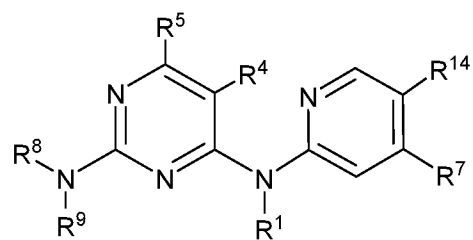
(I0d),



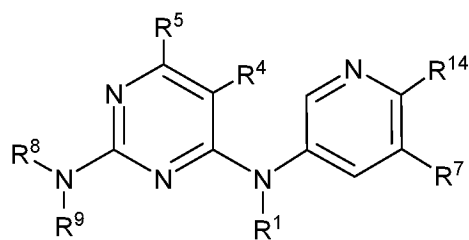
(I0e),



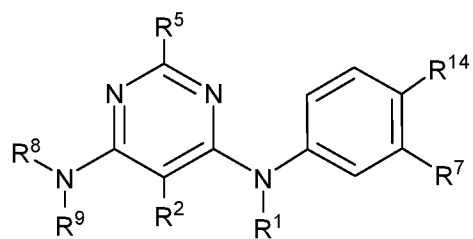
(I0f),



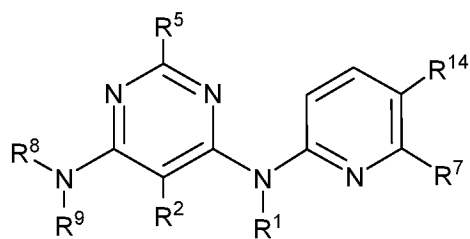
(I0g),



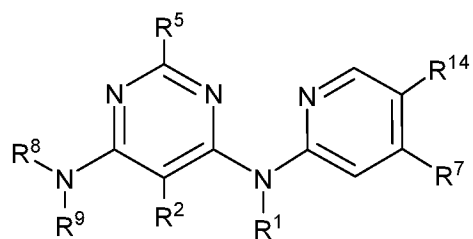
(I0h),



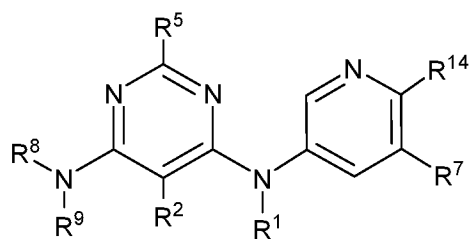
(I0i),



(I0j),



(I0k),

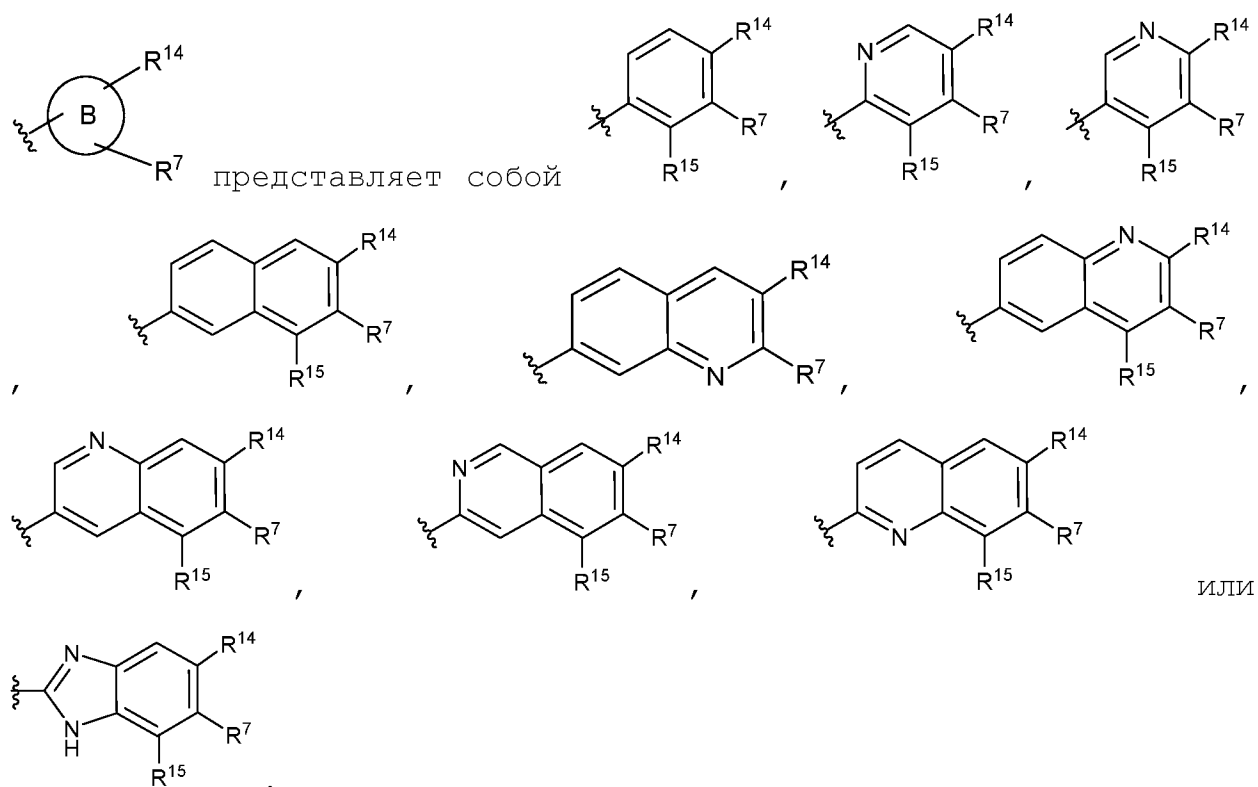


(I0l)

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

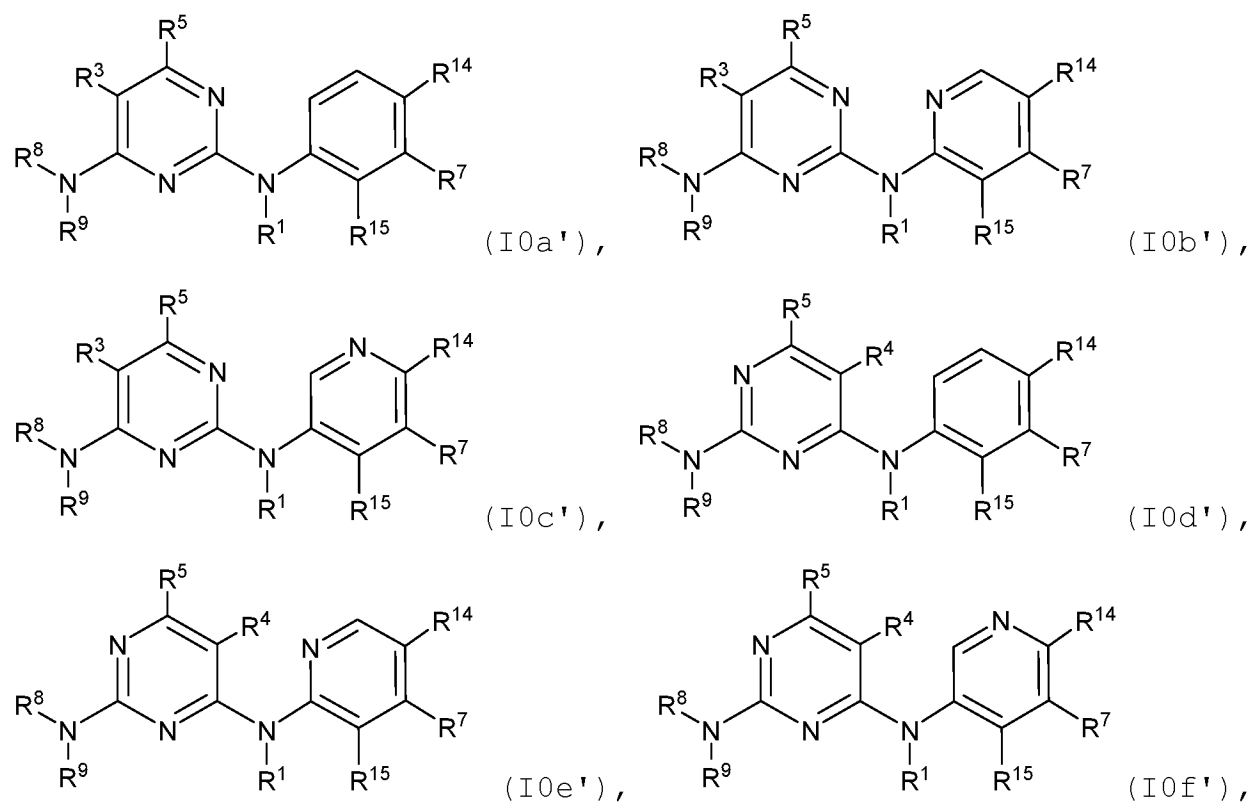
9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, замещенный одним R¹⁵.

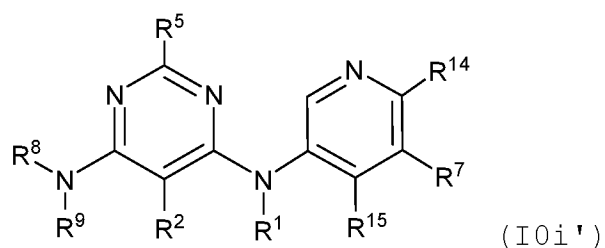
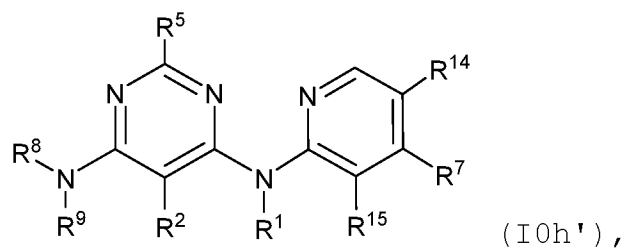
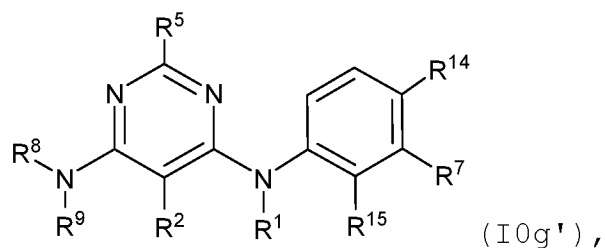
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где



ИЛИ

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся любой из формул (I0a')-(I0i'):

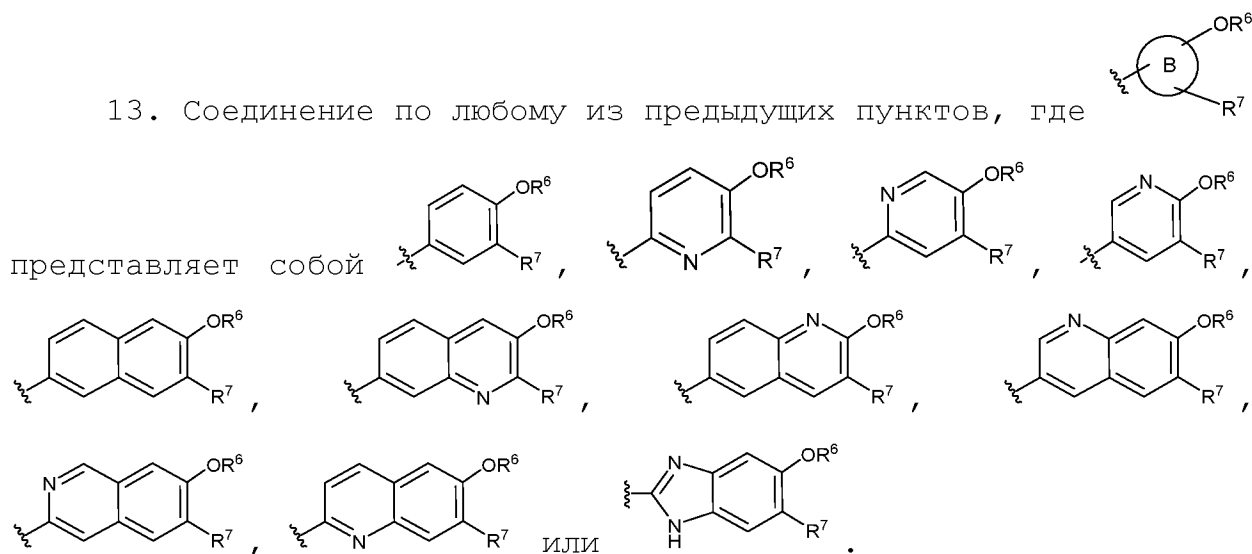




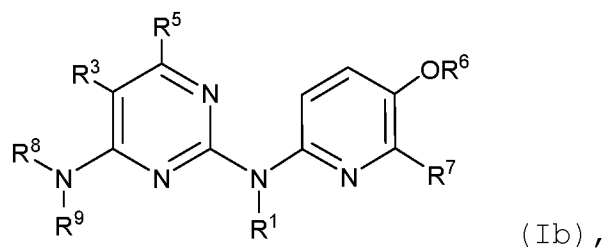
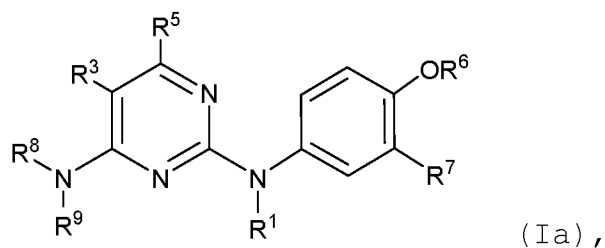
или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

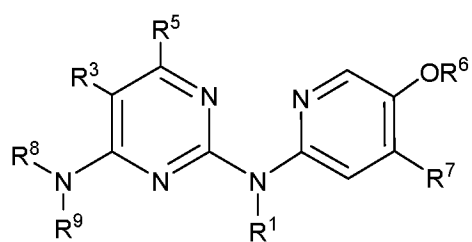
12. Соединение по п. 2, характеризующееся формулой (I), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

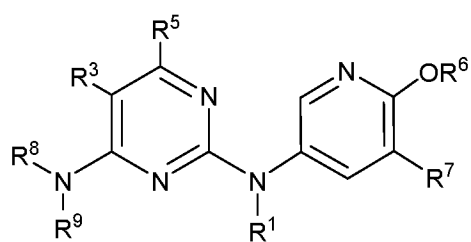


14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулой (Ia) - (I1):

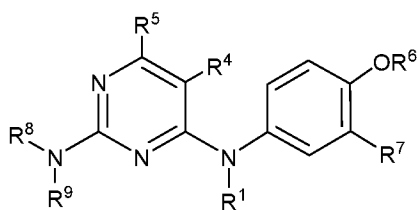




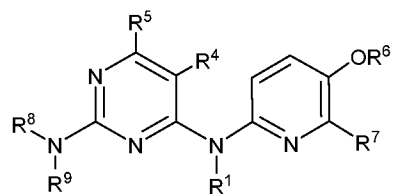
(Ic),



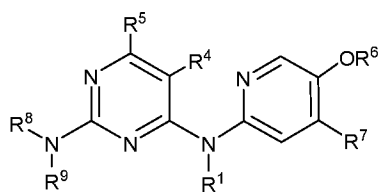
(Id),



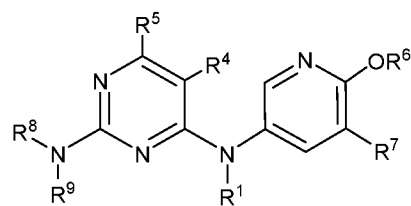
(Ie),



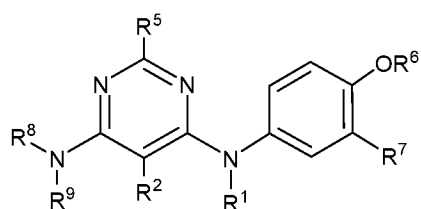
(If),



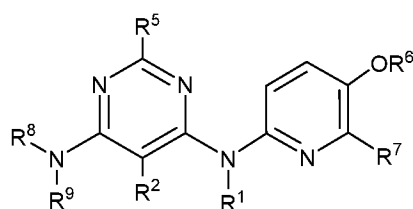
(Ig),



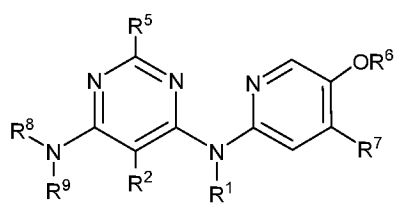
(Ih),



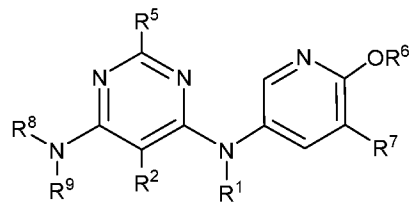
(Ii),



(Ij),



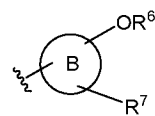
(Ik),



(Il)

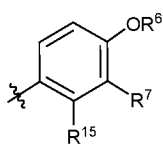
или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

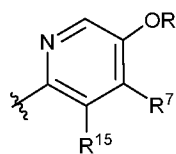


представляет

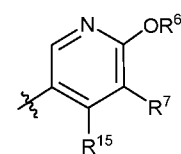
собой



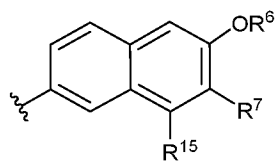
,



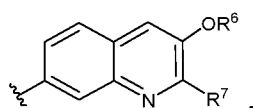
,



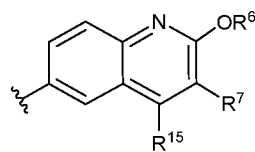
,



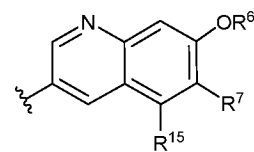
,



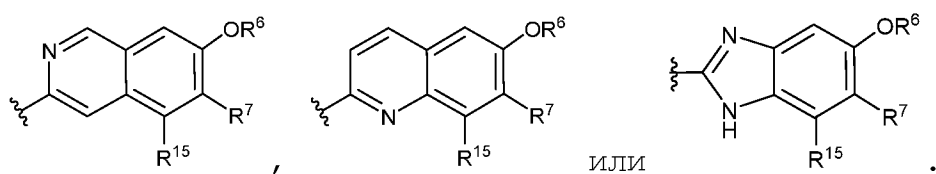
,



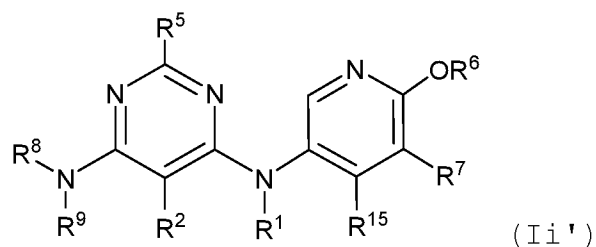
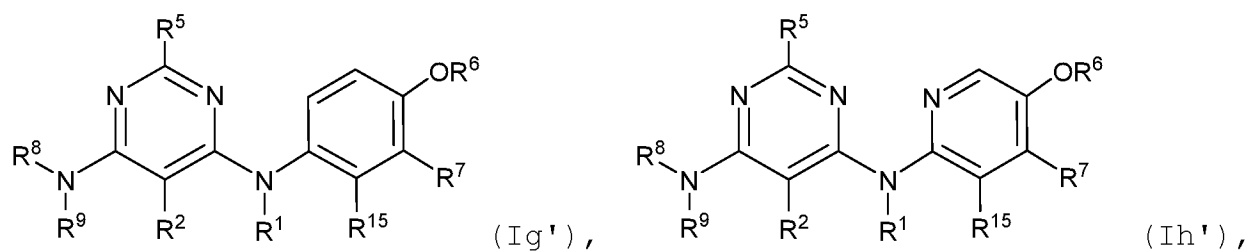
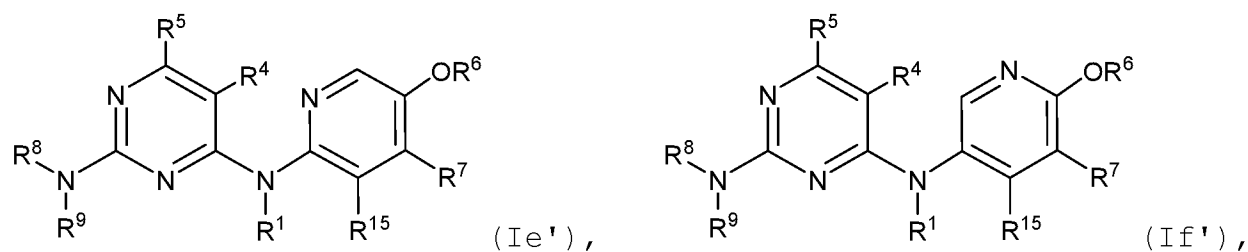
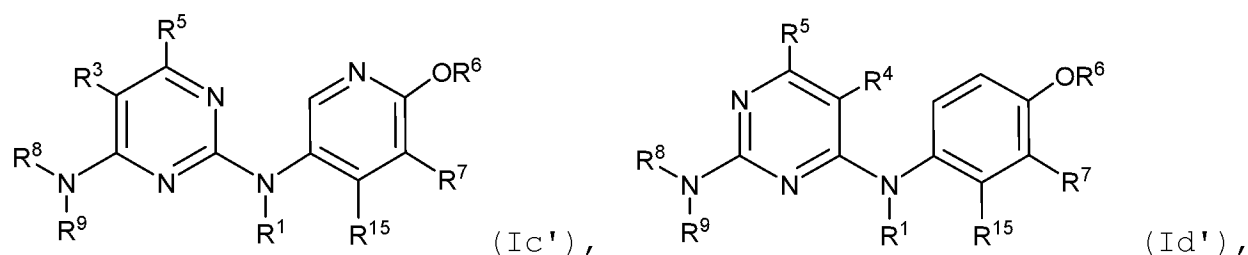
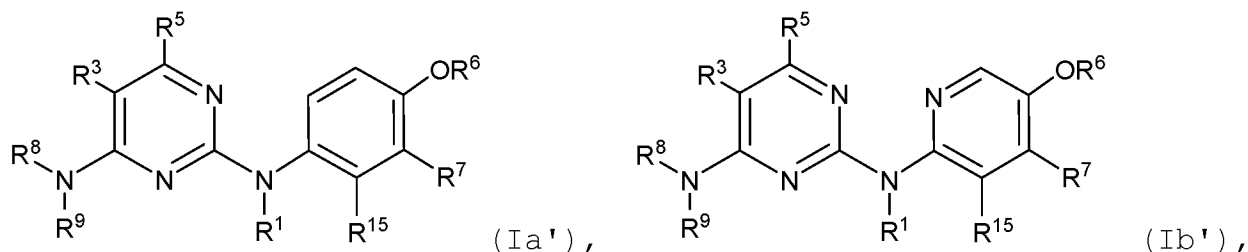
,



,



16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулой (Ia') - (Ii'):



или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X^1 и X^3

представляют собой N.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X^1 и X^3 представляют собой N, X^2 представляет собой CR^3 , и X^4 представляет собой CR^5 .

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой N.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^3 и R^5 не представляет собой N.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой N или галоген.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой N.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^4 и R^5 не представляет собой N.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^4 и R^5 не представляет собой N.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой N, C_1 - C_6 алкил или галоген.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^2 и R^5 не представляет собой N.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^2 и R^5 не представляет собой N.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой N, C_1 - C_6 алкил или галоген.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, и T^1 представляет собой N, галоген, циано или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома,

выбранных из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, NR^cR^d или C_1 - C_6 алкоксила.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь или $C(O)NR^e$, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой $-Q^2-T^2$, в котором Q^2 представляет собой связь, и T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

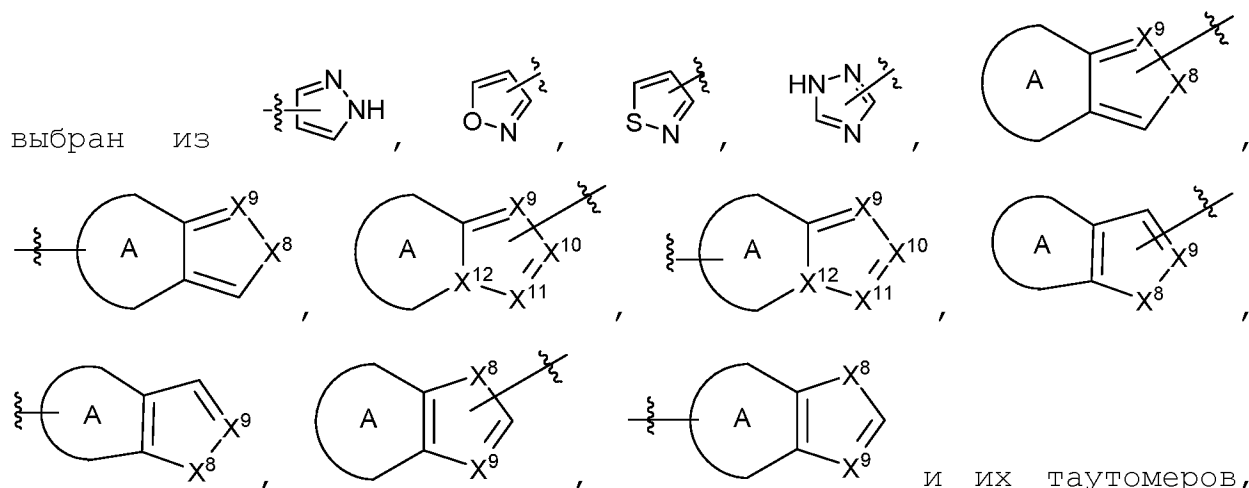
39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2 представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2 представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, в котором 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо присоединено к Q^2 .

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2

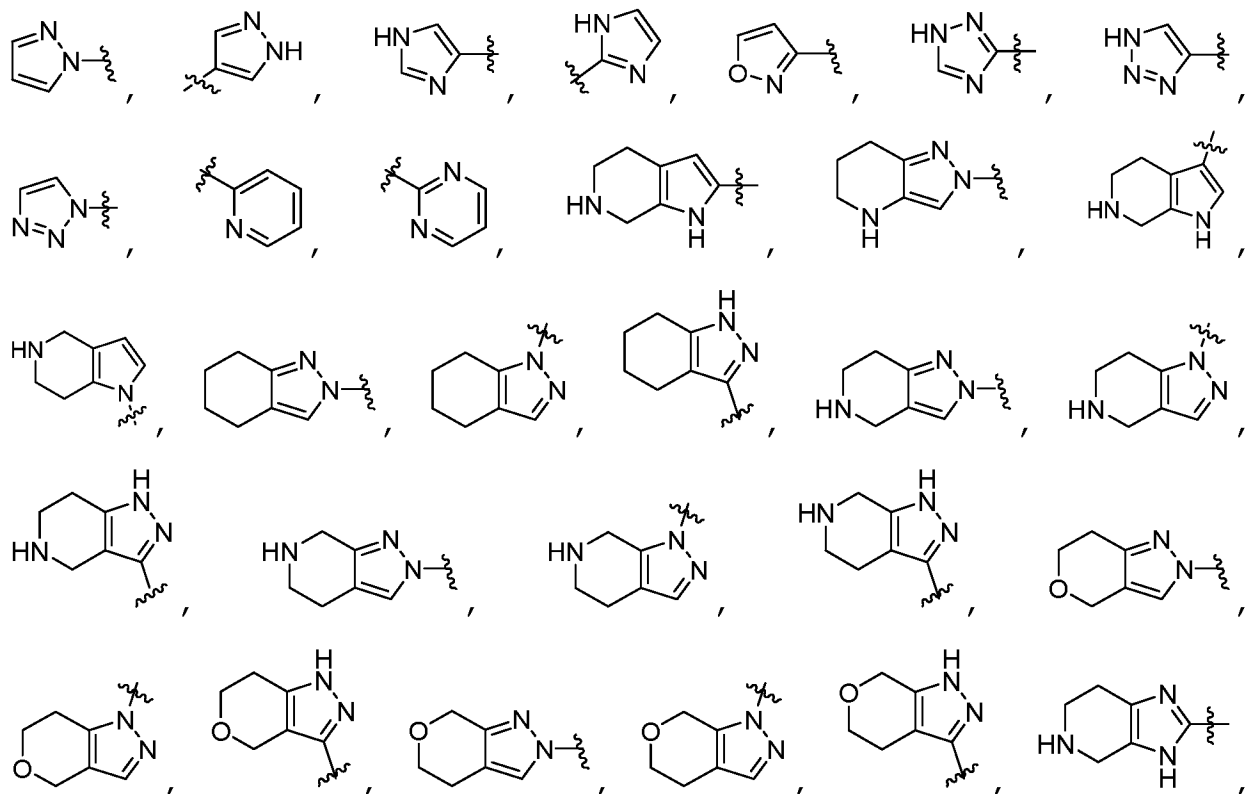
выбран из

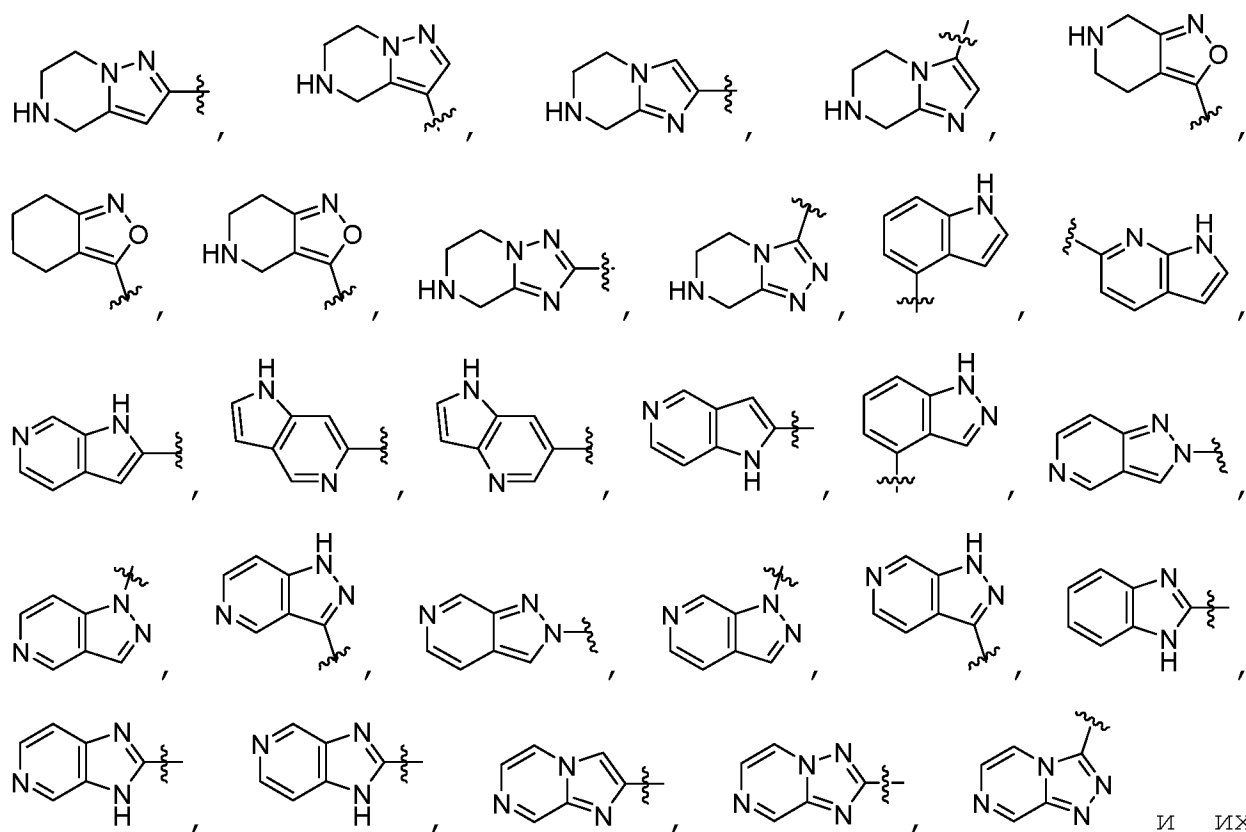


и их таутомеров,

при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$, где X^8 представляет собой NH, O или S, каждый из X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} независимо представляет собой CH или N, и по меньшей мере один из X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} представляет собой N, и кольцо A представляет собой C_5 - C_8 циклоалкил, фенил, 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

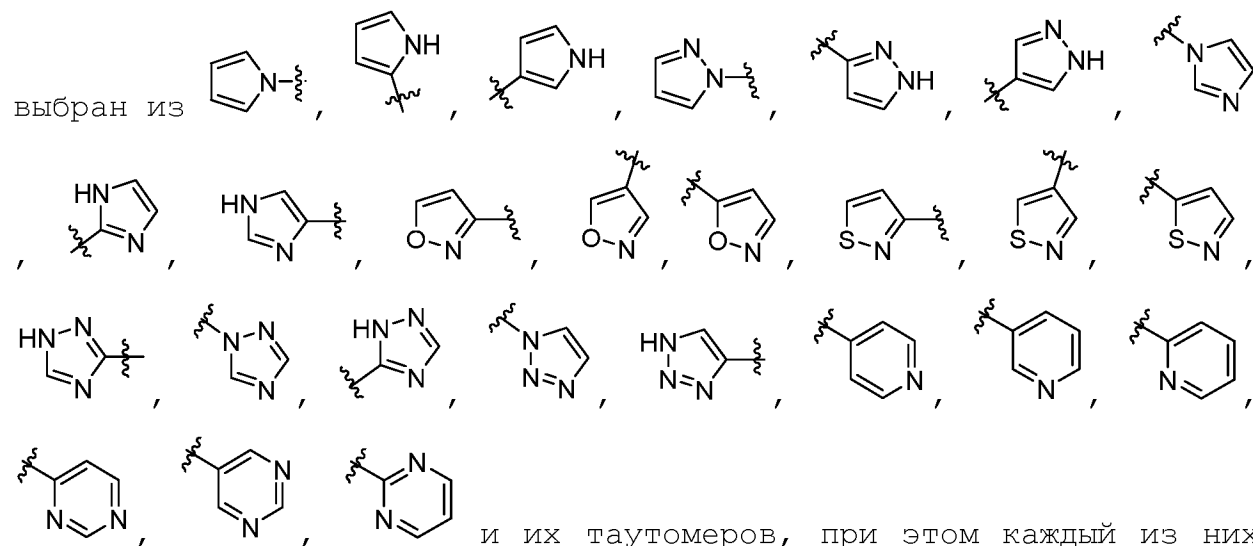
43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2 выбран из





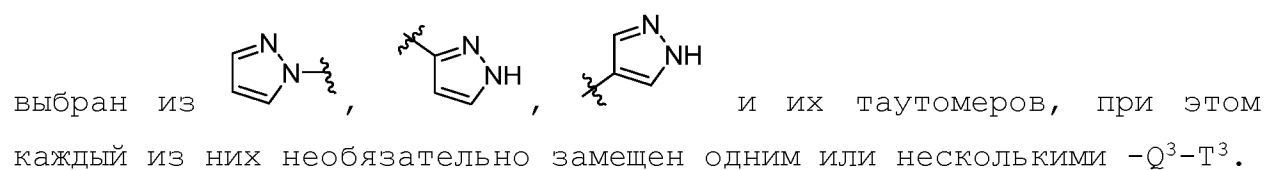
таутомеров, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2



необязательно замещен одним или несколькими $-Q^3-T^3$.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где T^2



46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый

Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, при этом каждый из них необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$ и $NR^fC(O)R^g$, где C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкокси.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^3 независимо представляет собой C_1 - C_3 алкиленовый линкер, и каждый T^3 независимо представляет собой NR^fR^g , при этом каждый из R^f и R^g независимо представляет собой H, C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси.

48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^8 и R^9 представляет собой H.

49. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^8 и R^9 представляет собой H.

50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^8 представляет собой H.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой $-Q^4-T^4$, в котором Q^4 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^4 представляет собой H, галоген, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$ или R^{S2} , где R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$.

52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Q^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, и T^4 представляет собой H.

53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый

линкер.

54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$ и $NR^jC(O)R^k$.

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил.

57. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой галоген или $-OR^6$.

58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой галоген.

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-OR^6$.

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{15} представляет собой H или галоген.

61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{15} представляет собой H.

62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{15} представляет собой H или галоген.

63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой галоген, и R^{15} представляет собой H.

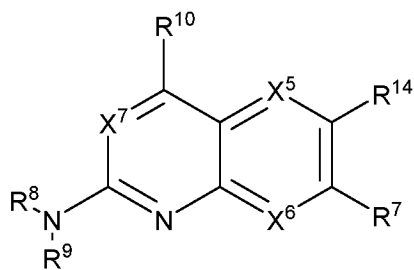
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-OR^6$, и R^{15} представляет собой H.

65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой галоген, и R^{15} представляет собой галоген.

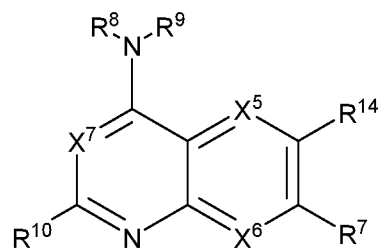
66. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-OR^6$, и R^{15} представляет собой галоген.

67. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (II0), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулами (II0a) или (II0b):



(II0a),

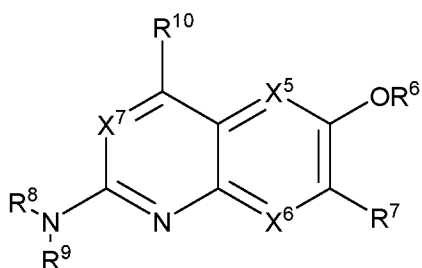


(II0b)

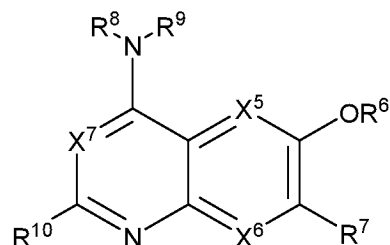
или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

69. Соединение по п. 2, где соединение представлено формулой (II), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулой (IIa) или (IIb):



(II0a),



(II0b)

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X⁵, X⁶ и X⁷ представляет собой СН.

72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X⁵, X⁶ и X⁷ представляет собой N.

73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из X⁵, X⁶ и X⁷ представляет собой N.

74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹⁰ необязательно замещен 4-7-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

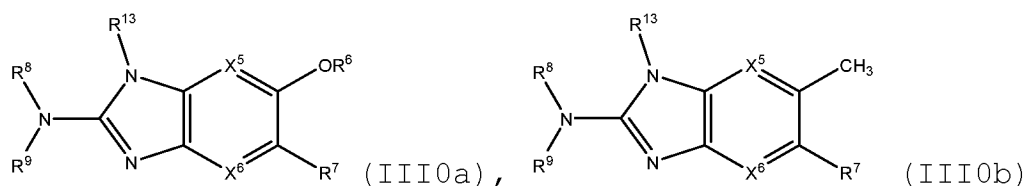
75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹⁰ присоединен к бициклической группе формулы (II) посредством углерод-углеродной связи.

76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹⁰ присоединен к бициклической группе формулы (II) посредством углерод-азотной связи.

77. Соединение по п. 1, где соединение представлено

формулой (III0), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулой (III0a) или (III0b):



или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

79. Соединение по п. 2, характеризующееся формулой (III) или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

80. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

81. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{11} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_4 - C_8 циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

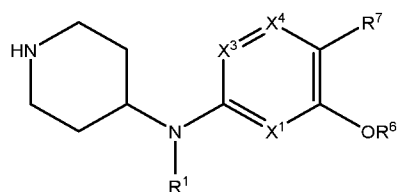
82. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X^5 и X^6 представляет собой CH.

83. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X^5 и X^6 представляет собой N.

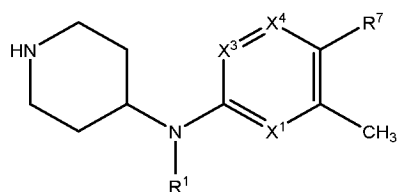
84. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из X^5 и X^6 представляет собой CH, и другой представляет собой CH.

85. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (IV0), или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

86. Соединение по любому из предыдущих пунктов, характеризующееся формулой (IV0a) или (IV0b):



(IV0a) или



(IV0b)

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера.

87. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из соединений в таблице 1 и их фармацевтически приемлемых солей.

88. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение ингибирует киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 100 нМ или больше, 1 мкМ или больше, 10 мкМ или больше, 100 мкМ или больше или 1000 мкМ или больше.

89. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение ингибирует киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет приблизительно 1 мМ или больше.

90. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение ингибирует киназу, причем показатель ингибирования фермента IC_{50} составляет 1 мкМ или больше, 2 мкМ или больше, 5 мкМ или больше, или 10 мкМ или больше, причем киназа представляет собой одну или несколько из следующих: AbI, AurA, CNK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK и Src.

91. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

92. Способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из EHMT1 и EHMT2, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

93. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β -талассемию.

94. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

95. Способ предупреждения или лечения рака путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

96. Способ по п. 95, где рак представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, карциному предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга или гемобластоз.

97. Способ по любому из предыдущих пунктов, где гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

98. Способ по п. 96, где лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому.

99. Способ по п. 95, где рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, или лейкоз смешанного происхождения, или миелодиспластические синдромы (MDS).

100. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение любой из формул (I0)-(IV0) или (I)-(III) представляет собой селективный ингибитор ЕНМТ2.

101. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в предупреждении или лечении нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

102. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β -талассемию.

103. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

104. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в предупреждении или лечении рака путем ингибирования

фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

105. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, карциному легкого, рак головного мозга или гемобластоз.

106. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

107. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому.

108. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CMML), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, или лейкоз смешанного происхождения, или миелодиспластические синдромы (MDS).

109. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение любой из формул (I0)-(IV0) или (I)-(III) представляет собой селективный ингибитор ЕНМТ2.

110. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

111. Применение по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β -талассемию.

112. Применение по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

113. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения рака путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

114. Применение по любому из предыдущих пунктов, где рак

представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, карциному предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга или гемобластоз.

115. Применение по любому из предыдущих пунктов, где гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

116. Применение по любому из предыдущих пунктов, где лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому.

117. Применение по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CMML), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, или лейкоз смешанного происхождения, или миелодиспластические синдромы (MDS).

118. Применение по любому из предыдущих пунктов, где соединение любой из формул (I0)-(IV0) или (I)-(III) представляет собой селективный ингибитор EHMT2.

По доверенности