

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092539** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.02.16

(22) Дата подачи заявки
2019.04.24

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ NLRP3**

(31) 62/662,240; 62/764,818; 62/825,044

(32) 2018.04.25; 2018.08.16; 2019.03.28

(33) US

(86) PCT/US2019/028823

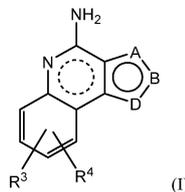
(87) WO 2019/209896 2019.10.31

(71) Заявитель:
**ИННЭЙТ ТЬЮМОР ИММУНИТИ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Чжанг Йонг, Гавай Ашвиникумар В.,
Доннел Эндрю Ф., Гхош Шомир, Роуш
Уильям Р., Сивапракасам Прасанна,
Зейтц Стивен П., Маркволдер Джей А.
(US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Лебедев В.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Эти соединения являются модуляторами NLRP3, которые можно применять в качестве лекарственных средств для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, у субъекта (например, человека).

A1

202092539

202092539

A1

Модуляторы NLRP3

Область техники, к которой относится изобретение

В данном изобретении представлены химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинация соединения), которые модулируют (например, агонизируют или частично агонизируют) NLRP3, которые являются полезными, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит активности врожденной иммунной системы, который способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или резистентному к лечению состоянию, заболеванию или нарушению (например, рак с низкой инфильтрацией Т-клеток) у субъекта (например, человека). В этом раскрытии также представлены композиции, а также другие способы их применения и изготовления.

Предпосылки создания изобретения

Рецепторы, подобные домену олигомеризации нуклеотидов («NLR»), включают семейство внутриклеточных рецепторов, которые выявляют патоген-ассоциированные молекулярные структуры («PAMP») и эндогенные молекулы (см., например, Ting, J. P. Y. et al., “The NLR gene family: a standard nomenclature,” *Immunity*, 28(3):285–287, (2008)).

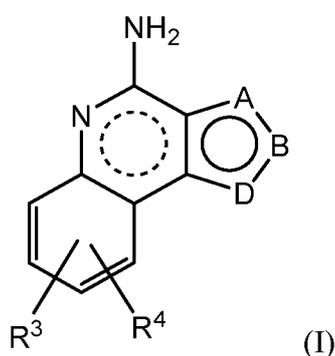
NLRP представляют подсемейство NLR, которые включают домен пирина и состоят из белков, таких как NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 и NLRP12. Считается, что NLRP участвуют в образовании мультибелковых комплексов, называемых инфламмосомами (см., например, Chaput, C. et al., “NOD-like receptors in lung diseases,” *Frontiers in Immunology*, 4: article 393, (2013)). Эти комплексы обычно включают один или два белка NLR, адаптерный апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD-домен (ASC) и прокаспазу-1 F (см., например, Bauernfeind, F and Hornung, V. “Of inflammasomes and pathogens—sensing of microbes by the inflammasome,” *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814–826, (2013)).

Одна такая инфламмосома образована каркасом NLRP3, адаптером ASC и прокаспазой-1 (см., например, Hirota, J. A., et al., “The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4):1116.e6–1125.e6, (2012)), и его экспрессия, как полагают, индуцируется воспалительными цитокинами и

агонистами TLR в миелоидных клетках и человеческих клетках бронхиального эпителия (*Id.*). Считается, что инфламмосома NLRP3 опосредует зависимое от каспазы-1 превращение про-IL-1 β и про-IL-18 в IL-1 β и IL-18. Кроме того, IL-1 β и IL-18 имеют потенциал для лечения различных типов рака (см., например, Chen, L-C. et al., *EMBO Mol Med.*, 4(12):1276-1293 (2012) и Tse, B. W-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)). Было показано, что IL-18 преодолевает устойчивость к ингибиторам контрольных точек в животных опухолевых моделях рака толстой кишки (см., например, Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* Jan 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

Краткое описание изобретения

Изобретение направлено на соединения формулы (I):



где все переменные являются такими, как определено ниже в настоящем документе.

Также, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры и сольваты соединений формулы (I).

Изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений по изобретению. Изобретение также направлено на способы лечения рака с применением одного или нескольких соединений по изобретению.

Изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, таутомеров и сольватов.

Соединения по изобретению можно применять в терапии.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

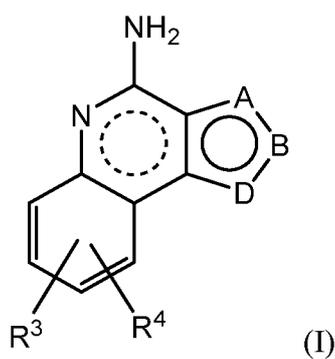
Соединения по настоящему изобретению можно применять по отдельности, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более чем одним агентом(ами).

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

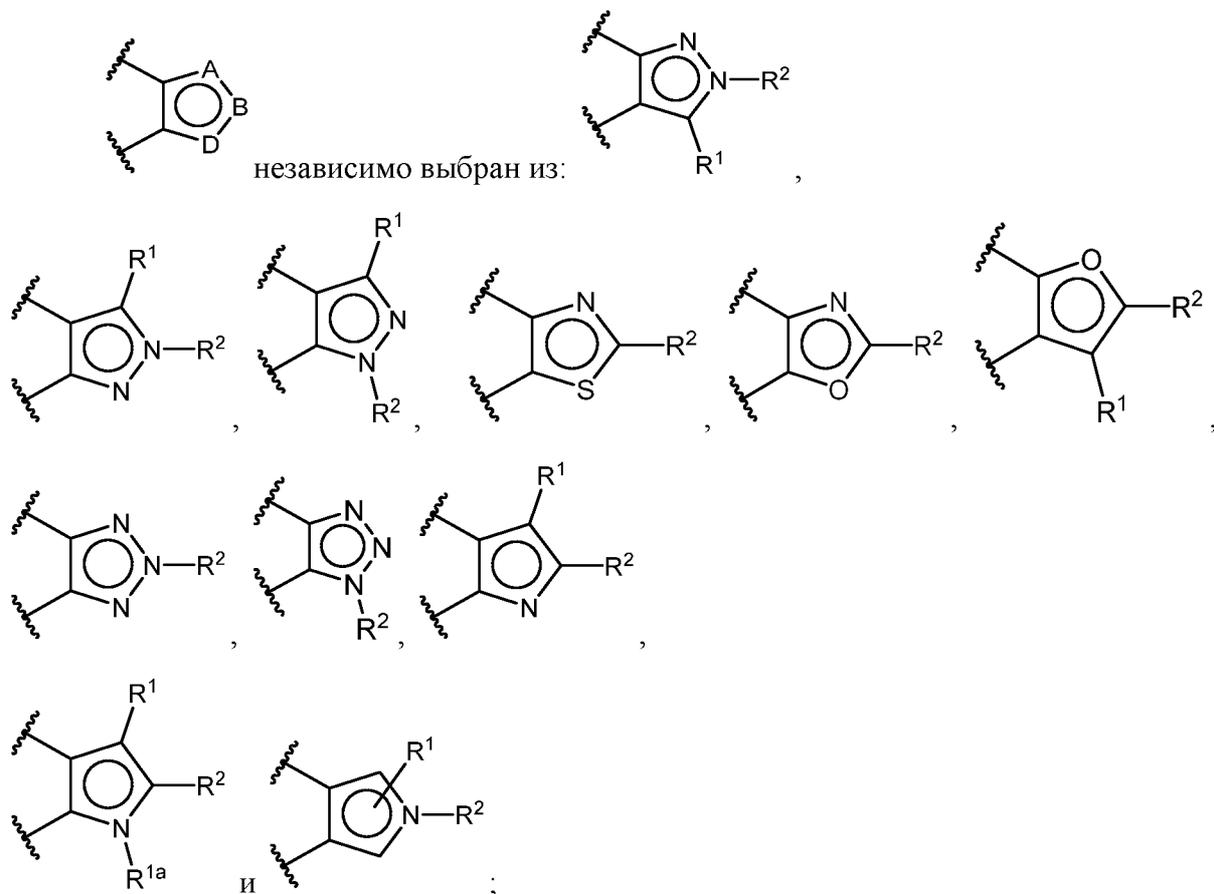
Подробное описание изобретения

Соединения по изобретению

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R^1 при каждом появлении независимо представляет собой:

(i) H;

- (ii) галогено;
- (iii) $X-R^5$, где X представляет собой C_{1-6} -алкилен, и R^5 представляет собой H, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ или $-C(O)NR^bR^k$;
- (iv) C_{1-6} -алкил, замещенный 1-6 F;
- (v) C_{3-6} -циклоалкил, замещенный 0-6 F;
- (vi) $(C_{1-3}$ -алкилен)-арил, где арил замещен 0-3 R^d , или
- (vii) $(C_{1-3}$ -алкилен)-гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^d ;

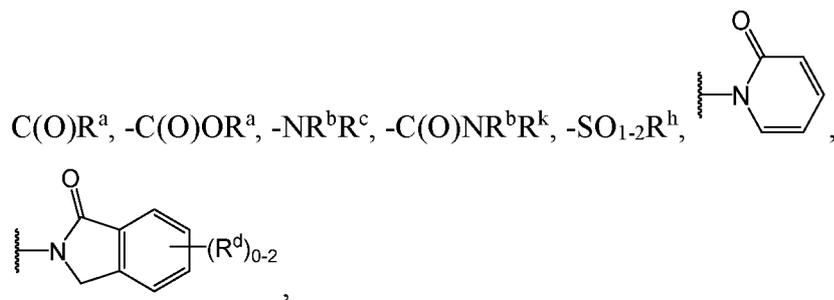
R^{1a} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 F, или C_{3-6} -циклоалкил, замещенный 0-6 F;

R^2 при каждом появлении независимо представляет собой:

- (i) H;
- (ii) $-Y-R^6$;
- (iii) $-C(O)-Y-R^6$;

где:

- Y независимо представляет собой C_{1-8} -алкилен, замещенный от 0 до 4 R^e ;
- и
- R^6 при каждом появлении независимо представляет собой: H, OH, CN, OR^a , -



или гетероарил, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

(iv) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, где:

- n независимо равен 0, 1 или 2;
- p независимо равен 0 или 1;
- каждый Y^1 и Y^3 независимо представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный 0-2 R^e ;

- Y^2 независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкилен, замещенный от 0 до 4 R^g , или гетероциклоалкилен, содержащий 3-8 кольцевых атомов, при этом 1-2 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$ и O, и при этом гетероциклоалкилен замещен от 0 до 4 R^g , и
- R^7 представляет собой H, OH, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, включающий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероарил замещен от 0 до 4 R^g ;

или

(v) $-Z^1-Z^2-Z^3-R^8$, где:

- Z^1 представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 6 F;
- Z^2 представляет собой $-N(R^f)-$, $-O-$ или $-S-$;
- Z^3 представляет собой C_{2-5} -алкилен, замещенный от 0 до 6 F; и
- R^8 представляет собой OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, включающий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^3 независимо представляет собой галогено или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил включает 1-4 кольцевых атома углерода, и 1-4 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$, O и S, и замещен от 0 до 3 R^g ; при условии, что, когда R^3 представляет собой фурил, R^2 является отличным от C_{1-4} -алкила;

R^4 независимо выбран из: H, галогено, циано, OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^a$, $-NR^jR^k$, $-C(O)NR^jR^k$, $-SO_{1-2}R^h$, и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e ;

R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

- C_{1-6} -алкил, замещенный от 0 до 3 R^e ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)- C_{3-6} -циклоалкил, при этом циклоалкил замещен от 0 до 4 R^g ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и $S(O)_{0-2}$, при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(C_{6-10} -арил), при этом арил замещен от 0 до 5 R^d , или

(v) $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-гетероарил}$, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или R^a ;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}(фенила)$, замещенного от 0 до 4 R^n) и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-гетероарила}$, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

альтернативно, R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образуют гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоккси, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-NR^jR^k$, $-N(R^m)(C(O)(C_{1-4}\text{-алкила}))$, $-N(R^m)(C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила}))$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, $-S(O)_{1-2}NR^hR^j$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , и $-(C_{0-3}\text{-алкилена})\text{-}R^p$;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоккси, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^h$, $-NR^bR^c$ и $-CONR^bR^k$;

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)(C_{1-4}\text{-галогеналкила})$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$ и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}фенила$;

R^g при каждом появлении независимо представляет собой оксо или R^d ;

R^h при каждом появлении независимо выбран из C_{1-6} -алкила, замещенного 0-2 R^n , C_{1-4} -галогеналкила и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}R^p$;

R^j и R^m при каждом появлении независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил;

R^k при каждом появлении независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и $-(C_{0-2}\text{-алкилен})\text{-}фенила$;

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкоккси, циано, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-NR^jR^k$ и $-CONR^jR^k$; и

R^p при каждом появлении независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; гетероциклила, содержащего 3-10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из NH, N(C_{1-4} -алкила), O и S, при этом гетероциклил замещен 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; фенила, замещенного 0-3 R^n ; и гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, NH, N(C_{1-4} -алкила), O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^n .

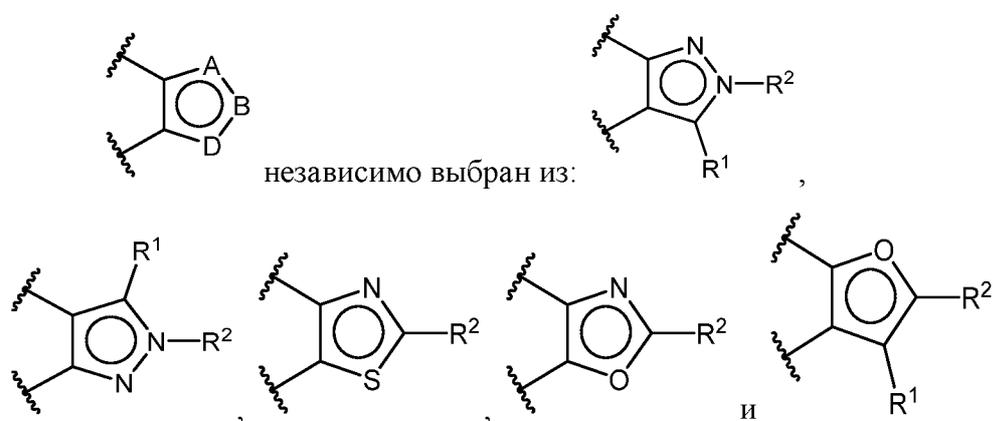
В одном варианте осуществления R^{1a} независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 F, или C_{3-6} -циклоалкил, замещенный 0-6 F.

В одном варианте осуществления R^3 независимо представляет собой галогено или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 1-4 кольцевых атомов углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, каждый, независимо выбраны из: N, N(R^f) и S, и замещен от 0 до 3 R^g .

В одном варианте осуществления R^6 независимо представляет собой: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d .

В одном варианте осуществления R^h независимо выбран из C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила и $-(C_{0-3}$ -алкилен)- R^p .

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I): или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где



R^1 при каждом появлении независимо представляет собой:

(i) H;

- (ii) галогено;
- (iii) $X-R^5$, где X представляет собой неразветвленный C_{1-6} -алкилен, и R^5 представляет собой H, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ или $-C(O)NR^bR^k$;
- (iv) $(C_{1-3}$ -алкилен)-арил, где арил замещен 0-3 R^d ; или
- (v) $(C_{1-3}$ -алкилен)-гетероарил содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^d ;

R^2 при каждом появлении независимо представляет собой:

- (i) H;
- (ii) $-Y-R^6$;
- (iii) $-C(O)-Y-R^6$;

где:

- Y независимо представляет собой C_{1-8} -алкилен, замещенный 0-4 R^e ; и
- R^6 при каждом появлении независимо представляет собой: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^d ;
- (iv) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, где:
 - каждый из n и p независимо равен 0 или 1;
 - каждый из Y^1 и Y^3 независимо представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 2 R^e ;
 - Y^2 независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкилен, замещенный 0-4 R^g , или гетероциклоалкилен, содержащий 3-8 кольцевых атома, при этом 1-2 кольцевых атома, каждый, независимо выбран из N, $N(R^f)$ и O, и при этом гетероциклоалкилен замещен от 0 до 4 R^g , и
 - R^7 представляет собой H, OH, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбран из N, $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероарил замещен от 0 до 4 R^g ;

или

- (v) $-Z^1-Z^2-Z^3-R^8$, где:
 - Z^1 представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 6 F;

- Z^2 представляет собой $-N(R^f)-$, $-O-$ или $-S-$;
- Z^3 представляет собой C_{2-5} -алкилен, замещенный от 0 до 6 F; и
- R^8 представляет собой OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбран из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^3 независимо представляет собой галогено или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 1-4 кольцевых атомов углерода, и 1-4 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$, O и S, и замещен от 0 до 3 R^g ; при условии, что когда R^3 представляет собой фуранил, R^2 является отличным от C_{1-4} -алкила;

R^4 независимо выбран из: H, галогено, циано, OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^a$, $-NR^jR^k$, $-C(O)NR^jR^k$, $-SO_{1-2}R^h$ и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e ;

R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

- C_{1-6} -алкил, замещенный от 0 до 2 R^e ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)- C_{3-6} -циклоалкил, при этом циклоалкил замещен от 0 до 4 R^g ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g ;
- $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(C_{6-10} -арил), при этом арил замещен от 0 до 5 R^d ; или
- $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или R^a ;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , $-(C_{0-3}$ алкилен)-(C_{6-10} -арил), замещенного от 0 до 4 R^d или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероарила, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

альтернативно, R^b и R^c , вместе с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, образуют гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при

этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоксо, $-C(O)(C_{1-4}$ -алкила), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-NR^jR^k$, $-N(R^m)(C(O)(C_{1-4}$ -алкила), $-N(R^m)(C(O)O(C_{1-4}$ -алкила)), $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, $-S(O)_{1-2}NR^hR^j$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , и $-(C_{0-3}$ -алкилен)- R^p ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоксо, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^h$, $-NR^bR^c$ и $-CONR^bR^k$;

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-C(O)(C_{1-4}$ -алкила), $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$ и $-(C_{0-3}$ -алкилен)-фенила;

R^g при каждом появлении независимо представляет собой оксо или R^d ;

R^h при каждом появлении независимо выбран из C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила и $-(C_{0-3}$ -алкилен)- R^p ;

R^j и R^m при каждом появлении независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил;

R^k при каждом появлении независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и $-(C_{0-2}$ алкилен)-фенила;

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкоксо, циано, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-NR^jR^k$ и $-CONR^jR^k$; и

R^p при каждом появлении независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; гетероциклила, содержащего 3-10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов независимо выбраны из NH, $N(C_{1-4}$ -алкила), O и S, при этом гетероциклил замещен 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; фенила, замещенного 0-3 R^n ; и гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, NH, $N(C_{1-4}$ -алкила), O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^n .

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в рамках первого аспекта, где:

R^3 независимо представляет собой $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}(5\text{-членный гетероарил})$, при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$ и S, и замещен 0-3 R^g ; и

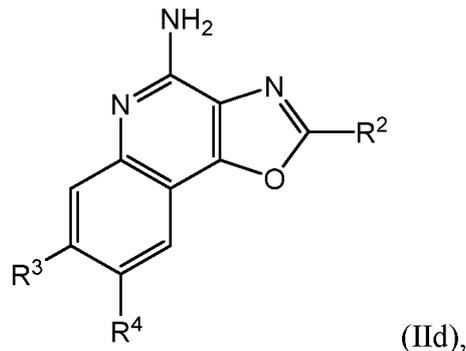
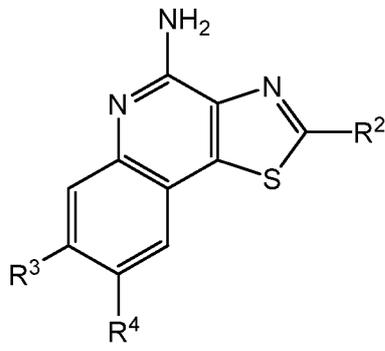
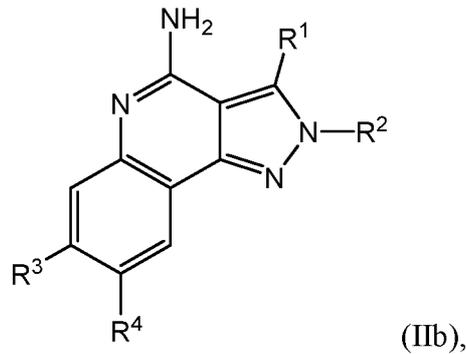
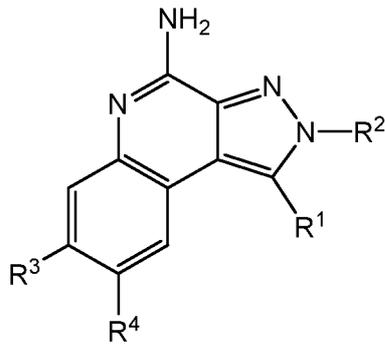
R^6 при каждом появлении независимо выбран из: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d .

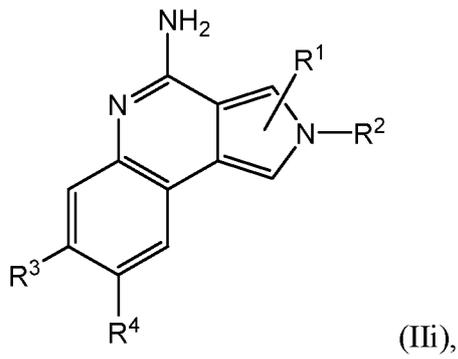
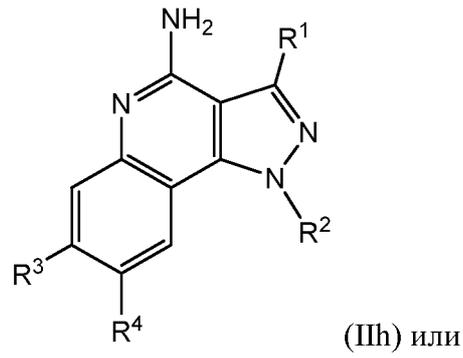
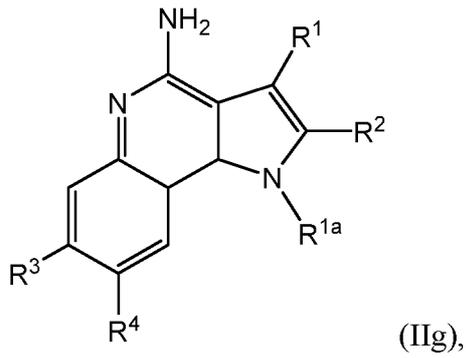
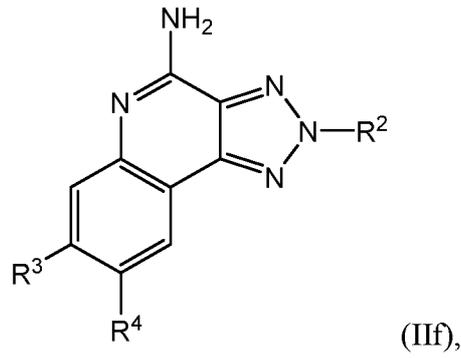
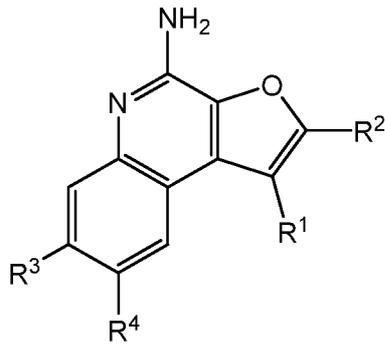
В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в рамках первого аспекта, где:

R^3 независимо представляет собой $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}(5\text{-членный гетероарил})$, при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$ и S, и замещен 0-3 R^g ; и

R^6 при каждом появлении независимо представляет собой: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d .

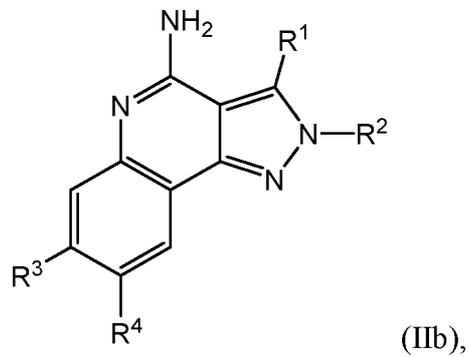
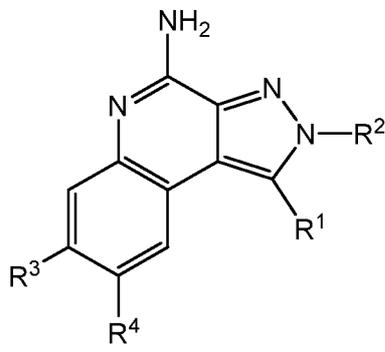
В третьем аспекте в рамках первого или второго аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii):

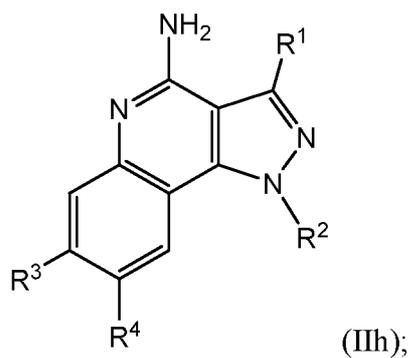
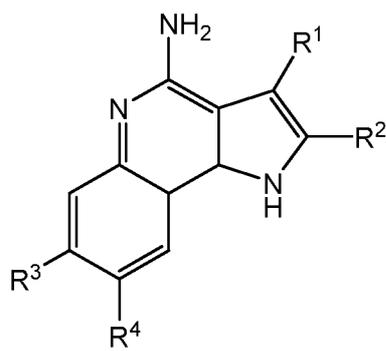
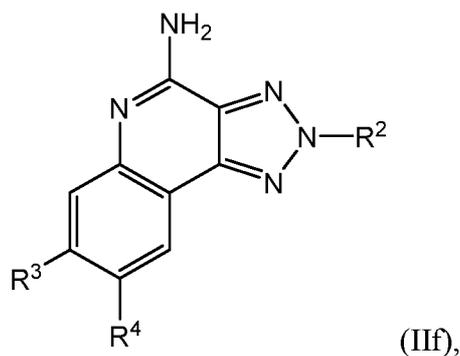
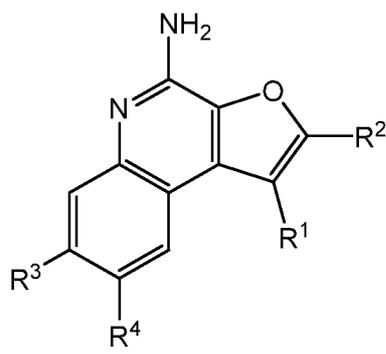
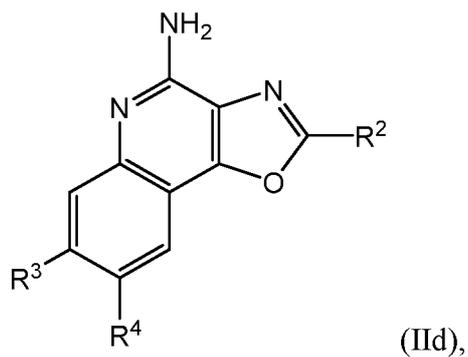
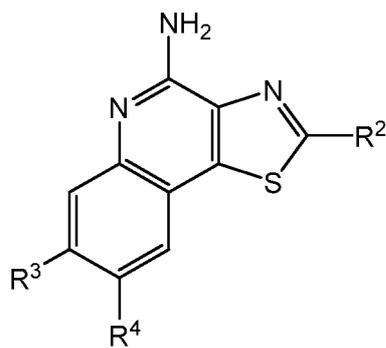




или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

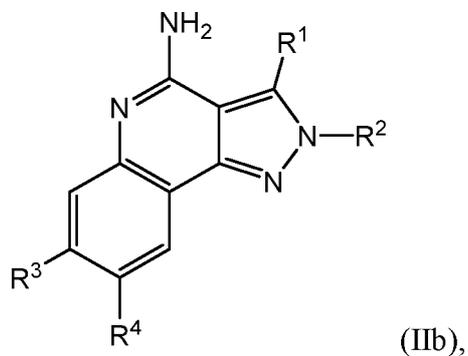
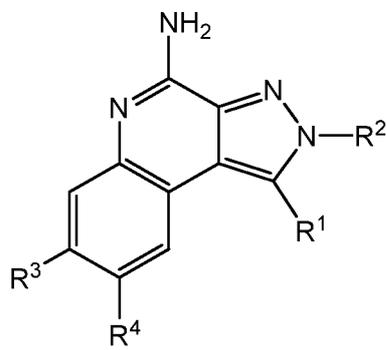
В другом аспекте в рамках первого или второго аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg-1) или (IIh):

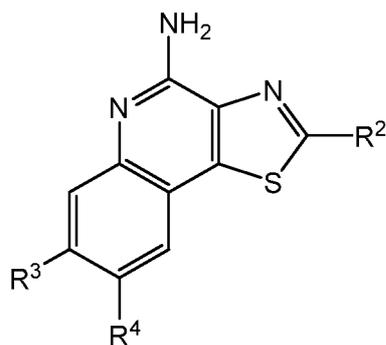




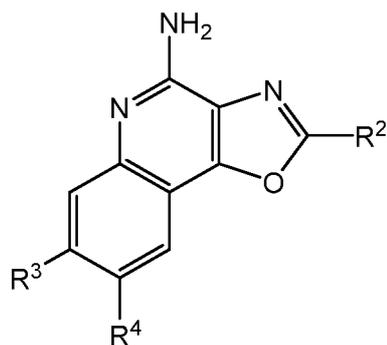
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в рамках первого или второго аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) или (IIe):

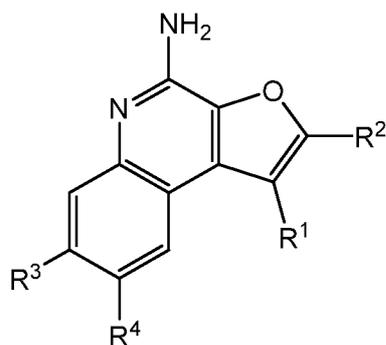




(IIc),



(IIId) или



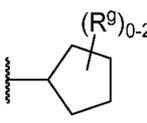
(IIe);

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В четвертом аспекте в рамках первого, второго и третьего аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIIg), (IIH) или (IIi), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 при каждом появлении независимо выбран из H, галогено и C_{1-4} -алкила;

R^2 при каждом появлении независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-

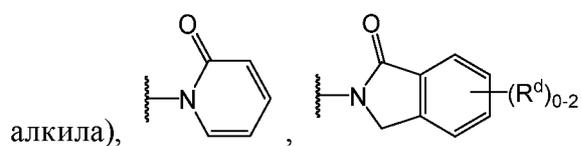
3 F, $-Y-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$, $-(CH_2)_{0-2}-Y^2-R^7$ и  ;

Y независимо представляет собой C_{1-6} -алкилен, замещенный от 0 до 3 R^e ;

R^3 при каждом появлении независимо представляет собой $-(C_{0-2}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$ и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 2 R^g ; при условии, что когда R^3 представляет собой фуранил, R^2 является отличным от C_{1-4} -алкила;

R^4 при каждом появлении независимо выбран из H, галогено и C_{1-4} -алкила;

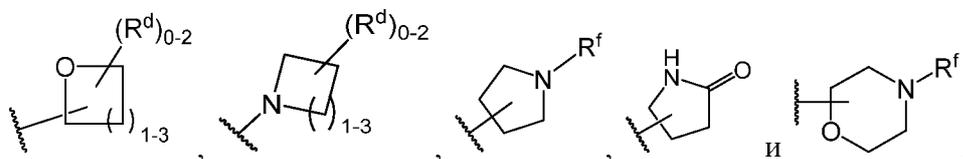
R^6 независимо выбран из: OH, CN, OR^a , $-C(O)R^a$, NR^bR^c , $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2(C_{1-4}$ -



и гетероарила, содержащего от 5 до 10

кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

-Y²-R⁷ независимо выбран из C₃₋₆-циклоалкила, замещенного 0-2 R^d,



R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

(i) C₁₋₆-алкил, замещенный от 0 до 3 R^e;

(ii) C₃₋₆-циклоалкил, замещенный от 0 до 2 R^e;

(iii) -(C₀₋₂-алкилен)-гетероцикл, содержащий от 4 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N(R^f), O и S, при этом гетероцикл замещен от 0 до 3 R^e;

(iv) -(C₀₋₂-алкилен)-(C₆₋₁₀-арил), где арил замещен от 0 до 3 R^d; или

(v) -(C₀₋₂-алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или R^a;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^jR^k, -S(O)₂R^h, C₁₋₆-алкила, замещенного от 0 до 2 R^e, -(C₀₋₃-алкилен)-(фенила, замещенного от 0 до 4 Rⁿ) и -(C₀₋₃-алкилен)-гетероарила, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 Rⁿ;

альтернативно, R^b и R^c, вместе с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, образуют гетероцикл, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N(R^f), O и S, и при этом гетероцикл замещен от 0 до 3 R^e;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: OH, галогено, CN, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)O(C₁₋₄-алкила), NH₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), бензокси, C₁₋₄-алкила, замещенного от 0 до 2 R^e, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых

атомов, каждый, независимо выбран из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, CN, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -CONH₂ и -CONH(C₁₋₄-алкила);

R^f при каждом появлении независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -C(O)C₁₋₄-алкила и -C(O)(C₁₋₄-галогеналкила);

R^g при каждом появлении независимо представляет собой оксо или R^d;

R^h независимо представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный 0-2 Rⁿ, C₃₋₆-циклоалкил или фенил;

Rⁱ независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^k независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила и фенила; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

В одном варианте осуществления R^b независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила и -(C₀₋₂-алкилен)-фенила.

В одном варианте осуществления R^e независимо выбран из: галогено, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила и C₁₋₄-галогеналкокси.

В одном варианте осуществления R^f независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила и -C(O)C₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления R^g независимо представляет собой OH или C₁₋₄-алкокси.

В одном варианте осуществления R^h независимо представляет собой C₁₋₄-алкил или фенил.

В другом аспекте в рамках первого, второго или третьего аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIE), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

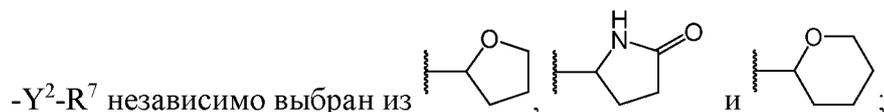
R¹ при каждом появлении независимо выбран из H, галогено and C₁₋₄-алкила;

R² при каждом появлении независимо выбран из: H, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;

R³ независимо представляет собой -(C₀₋₂-алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, N(R^f) и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 2 R^g;

R⁴ при каждом появлении независимо выбран из H, галогено и C₁₋₄-алкила;

R^6 при каждом появлении независимо выбран из: OH , OR^a , $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$, или гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов независимо выбраны из N , $\text{N}(\text{R}^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;



R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

- (i) C_{1-6} -алкил, замещенный от 0 до 2 R^e ;
- (ii) C_{3-6} -циклоалкил, замещенный от 0 до 2 R^e ;
- (iii) $-(\text{C}_{0-2}$ -алкилен)-гетероциклил, содержащий от 4 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $\text{N}(\text{R}^f)$, O и S , при этом гетероциклил замещен от 0 до 3 R^e ;

(iv) $-(\text{C}_{0-2}$ -алкилен)- $(\text{C}_{6-10}$ -арил), где арил замещен от 0 до 3 R^d , или

- (v) $-(\text{C}_{0-2}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N , $\text{N}(\text{R}^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо выбран из H , C_{1-4} -алкила и $-(\text{C}_{0-2}$ -алкилен)-фенила;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , $-(\text{C}_{0-3}$ -алкилен)-(фенила, замещенного от 0 до 4 R^n) и $-(\text{C}_{0-3}$ -алкилен)-гетероарила, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N , $\text{N}(\text{R}^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

альтернативно, R^b и R^c , вместе с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, образуют гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $\text{N}(\text{R}^f)$, O и S , и при этом гетероциклил замещен от 0 до 3 R^e ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, CN , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), бензокси, C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4

кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила и C₁₋₄-галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

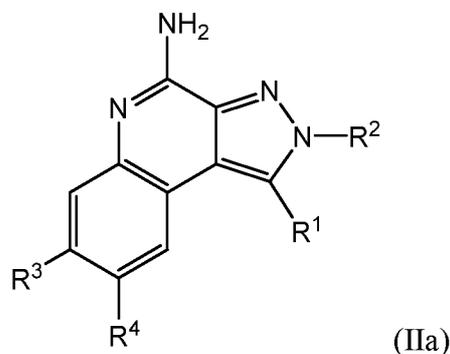
R^h независимо представляет собой C₁₋₄-алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^k независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила и фенила; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

В пятом аспекте, в рамках любого из аспектов с первого по четвертый, изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

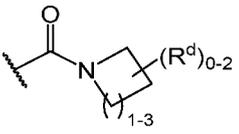
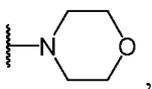
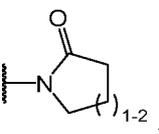
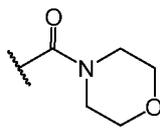
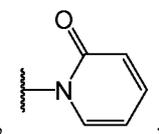
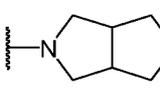
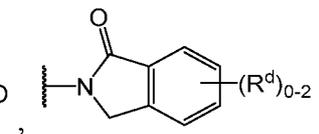
R¹ независимо выбран из H, F и C₁₋₄-алкила;

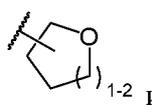
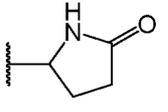
R² независимо выбран из: H, C₁₋₄-алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OCH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂F, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)R^a и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;

R³ независимо представляет собой 5-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 3-4 кольцевых атома углерода, и 1-2 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, NH и S; при условии, что когда R³ представляет собой фуранил, R² является отличным от C₁₋₄-алкила;

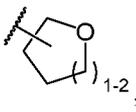
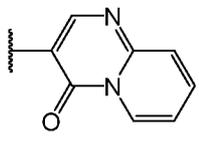
R⁴ независимо выбран из H, галогено и C₁₋₄-алкила;

R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -C(O)NR^bR^k,

$-\text{NHC(O)OR}^a$, $-\text{NHC(O)NR}^j\text{R}^k$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^h$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, ,
, , , , ,  и
 гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

$-\text{Y}^2\text{-R}^7$ независимо выбран из C₃₋₆-циклоалкила, замещенного 0-2 R^d,  и
 ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C₁₋₄-алкила, замещенного 0-2

R^c, C₃₋₆-циклоалкила, , фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C₁₋₄-алкила)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C₁₋₄-алкила)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиазинила, N-(C₁₋₄-алкила)-бензимидазолила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила и  ; при этом каждое звено кольца замещено 0-3 R^d;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или фенил, замещенный 0-2 F;

R^c независимо представляет собой C₁₋₄-алкил, -(C₀₋₃-алкилен)-(фенил, замещенный 0-3 Rⁿ) или -(C₀₋₃-алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 Rⁿ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, CN, -CH₂OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)O(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, NH₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHC(O)(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых

атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила и C₁₋₄-галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^h независимо представляет собой C₁₋₄-алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^k независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила или фенила; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

В другом аспекте, в рамках любого из аспектов с первого по четвертый, изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

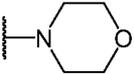
R¹ независимо выбран из H, F и C₁₋₄-алкила;

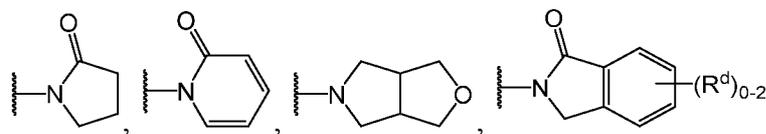
R² независимо выбран из: H, C₁₋₄-алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;

R³ независимо представляет собой 5-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 3-4 кольцевых атома углерода, и 1-2 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, NH и S;

R⁴ независимо выбран из H, галогено и C₁₋₄-алкила;

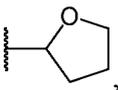
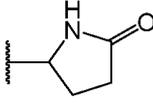
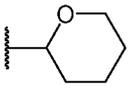
R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a,

-C(O)NHR^k, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NR^jR^k, -NHS(O)₂R^h, -SO₂(C₁₋₄-алкила), ,



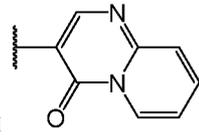
и гетероарила, содержащего 5-6

кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

-Y²-R⁷ независимо выбран из ,  и ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-1

R^e , C_{3-6} -циклоалкила,  $^{1-2}$, фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N -(C_{1-4} -алкила)-пиразолила, пиразол-1-ила, N -(C_{1-4} -алкила)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиазинила, N -(C_{1-4} -алкила)-бензимидазолила,

пиразоло[1,5-а]пиримидинила и ; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ,

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^c независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(фенил, замещенный 0-3 R^n) или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N , $N(R^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен 0-3 R^n ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, CN , $-CH_2OH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_2(C_{1-4}$ -алкила), бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N , $N(R^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен 0-2 R^n ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеноалкила и C_{1-4} -галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^h независимо представляет собой C_{1-4} -алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^k независимо выбран из H , C_{1-4} -алкила и фенила; и

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкокси.

В другом аспекте, в рамках любого из аспектов с первого по четвертый, изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

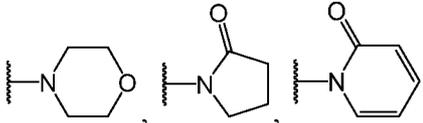
R^1 независимо выбран из H , F и C_{1-4} -алкила;

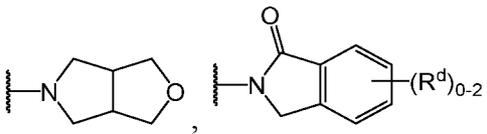
R^2 независимо выбран из: $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ и $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$;

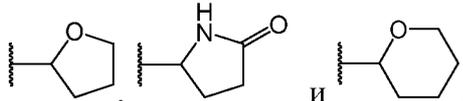
R^3 независимо представляет собой 5-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 3-4 кольцевых атома углерода, и 1-2 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, NH, O и S;

R^4 независимо выбран из H, F и C_{1-4} -алкила;

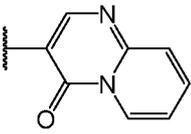
R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , NR^bR^c , $-NR^bC(O)R^a$,

$-C(O)NHR^k$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^jR^k$, $-NHS(O)_2R^h$, ,

, и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

$-Y^2-R^7$ независимо выбран из ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-1 OH, тетрагидро-2H-пиранила, фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкила)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиразинила, N-(C_{1-4} -алкила)-бензимидазолила,

пиразоло[1,5-a]пиримидинила и ; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^c независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(фенил, замещенный от 0 до 3 R^n) или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, $-CH_2OH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеноалкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_2(C_{1-4}$ -алкила), бензокси и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 R^n ;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^h независимо представляет собой C_{1-4} -алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

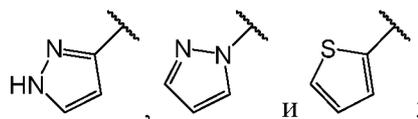
R^k независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и фенила; и

R^n при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкокси.

В шестом аспекте в объеме любого из аспектов с первого по пятый изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

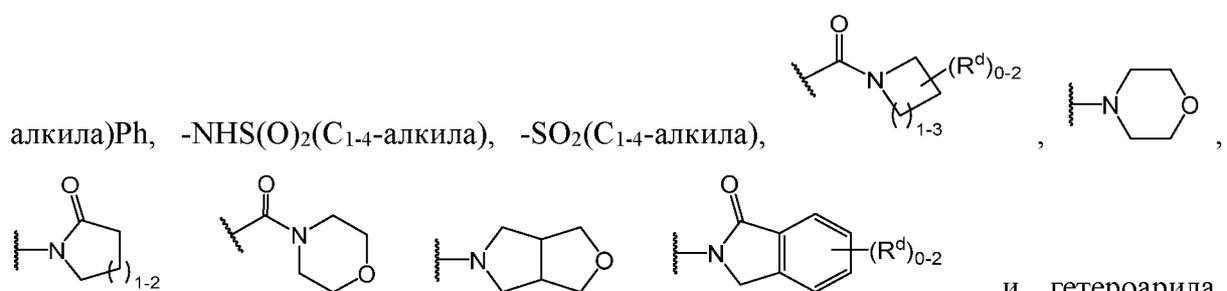
R^1 представляет собой H;

R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OCH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$ и $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$;

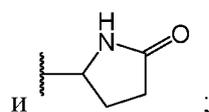
R^3 независимо выбран из  ;

R^4 независимо представляет собой H, F или Cl;

R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , NR^bR^c , $-NR^bC(O)R^a$, $-C(O)NR^bR^k$, $-NHC(O)O(C_{1-6}\text{-алкила})$, $-NHC(O)OPh$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})Ph$, $-NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-SO_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,

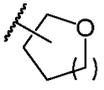
 , и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

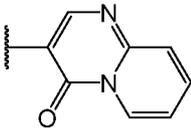
$-Y^2-R^7$ независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-2 R^d ,

и  ;



R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2

R^e , C_{3-6} -циклоалкила, ¹⁻², фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкила)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C_{1-4} -алкила)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиазинила, N-(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила,

пиразоло[1,5-а]пиримидинила и ; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или фенил, замещенный 0-2 F;

R^c независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, -(C_{0-3} -алкилен)-(фенил, замещенный 0-3 R^n) или -(C_{0-3} -алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, - CH_2OH , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеноалкила, C_{1-4} -галогеналкокси, -C(O)O(C_{1-4} -алкила), -CONH₂, NH₂, N(C_{1-4} -алкила)₂, -NHC(O)(C_{1-4} -алкила), -NHC(O)O(C_{1-4} -алкила), -S(O)₂(C_{1-4} -алкила), бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 R^n ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеноалкила и C_{1-4} -галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

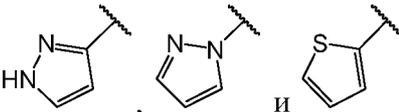
R^k независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и фенила;

R^n при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкокси.

В другом аспекте в рамках любого из аспектов с первого по пятый изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

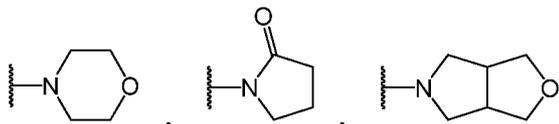
R^1 представляет собой H;

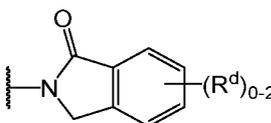
R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;

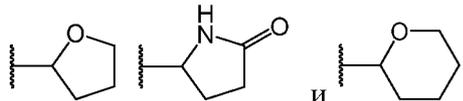
R^3 независимо выбран из  ;

R^4 независимо представляет собой H, F или Cl;

R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , NR^bR^c , $-NR^bC(O)R^a$, $-C(O)NHR^k$, $-NHC(O)O(C_{1-6}\text{-алкила})$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$,

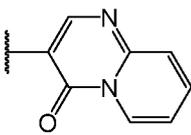
$-NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-SO_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,  ,

 , $-NH(\text{пиридила})$, и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ,

$-Y^2-R^7$ независимо выбран из:  ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-1

R^e , C_{3-6} -циклоалкила,  $^{1-2}$, фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -пирозолила, пирозол-1-ила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиразинила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -бензимидазолила,

пироло[1,5-а]пиримидинила и  ; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^c независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(C_{0-3}\text{-алкилен})$ -(фенил), замещенный от 0 до 3 R^n) или $-(C_{0-3}\text{-алкилен})$ -гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, $-CH_2OH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$,

$-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила и C₁₋₄-галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

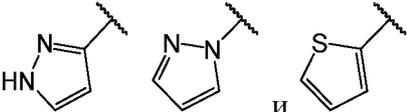
R^k независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила и фенила; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

В другом аспекте в рамках любого из аспектов с первого по пятый изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

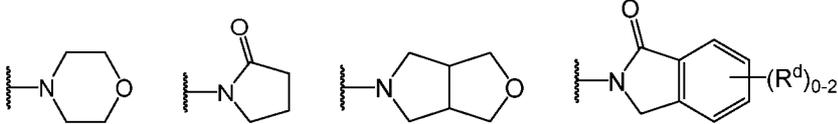
R¹ представляет собой H;

R² независимо выбран из $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-R}^6$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OR}^a$ и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-Y}^2\text{-R}^7$;

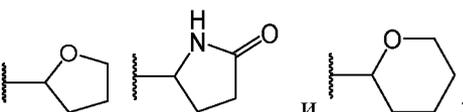
R³ независимо выбран из  ;

R⁴ представляет собой H;

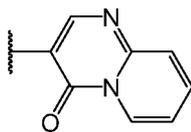
R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, NR^bR^c, $-\text{NR}^b\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{C(O)NHPh}$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкила})$, $-\text{NHC(O)N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$,

$-\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,  и

гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбран из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

$-\text{Y}^2\text{-R}^7$ независимо выбран из:  ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C₁₋₄-алкила, замещенного 0-1 OH, тетрагидро-2H-пиранила, фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C₁₋₄-алкил)-пирозолила, пирозол-1-ила, N-(C₁₋₄-алкил)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пирозинила, N-(C₁₋₄-алкил)-бензимидазолила,



пиразоло[1,5-а]пиримидинила и ; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d,

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^c независимо представляет собой C₁₋₄-алкил, -(C₀₋₃-алкилен)-(фенил, замещенный от 0 до 3 Rⁿ) или -(C₀₋₃-алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, где гетероарил замещен от 0 до 3 Rⁿ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, -CH₂OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)O(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), бензокси и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

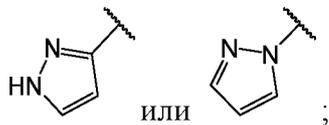
R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

В седьмом аспекте в объеме любого из аспектов с первого по шестой изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R¹ представляет собой H;

R² независимо выбран из: H, C₁₋₄-алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OCH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂F, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)O(C₁₋₄-алкила), -CH₂CH(CH₃)NHC(O)R^a, и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;



R³ независимо представляет собой ; или ;

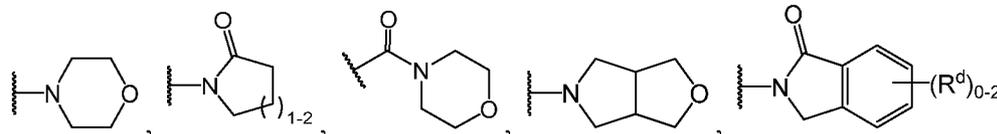
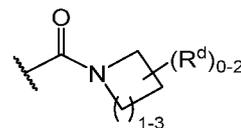
R⁴ независимо представляет собой H, F или Cl;

R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, N(C₁₋₄-алкила)₂, -NH(C₁₋₄-алкила), -NH(CH₂)₁₋₂(фенила, замещенного 0-1 R^d), -N(C₁₋₂-алкила)Bn, -NH(пиридила), -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)O(C₁₋₆-алкила), -NHC(O)OPh, -NHC(O)N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHC(O)CH₂OCH₂CF₃, -NHC(O)N(C₁₋₄-алкила)Ph, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄-алкила, замещенного 0-2 R^e),

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-4} \text{ алкила, замещенного } 0-2 \text{ R}^e)$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкила}), -\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{фенила, замещенного } 0-1 \text{ F})$,

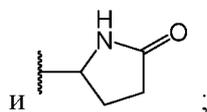
$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{пиридила}), -\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила}), -\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила}),$



и гетероарила,

выбранного из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, при этом гетероарил замещен $0-2 \text{ R}^d$;

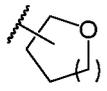
$-\text{Y}^2\text{-R}^7$ независимо выбран из: $\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкила, замещенного } 0-2 \text{ R}^d$,



и ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: $\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного } 0-2$

R^e , $\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкила}$,



фенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})\text{-пиразолила}$, пиразол-1-ила, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})\text{-имидазолила}$, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиразинила, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})\text{-бензимидазолила}$ и пиразоло[1,5-а]пиримидинила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен $0-3 \text{ R}^d$;

R^b независимо представляет собой H или $\text{C}_{1-2}\text{-алкил}$;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, $-\text{CH}_2\text{OH}$,

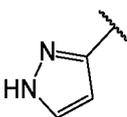
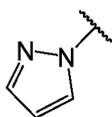
$\text{C}_{1-4}\text{-алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{-алкокси}$, $\text{C}_{1-4}\text{-галогеналкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{-галогеналкокси}$, $-\text{CONH}_2$, NH_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, бензокси, фенила и пиридила; и

R^e независимо выбран из F, OH и $\text{C}_{1-4}\text{-алкокси}$.

В другом аспекте в рамках любого из аспектов с первого по шестой, изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

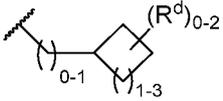
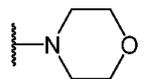
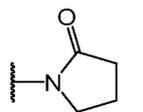
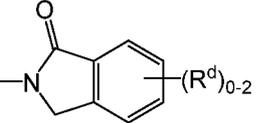
R^1 представляет собой H;

R^2 независимо выбран из: H, $\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного } 0-3 \text{ F}$, или $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-R}^6$;

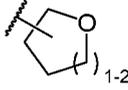
R^3 независимо представляет собой  или  ;

R^4 независимо представляет собой H, F или Cl;

R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)O(C_{1-6}\text{-алкила})$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NHC(O)CH_2OCH_2CF_3$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})Ph$, $C(O)NH_2$, $-C(O)NHPh$, $-NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-SO_2(C_{1-4}\text{-$

алкила), , , , , $-NH(\text{пиридила})$ и гетероарила, выбранного из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, при этом гетероарил замещен 0-2 R^d ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила,

C_{3-6} -циклоалкила, ¹⁻², фенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -пиразолила, пиразол-1-ила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиазинила, $N-(C_{1-4}\text{-алкил})$ -бензимидазла и пиразоло[1,5-а]пиримидинила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ;

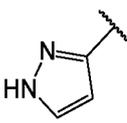
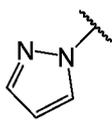
R^b независимо представляет собой H или C_{1-2} -алкил; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, $-CH_2OH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, бензокси, фенила и пиридила.

В другом аспекте в рамках любого из аспектов с первого по шестой изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa), или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, где:

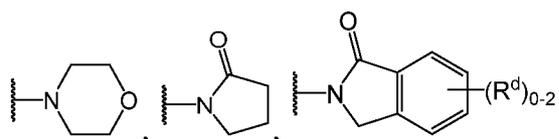
R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_{2-3}-R^6$;

R^3 независимо представляет собой  или  ;

R^4 представляет собой H;

R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NR^bC(O)R^a$, $-C(O)NHPh$, $-NHC(O)O(C_{1-6}\text{-алкила})$, $-NHC(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,



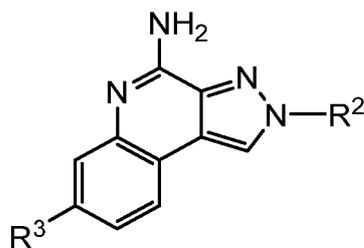
и пиразол-1-ила, замещенного 0-2 R^d;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C₁₋₄-алкила, тетрагидро-2H-пиранила, фенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C₁₋₄-алкил)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C₁₋₄-алкил)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиазинила, N-(C₁₋₄-алкил)-бензимидазолила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d;

R^b независимо представляет собой H или C₁₋₂-алкил; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, -CH₂OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила, C₁₋₄-галогеналкокси, бензокси и пиридила.

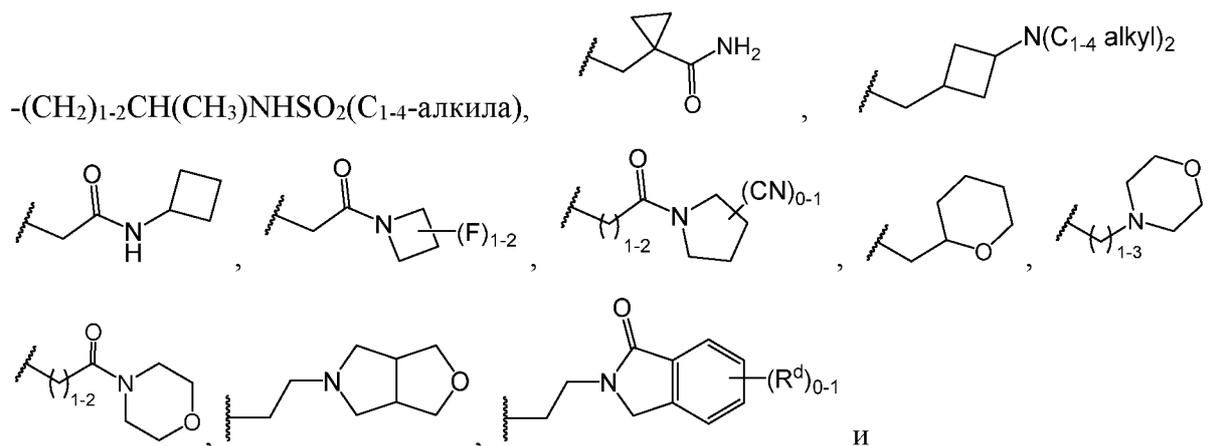
В восьмом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Ша-1):



(Ша-1)

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R² независимо выбран из: H, C₁₋₄-алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₂OCHF₂, -(CH₂)₂O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₂O(CH₂)₂(C₁₋₄-алкокси), -(CH₂)₂₋₃OH, -(CH₂)₁₋₃OR^a, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OCH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂F, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)R^a, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃NHC(O)CH₂OCH₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃N(CH₃)Bn, -(CH₂)₂₋₃N(CH₃)C(O)Ph, -(CH₂)₂₋₃NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)OPh, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂₋₃SO₂(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₁₋₂NH(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₁₋₂CONH(C₁₋₄-алкила, замещенного 0-2 R^e), -(CH₂)₁₋₂CON(CH₃)(C₁₋₄-алкила, замещенного 0-2 R^e), -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)₁₋₂(фенила, замещенного 0-1 R^d), -(CH₂)₂₋₃NH(пиридила), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(пиридила), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(фенила, замещенного 0-1 F),



и $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -гетероарила), где гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен 0-2 R^d ,

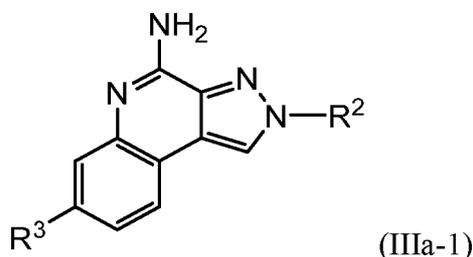


R^a независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила,  $_{1-2}$, фенила, оксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкил)-пиразолила, N-(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиримидила, пиразинила и N-(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, NH_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, фенила и бензокси; и

R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси.

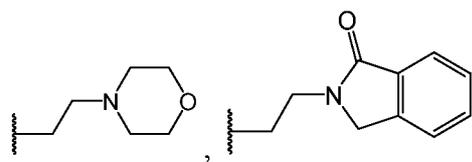
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Ша-1):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

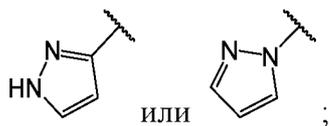
R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,

$-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}$ (пиридила), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (фенила, замещенного 0-1 F),

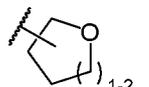


и $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (гетероарила), где гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен 0-2 R^d ;

R^3 независимо представляет собой



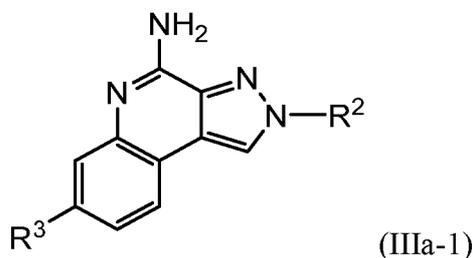
R^a независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила,



фенила, оксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкил)-пиразолила, N-(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиримидила, пирозина и N-(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

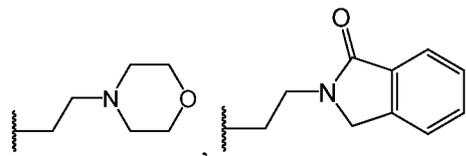
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила и фенила.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Ша-1):

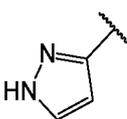
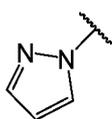


или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}$ (пиридила), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (фенила, замещенного 0-1 F),



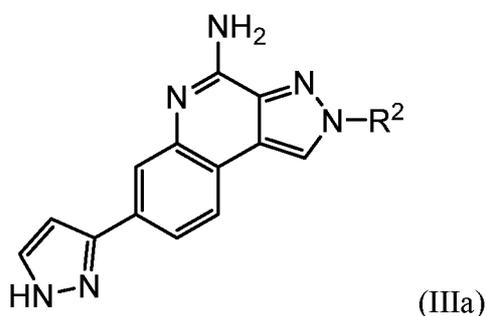
и $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (гетероарила), при этом гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен 0-2 R^d ;

R^3 независимо представляет собой  или  ;

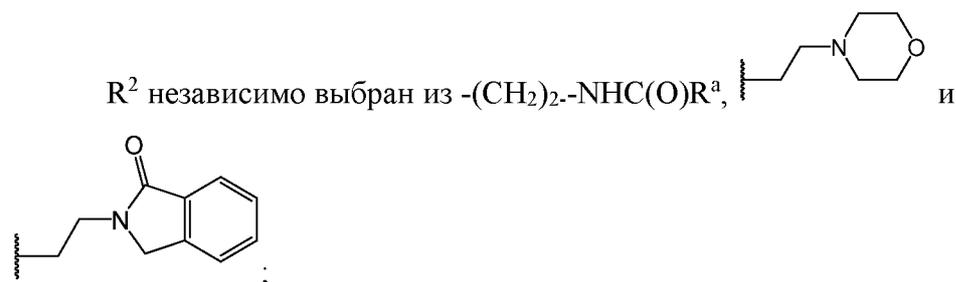
R^a независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, фенила, оксазолила, тиазолила, N -(C_{1-4} -алкил)-пирозолила, N -(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиримидила, пиазанила и N -(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила и фенила.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIa):



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R^a независимо выбран из: фенила, оксазолила, тиазолила, N -(C_{1-4} -алкил)-пирозолила, N -(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиримидила, пиазанила и N -(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

В девятом аспекте в рамках восьмого аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIa): или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-3 F, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_2C(O)NH_2$,

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (фенил, замещенный 0-1 F), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (гетероарил), при этом гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен от 0 до 2 R^d ;

R^a независимо выбран из: оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-метилимидазолила, пиридила и пиразинила; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и фенила.

В еще одном аспекте в рамках восьмого аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIa): или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$;

R^a независимо выбран из: оксазолила, тиазолила, N-метил-имидазолила, пиридила и пиразинила; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl и C_{1-4} -алкила.

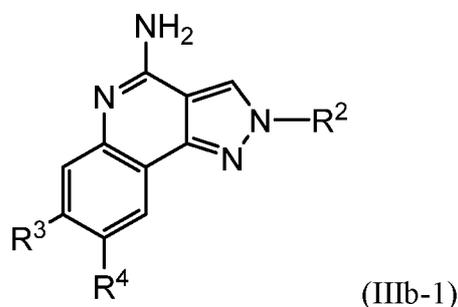
В десятом аспекте в рамках девятого аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIa): или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl, CH_3 и OCH_3 .

В еще одном аспекте в рамках девятого аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIa): или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl и CH_3 .

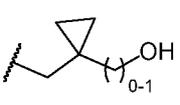
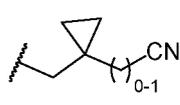
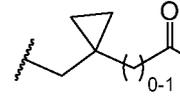
В одиннадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb-1):

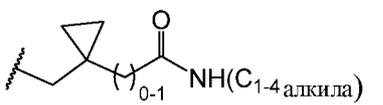
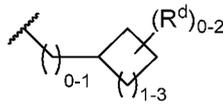
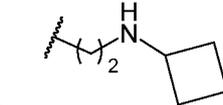
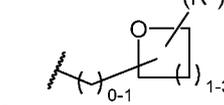


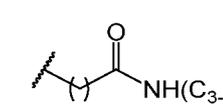
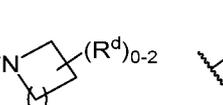
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

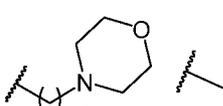
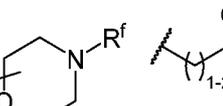
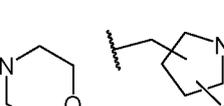
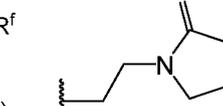
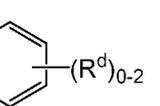
R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$,

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-5}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-5}\text{CN}$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{1-2}\text{-алкила})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкокси})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{-алкил})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,

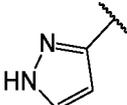
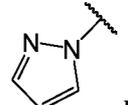
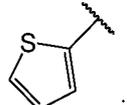
$-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкила})$, , , ,

, , , ,

, , , ,

, , , , ,

$-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, и указанный гетероарил замещен 0-2 R^d;

R³ независимо представляет собой ,  или  ;

R⁴ независимо представляет собой H или F;

R^a независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 R^e , C_{3-6} -

циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , ₁₋₂, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиридила и пиразинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ;

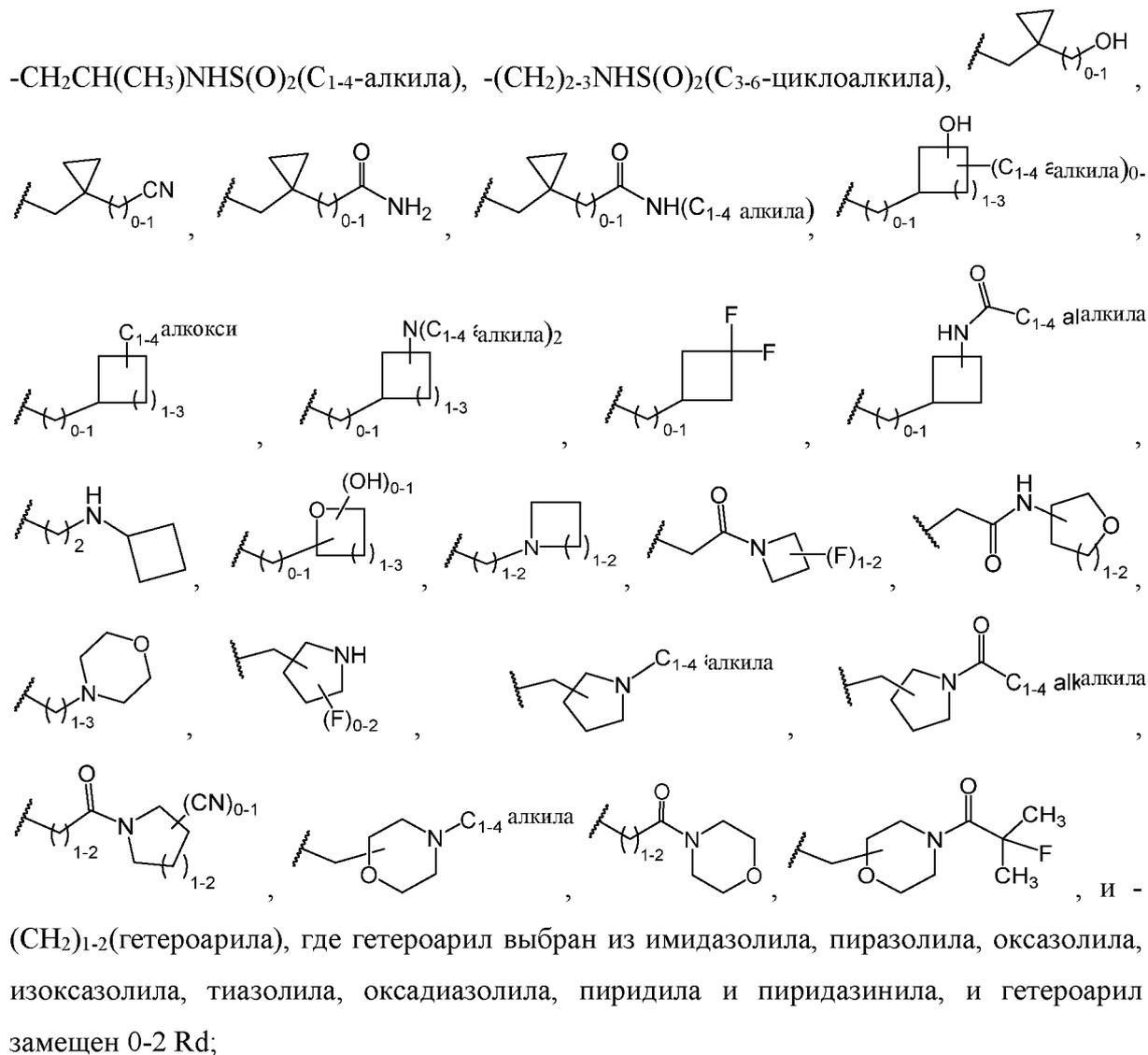
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, NH_2 , $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NHC(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$ и фенила;

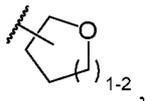
R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси; и

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$ и $-C(O)(C_{1-4}\text{-галогеналкила})$.

В двенадцатом аспекте в объеме одиннадцатого аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb-1) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$,
 $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$,
 $-C(CH_3)_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$,
 $-CH_2CH(OH)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкила})(CH_2)_{1-2}OH$,
 $-CH_2CH(C_{1-4}\text{-алкокси})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-1 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{2-3}NH(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$,
 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$,
 $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-2}\text{-алкила})(CH_2)_2O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$, $-CH_2C(CH_3)_2NHC(O)R^a$,
 $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,

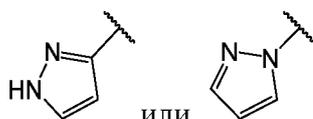


R^a независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 R^c,
 
 $,$
 фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, пиридила и пиразинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d; и

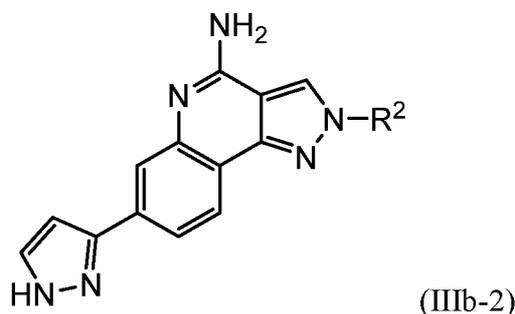
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

В тринадцатом аспекте в объеме одиннадцатого или двенадцатого аспектов, изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb-1) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^3 независимо представляет собой

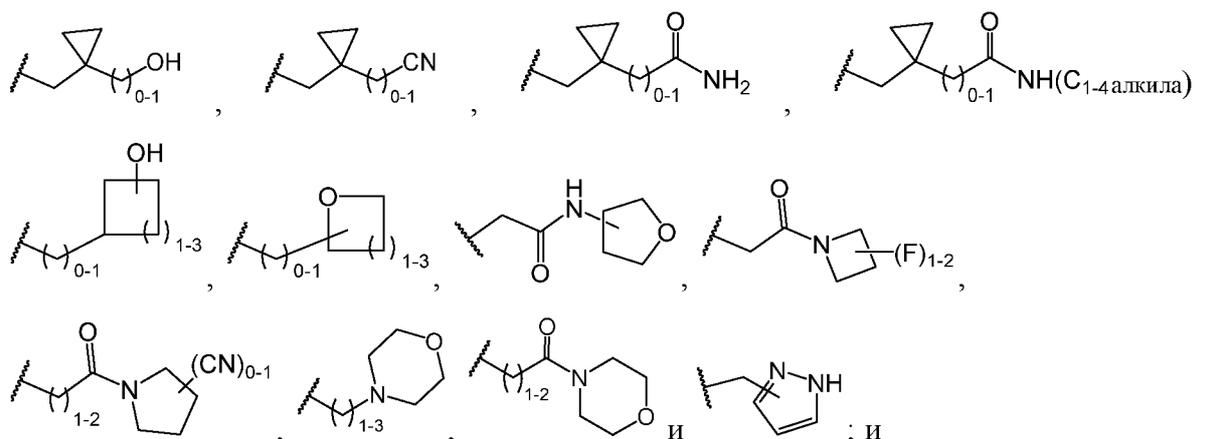


В четырнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Шб-2),



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

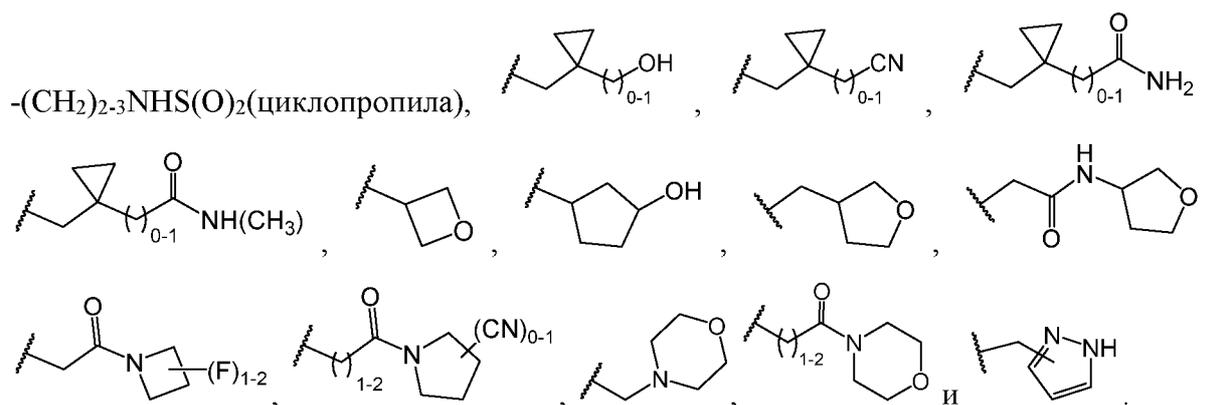
R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкила})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкокси})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{3-6}\text{-циклоалкила})$,



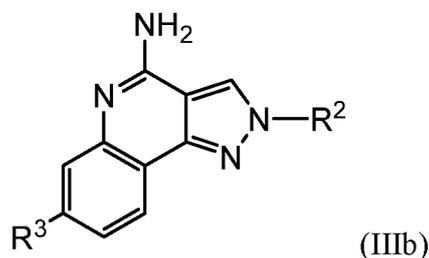
R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси.

В пятнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Шб-2), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из H, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$,



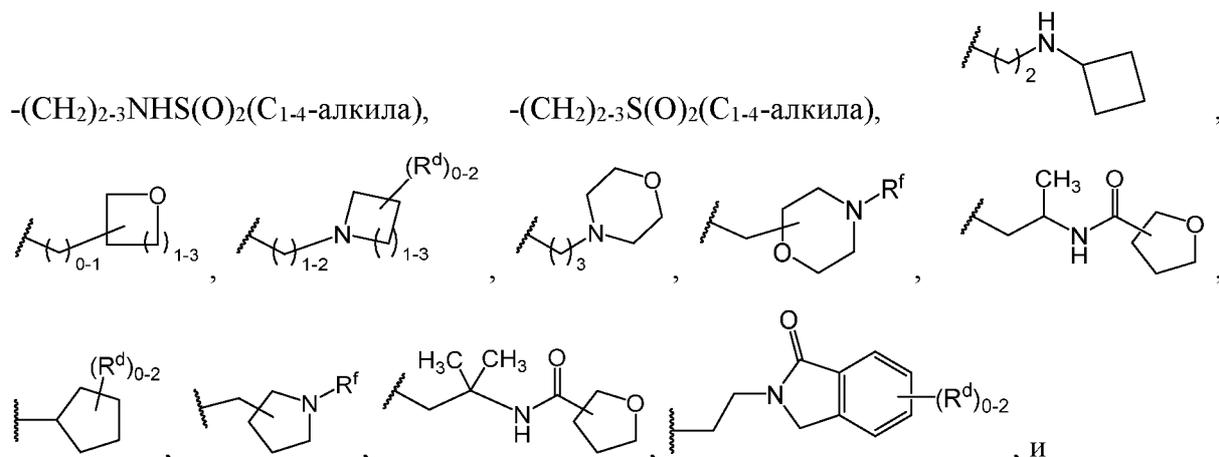
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb):



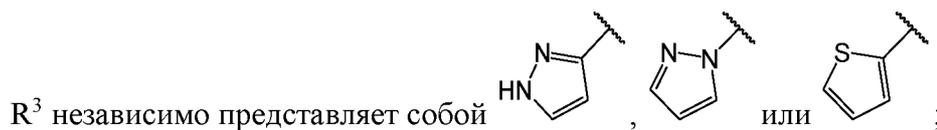
или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, где:

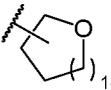
R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{CF}(\text{CH}_3)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$,



$-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (гетероарила), при этом гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен 0-2 R^d ,



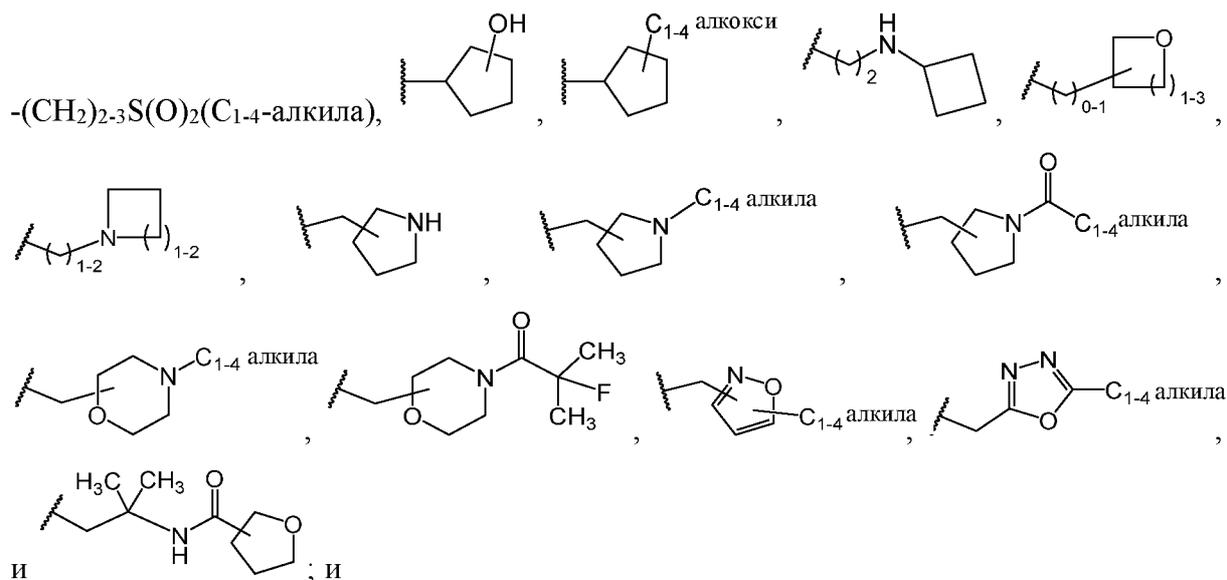
R^a независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил,  $_{1-2}$, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиридила и пиразинила, где указанный фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеноалкила и фенила; и

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$ и $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-галогеналкила})$.

В другом аспекте в рамках вышеуказанного аспекта изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,

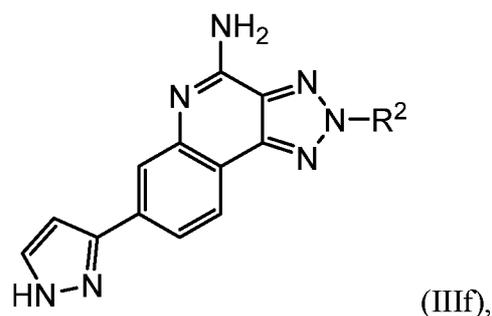


R^a независимо представляет собой  $_{1-2}$, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, пиридила и пиазинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d .

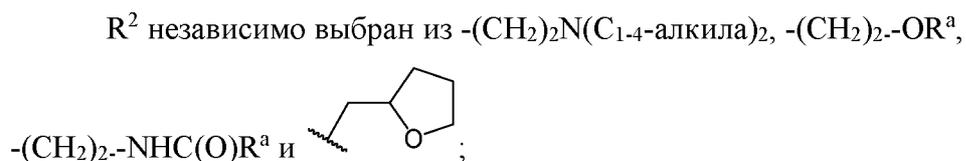
В другом аспекте в рамках любого из двух вышеупомянутых аспектов изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIb), или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

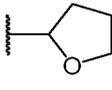


В шестнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIf):



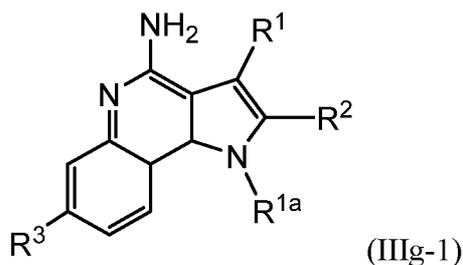
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F,  и гетероарила, выбранного из тиазолила и пиридила, при этом указанный гетероарил замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

В семнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIg-1):

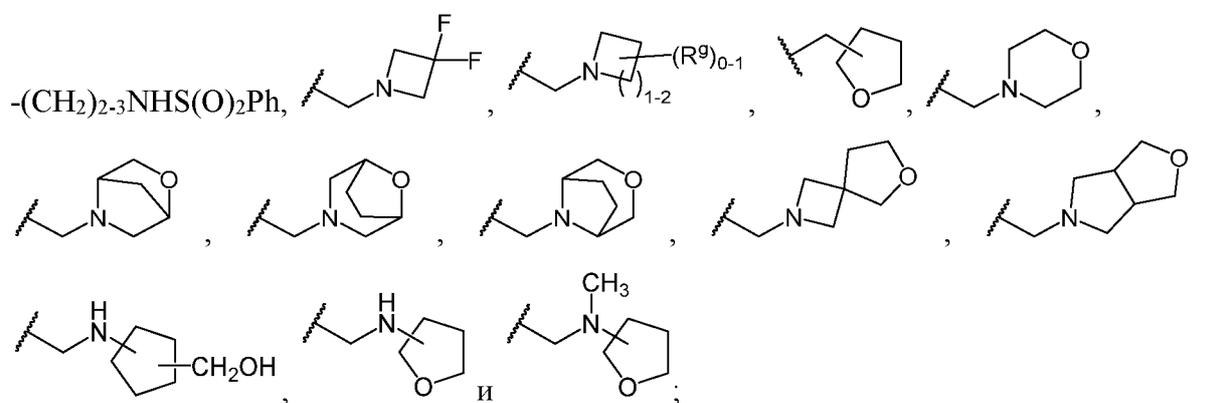


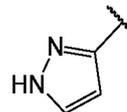
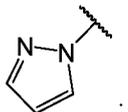
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

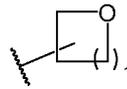
R^1 независимо представляет собой H, Cl или C_{1-4} -алкил;

R^{1a} независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^2 независимо выбран из $-(CH_2)_{1-4}-OH$, $-(CH_2)_{1-2}-OR^a$, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного } 0-1 R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}-NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,



R^3 независимо представляет собой  или ;

R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F, ₁₋₃, и гетероарила, выбранного из тиазолила, оксазолила, N- C_{1-4} -алкиламидазолила и пиридила, где указанный гетероарил замещен 0-2 R^d ;

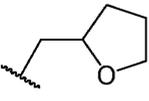
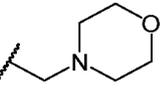
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, CN, C_{1-4} -алкила,

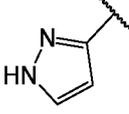
C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила и -NHC(O)(C₁₋₄-алкила); и

R^e независимо выбран из F, OH, C₁₋₄-алкокси и C₁₋₄-галогеналкила.

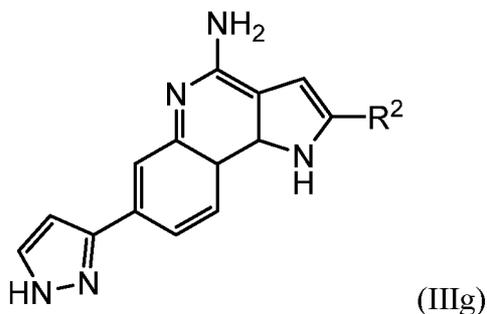
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIg):
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^{1a} представляет собой H;

R² независимо выбран из -(CH₂)₁₋₄-OH,  и  ; и

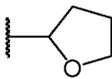
R³ независимо представляет собой .

В восемнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIg):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R² независимо выбран из -(CH₂)₁₋₂NH₂, -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄-алкила)₂,
-(CH₂)₁₋₂NH(C₁₋₄-алкила, замещенного 0-1 R^e), -(CH₂)₁₋₂-NHC(O)R^a;

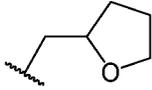
R^a независимо выбран из: C₁₋₄-алкила, замещенного 0-2 F,  и гетероарила, выбранного из тиазолила и пиридила, где указанный гетероарил замещен 0-2 R^d; и

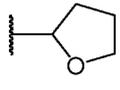
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси и C₁₋₄-галогеналкила; и

R^e независимо выбран из F, OH, OCH₃, CHF₂ и CF₃.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIg):
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

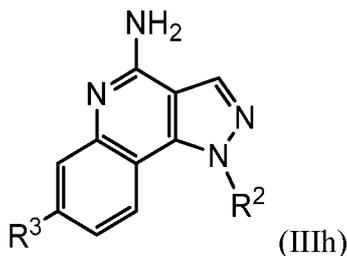
R² независимо выбран из -(CH₂)₂N(C₁₋₄ алкила)₂, -(CH₂)₂-OR^a,

-(CH₂)₂-NHC(O)R^a и  ;

R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F, , и гетероарила, выбранного из тиазолила и пиридила, при этом указанный гетероарил замещен 0-2 R^d , и

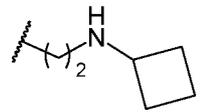
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеноалкила.

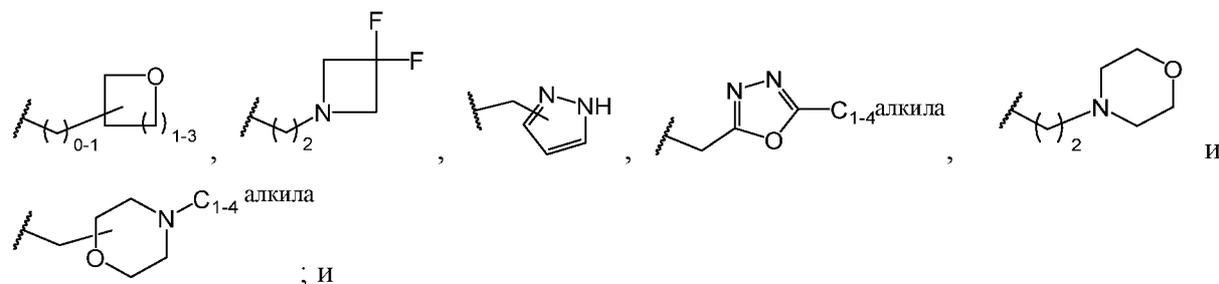
В девятнадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIh):

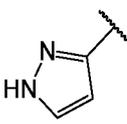
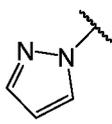


или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{1-2}CHF_2$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2)_{0-2}OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкила), $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ -алкила),

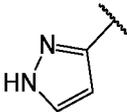
$-(CH_2)_{2-3}NH(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-(CH_2)_2$ (пиридила), ,



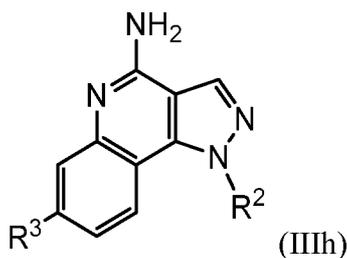
R^3 независимо представляет собой  или .

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIh):
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2)_{0-2}OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$ и $-(CH_2)_2O(CH_2)_{1-2}OH$; и

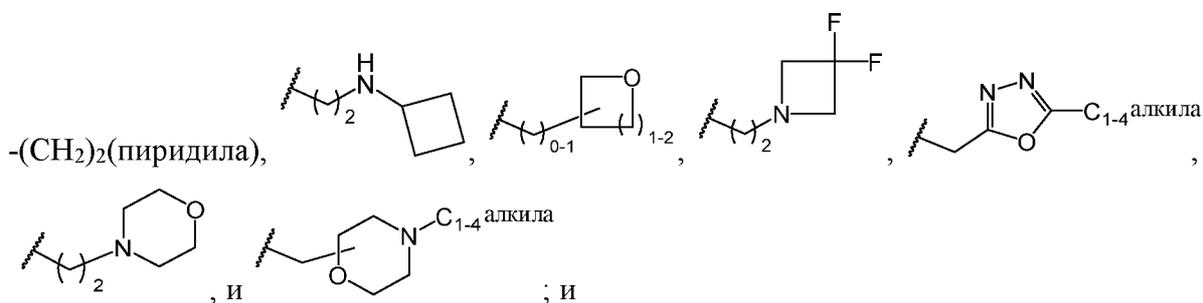
R^3 независимо представляет собой .

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIh):

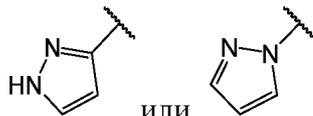


или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

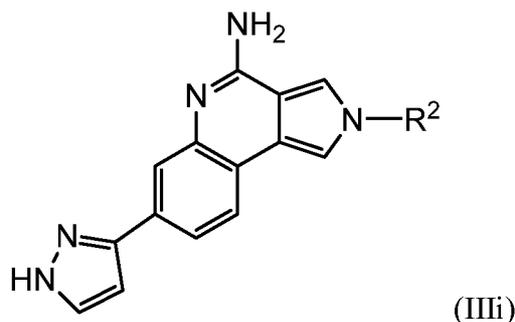
R^2 независимо выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{1-2}CHF_2$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкила), $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}NH(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$,



R^3 независимо представляет собой



В двадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIIi):



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из: $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$ и $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$;

R^a независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, $_{1-2}$, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиридила и пиазинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеноалкила.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (III): или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо представляет собой $-(CH_2)_{2-4}OH$ или $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкил).

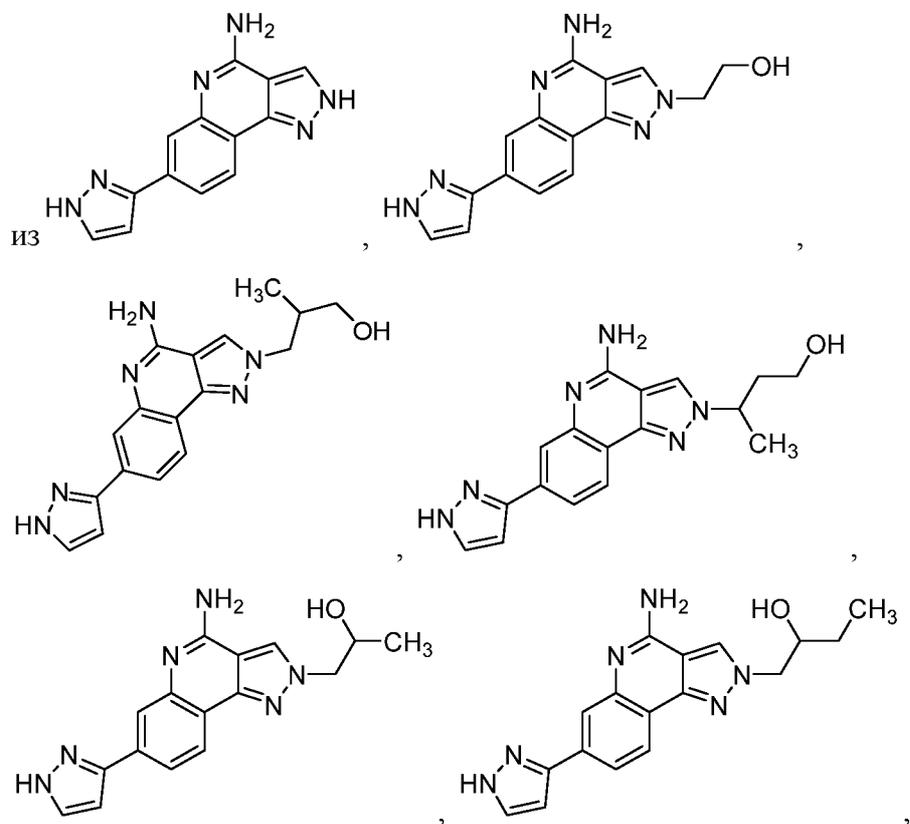
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из приведенных в качестве примера соединений, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

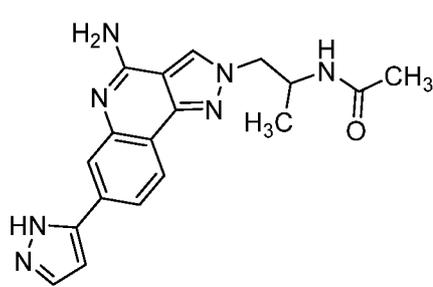
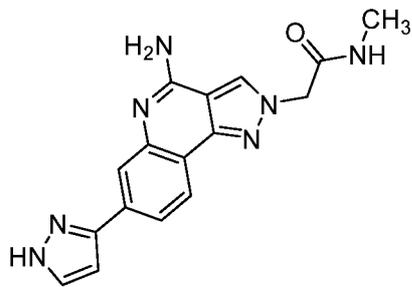
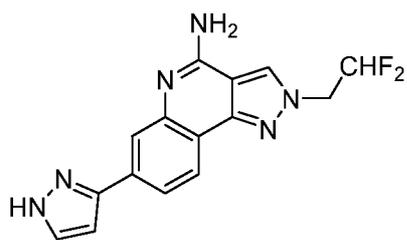
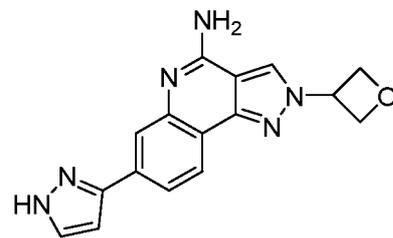
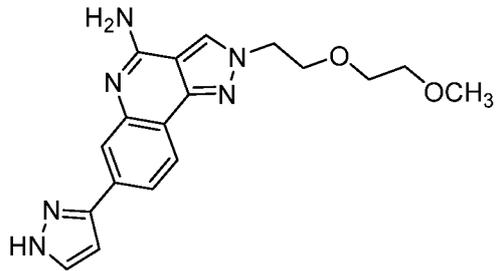
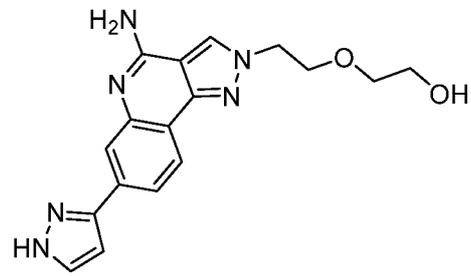
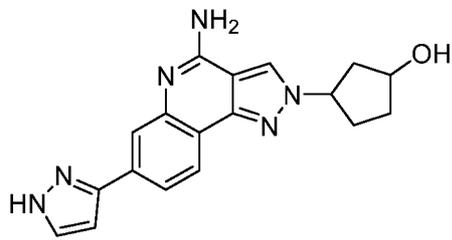
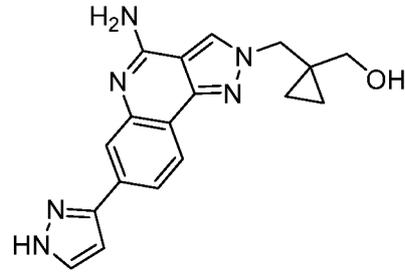
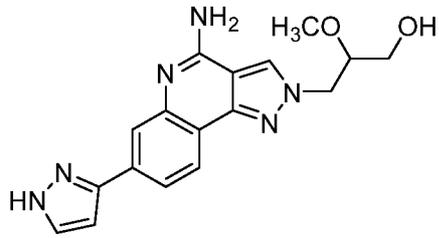
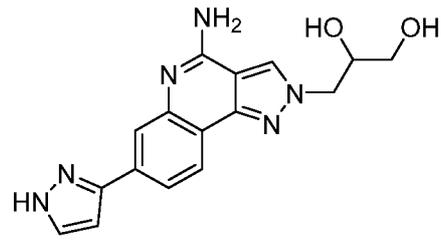
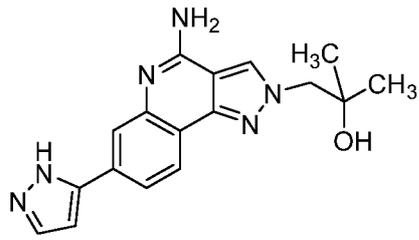
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из соединений по примерам 1-151, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

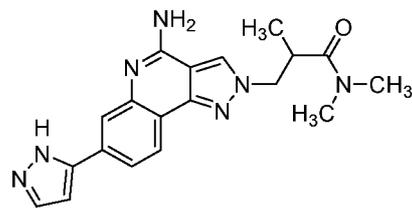
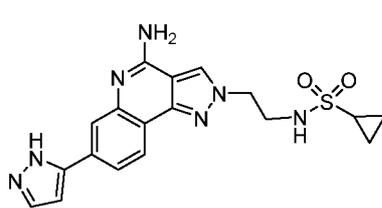
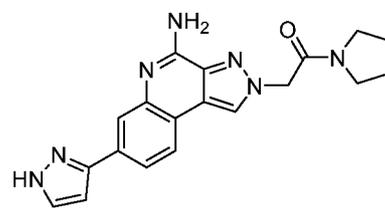
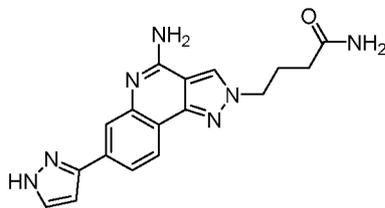
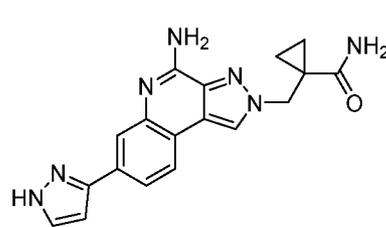
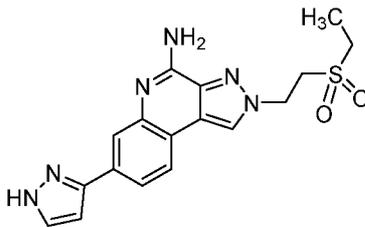
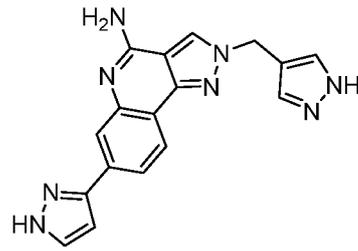
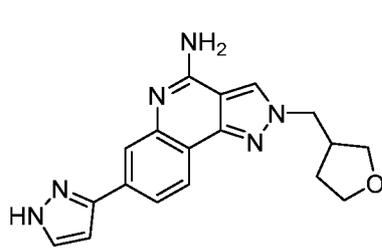
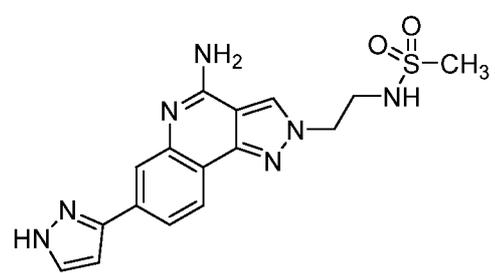
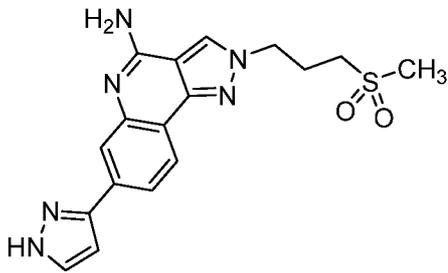
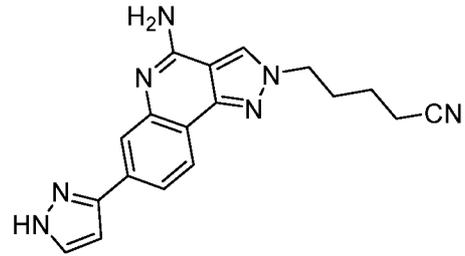
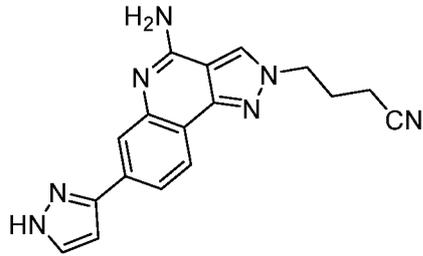
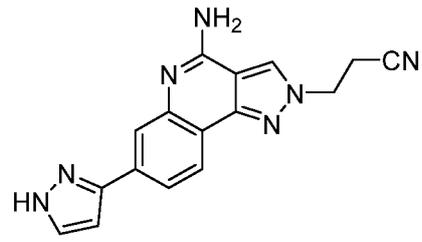
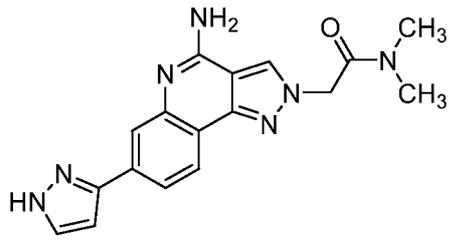
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из соединений по примерам 1-285, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

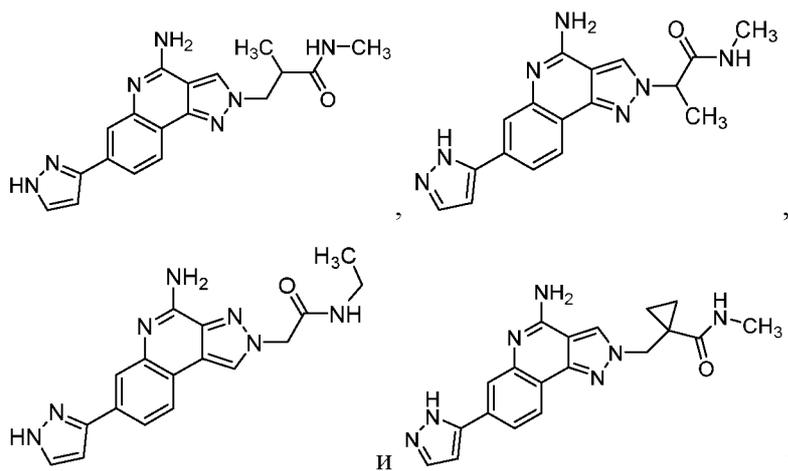
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из соединений по примерам 1-624, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное



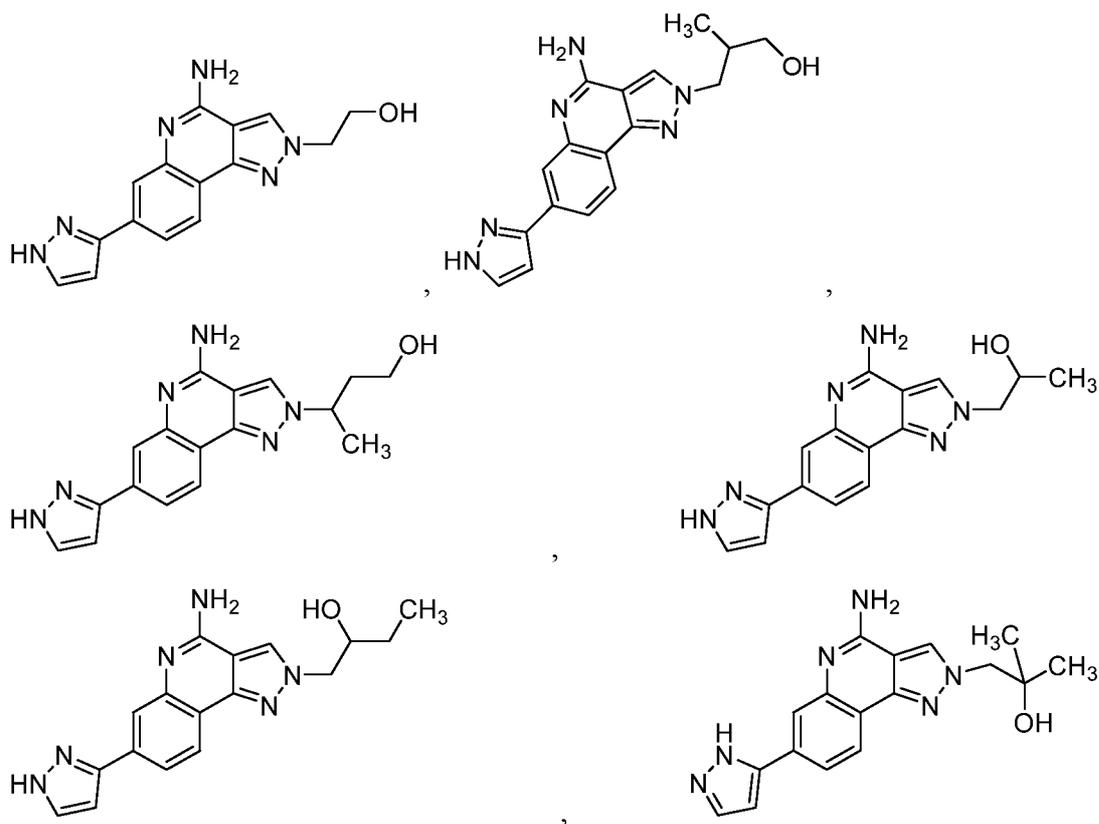


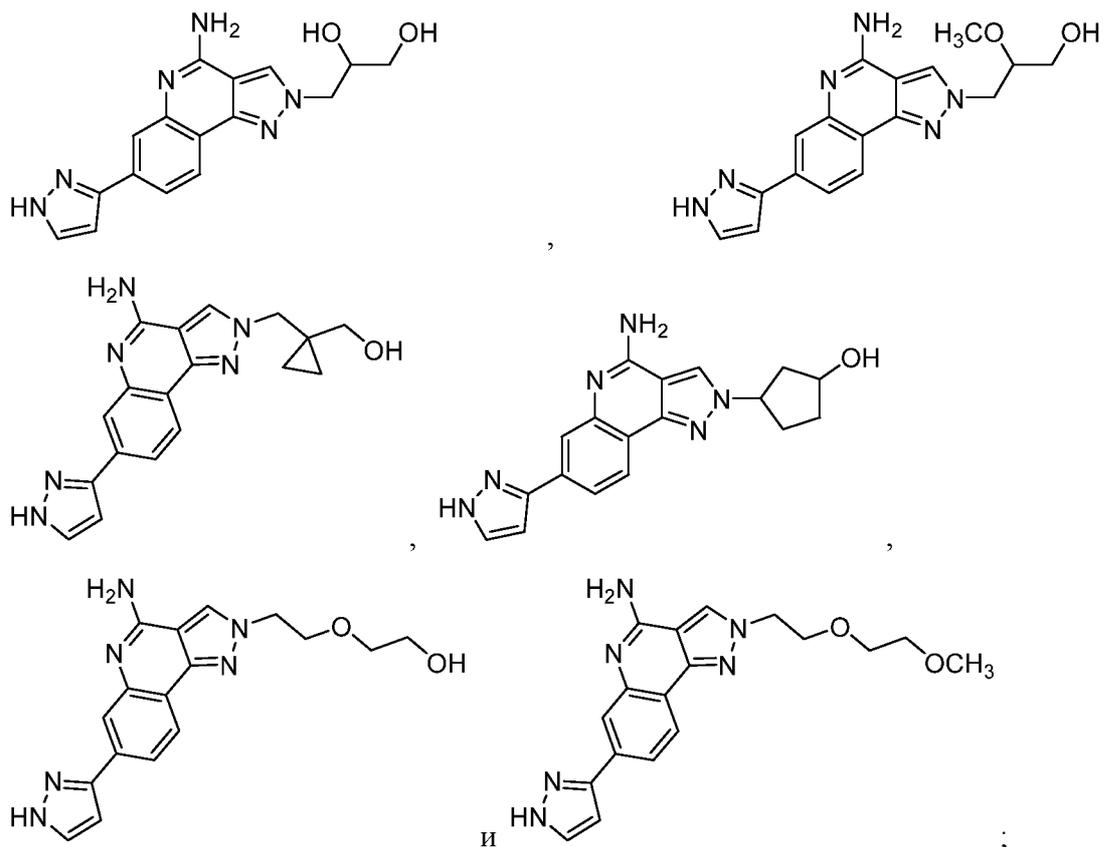




или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

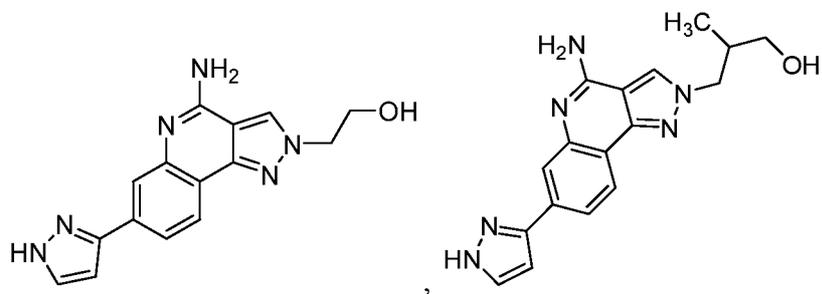
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из

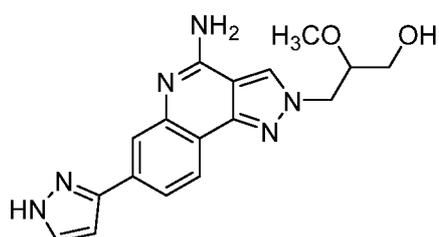
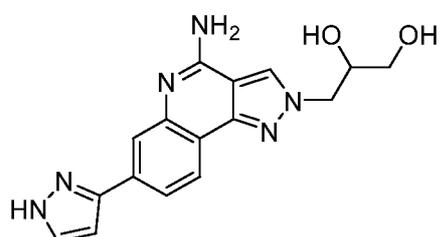
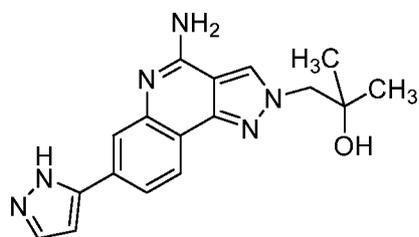
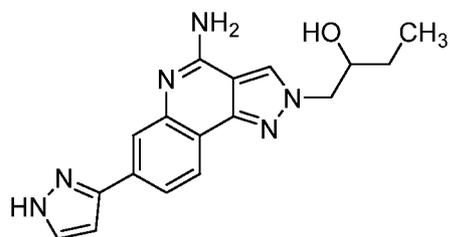
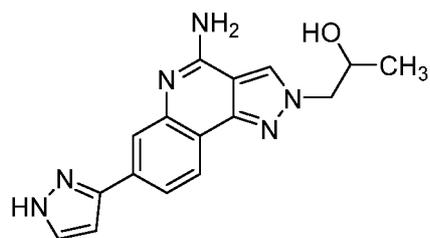
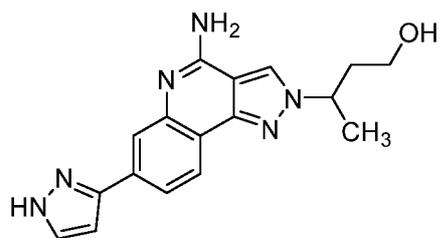




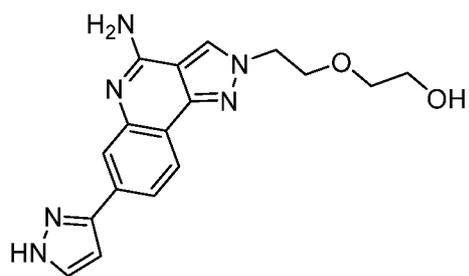
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



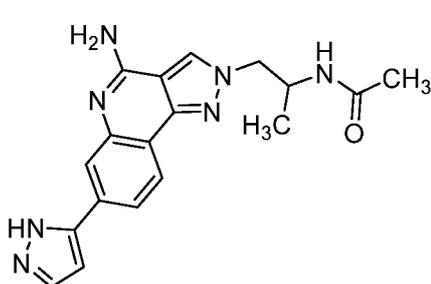
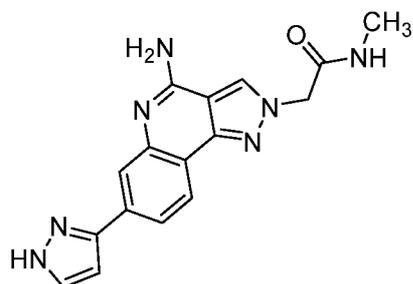


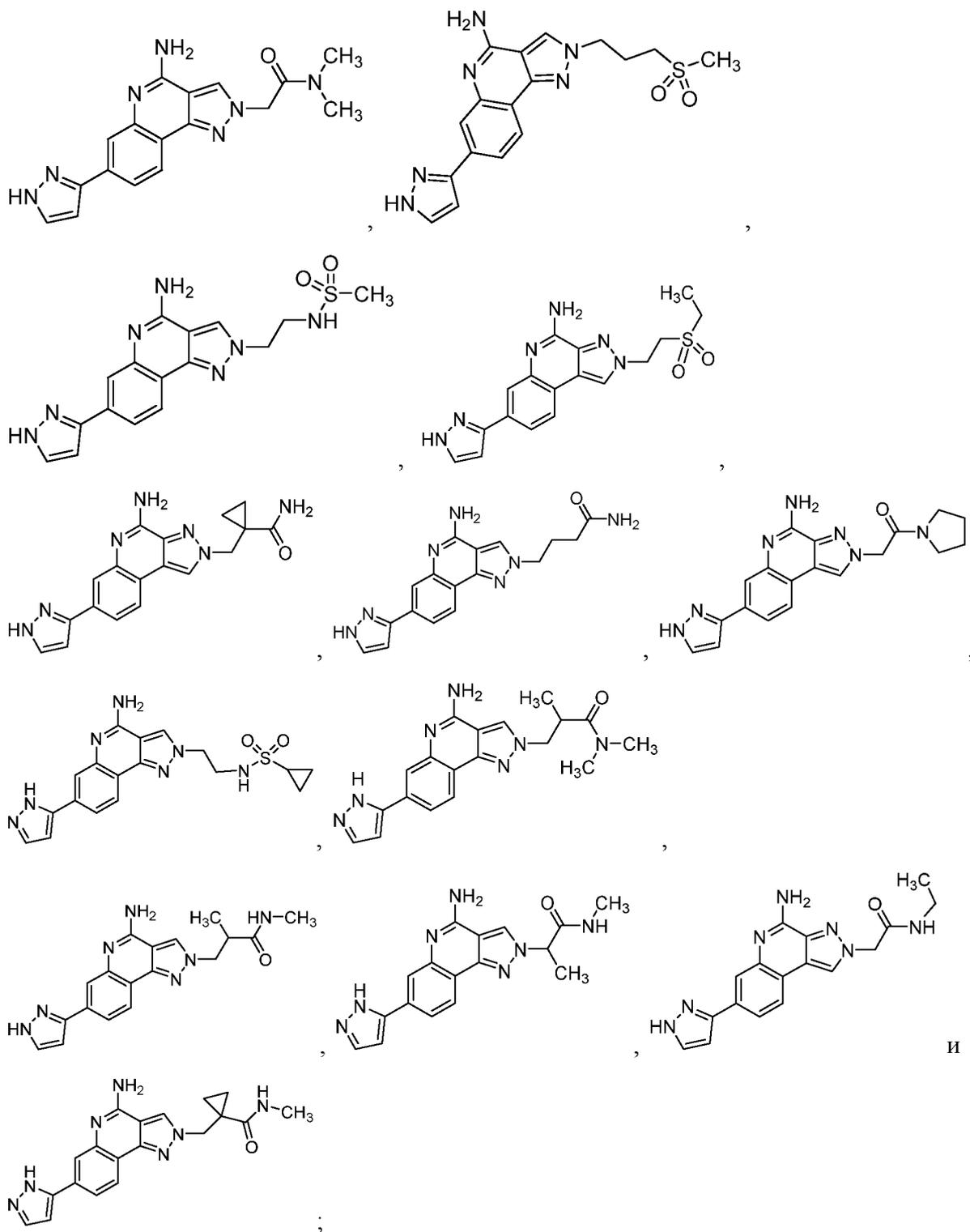
и



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

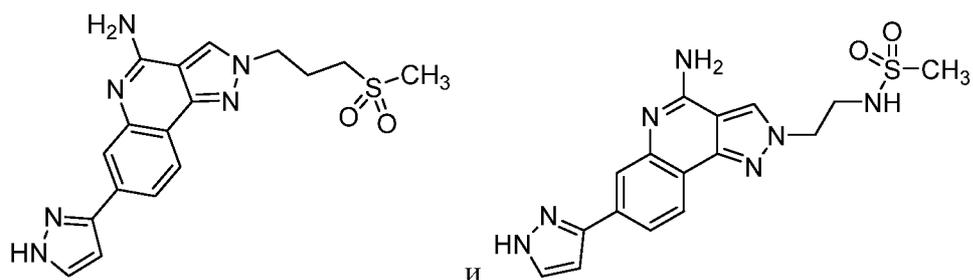
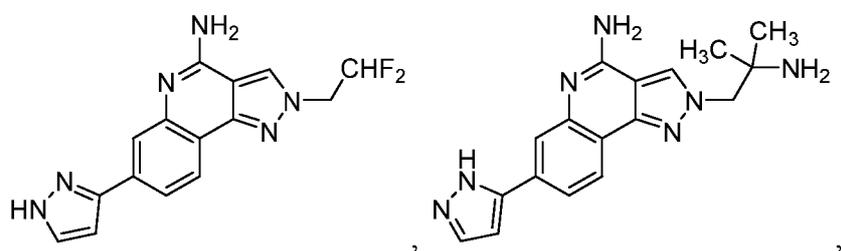
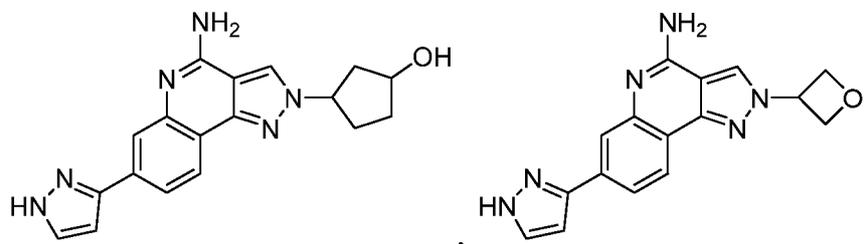
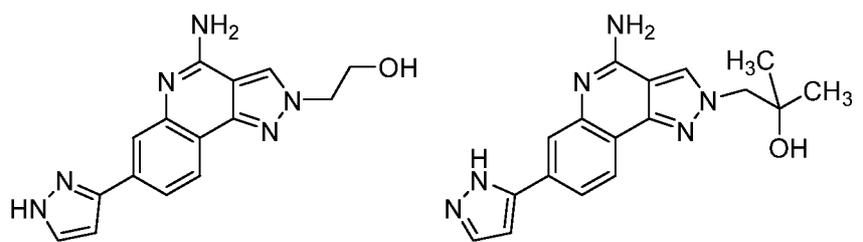
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из





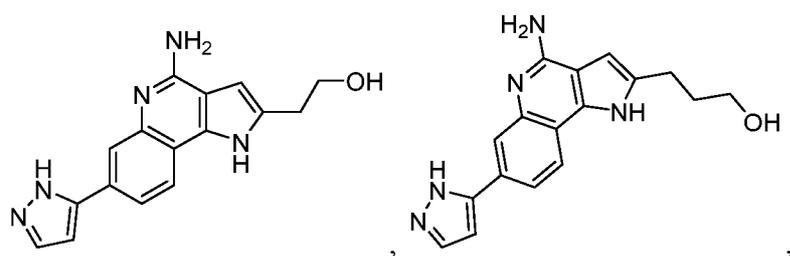
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

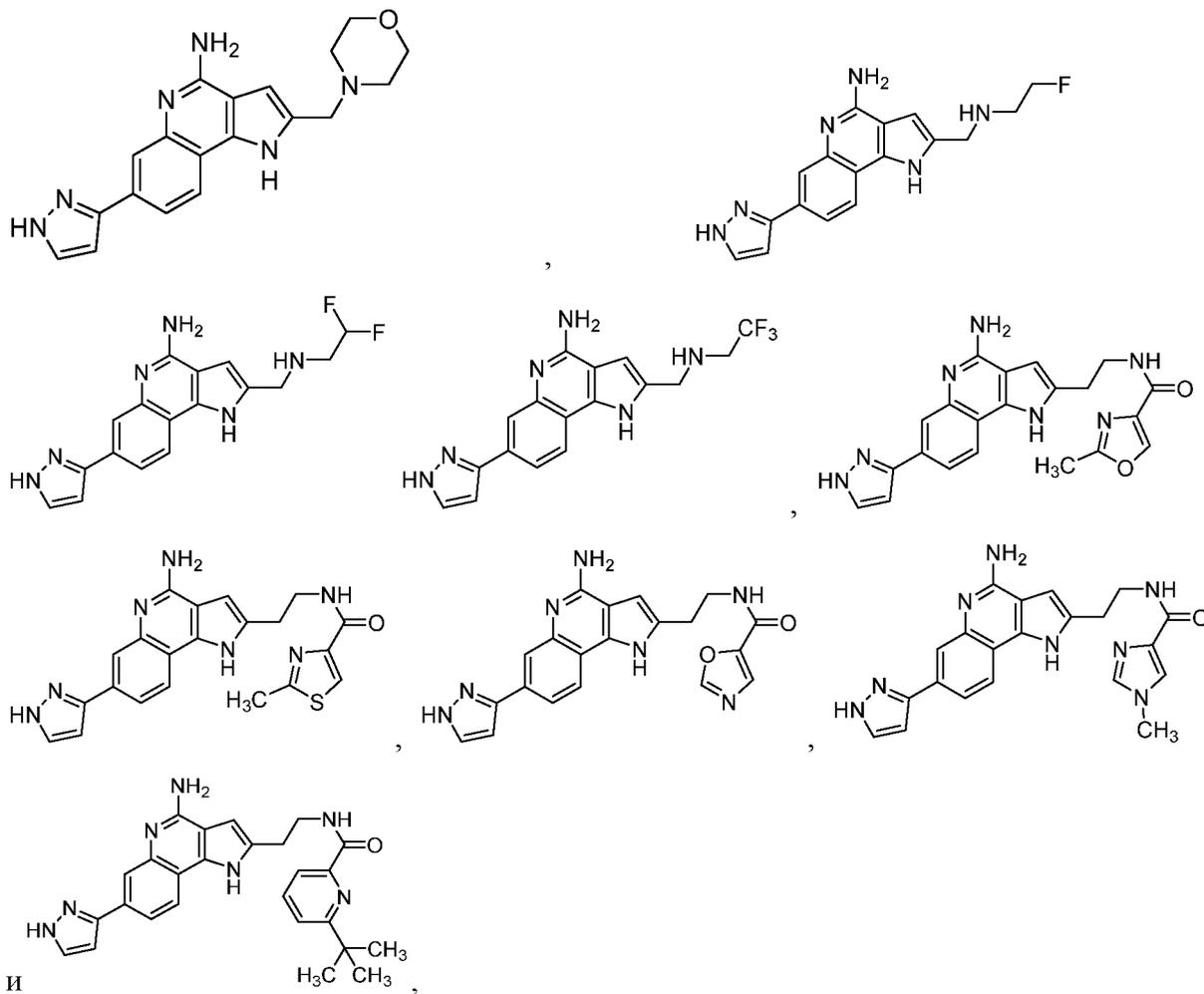
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

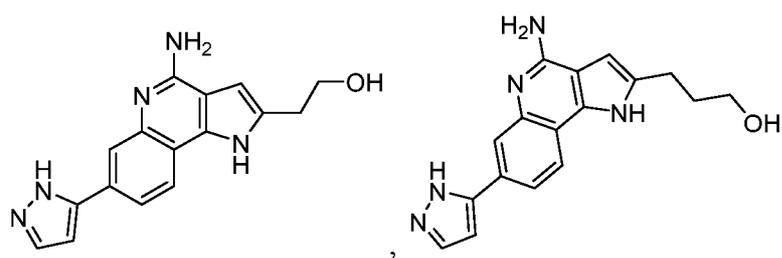
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из

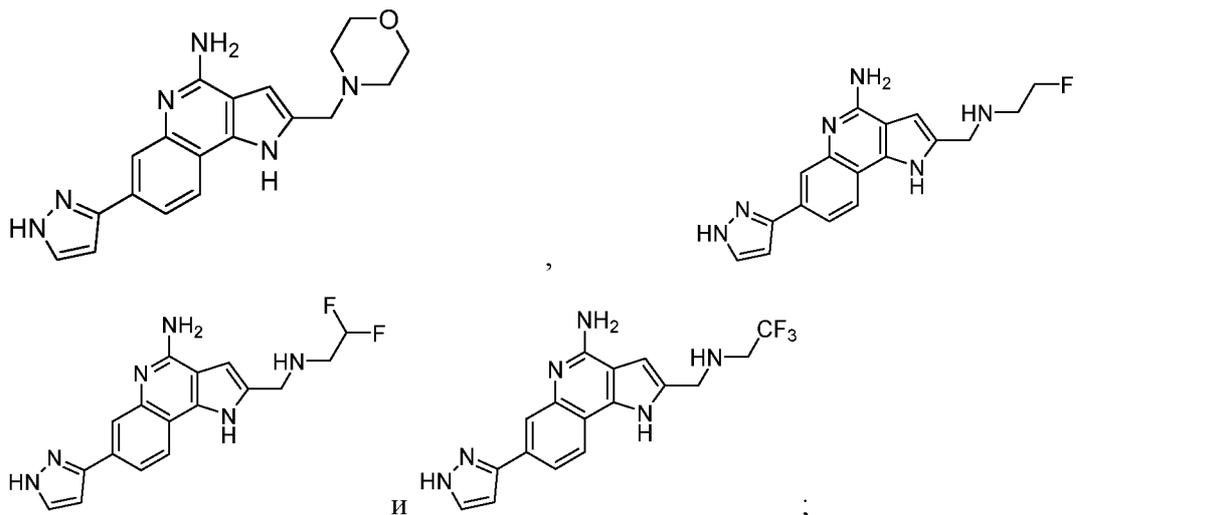




или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

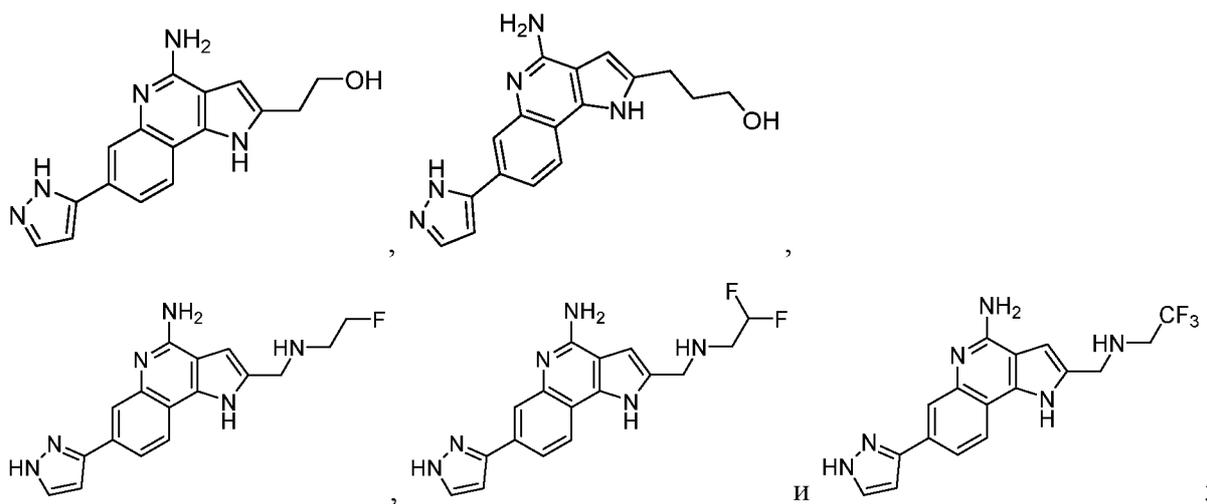
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из





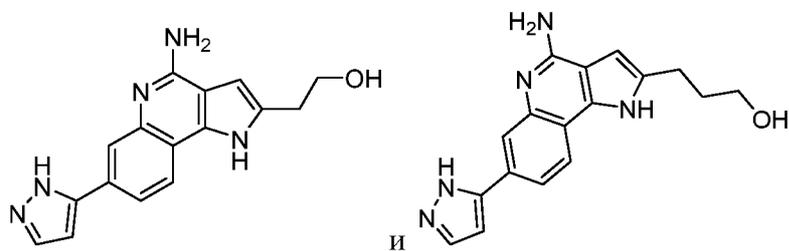
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



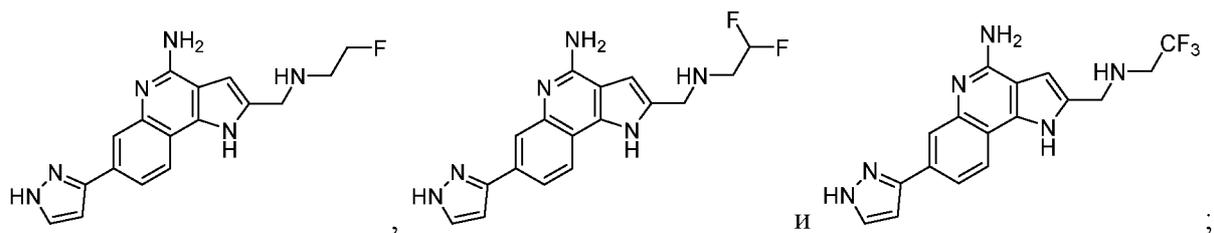
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



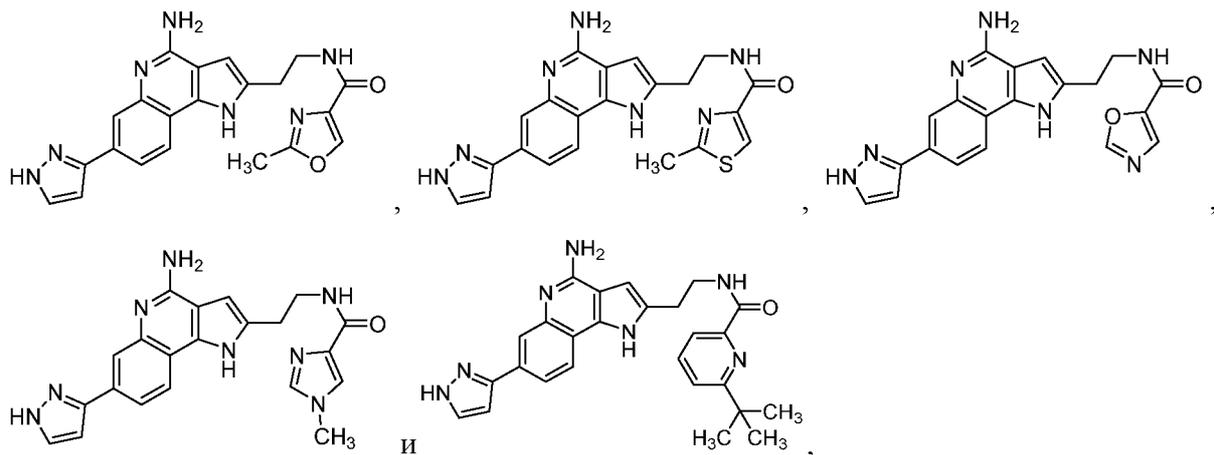
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

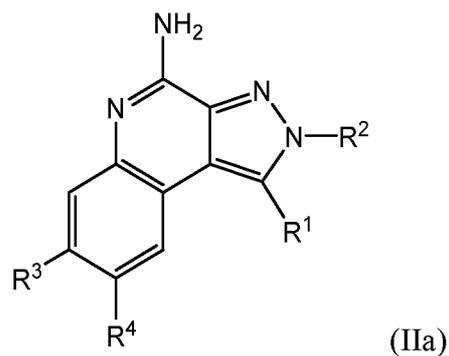
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, выбранное из



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

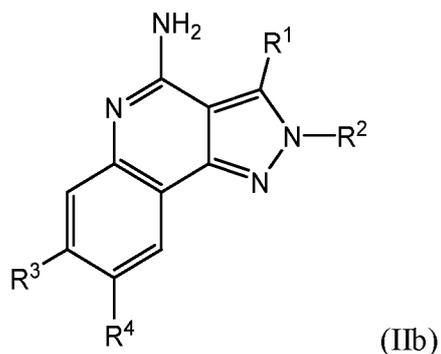
В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из любого поднабора соединений, или одного соединения из приведенных в качестве примера соединений в рамках любого из вышеуказанных аспектов.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa):



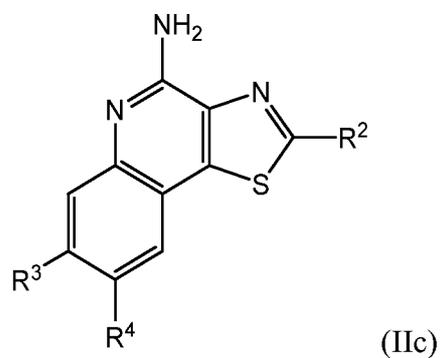
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIb):



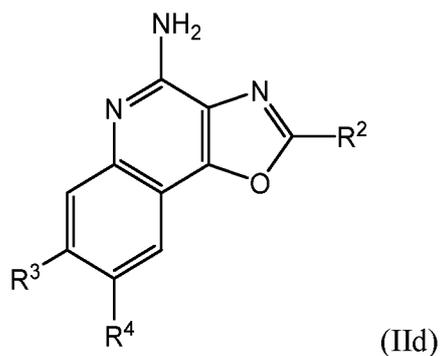
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIc):



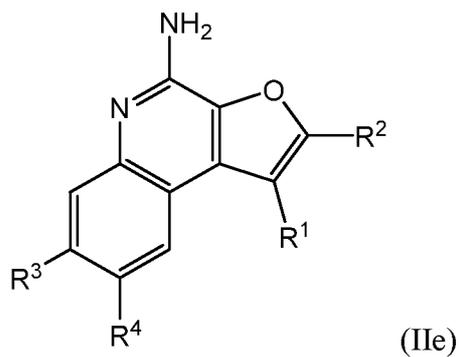
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IId):



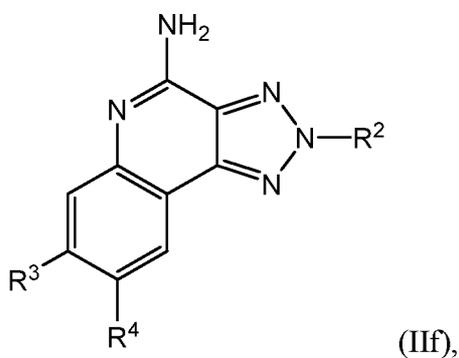
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIe):



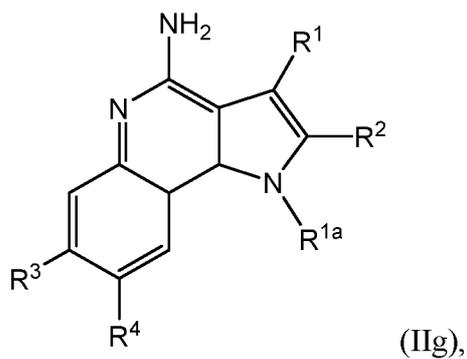
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIf):



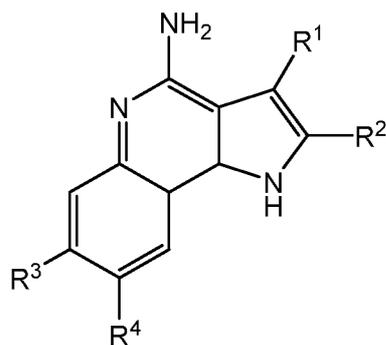
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIg):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

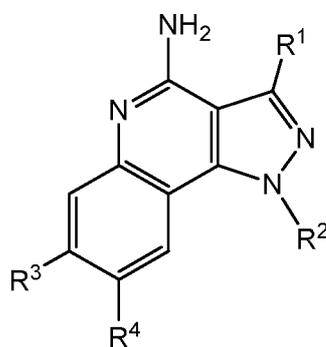
В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIg-1):



(Ilg-1),

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

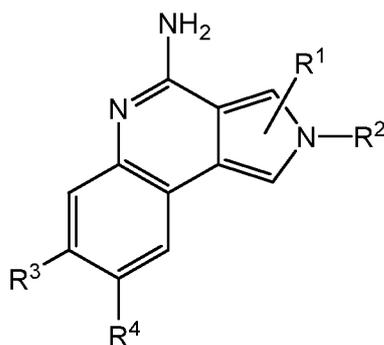
В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (Ihh):



(Ihh),

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (Iii):



(Iii),

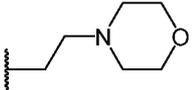
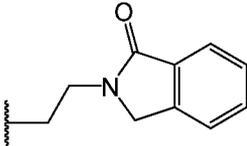
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или $X-R^5$, где X представляет собой неразветвленный C_{1-6} -алкилен, и R^5 представляет собой H, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ или $-C(O)NR^bR^k$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H или галогено. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H или $X-R^5$, где X представляет собой неразветвленный C_{1-6} -

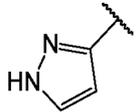
алкилен, и R^5 представляет собой H, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ или $-C(O)NR^bR^k$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_{1-3} -алкилен)-арил, при этом арил замещен 0-3 R^d ; или (C_{1-3} -алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^d . В других вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_{1-3} -алкилен)-арил, при этом арил замещен 0-3 R^d . В других вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_{1-3} -алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^d . В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H, галогено или C_{1-4} -алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой H, F или C_{1-4} -алкил.

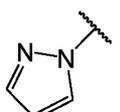
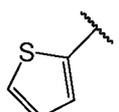
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, $-Y-R^6$ или $-C(O)-Y-R^6$; где: Y независимо представляет собой C_{1-8} -алкилен, замещенный от 0 до 4 R^e ; и R^6 при каждом появлении независимо представляет собой: H, OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d . В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-Y-R^6$ или $-C(O)-Y-R^6$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-Y-R^6$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, где: каждый из n и p независимо равен 0 или 1; каждый из Y^1 и Y^3 , независимо, представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 2 R^e ; Y^2 независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкилен, замещенный от 0 до 4 R^g , или гетероциклоалкилен, содержащий 3-8 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$ и O, и при этом гетероциклоалкилен замещен от 0 до 4 R^g , и R^7 представляет собой H, OH, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероарил замещен от 0 до 4 R^g . В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-Z^1-Z^2-Z^3-R^8$, где: Z^1 представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 6 F; Z^2 представляет собой $-N(R^f)-$, $-O-$ или $-S-$; Z^3 представляет собой C_{2-5} -алкилен, замещенный 0-6 F; и R^8 представляет собой OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$; $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d .

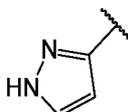
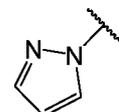
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ или $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ или $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_{2-3}-R^6$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой

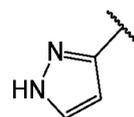
$-(CH_2)_2-NHC(O)R^a$,  или . В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_2-NHC(O)R^a$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-(C_{0-3}\text{-алкилен})$ - $(5\text{-членный гетероарил})$, при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$, O и S, и замещен 0-3 R^g . В других вариантах осуществления R^3 представляет собой $-(C_{0-2}\text{-алкилен})$ - $(5\text{-членный гетероарил})$, при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 2 R^g . В других вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 3-4 кольцевых атома углерода, и 1-2 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны

из: N, NH, O и S. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой ,

 или . В других вариантах осуществления R^3 представляет собой

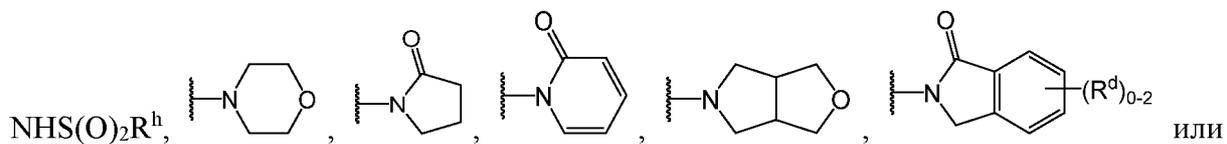
 или . В других вариантах осуществления R^3 представляет собой



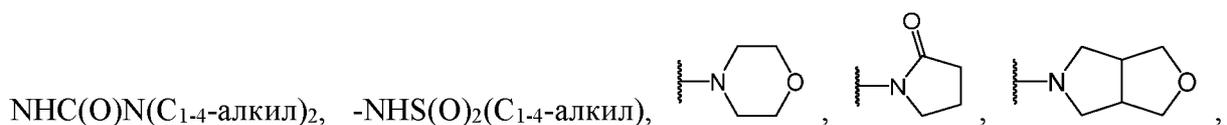
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, галогено или C_{1-4} -алкил. В других вариантах осуществления R^4 представляет собой H, F или C_{1-4} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой OH, OR^a , $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ или гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до

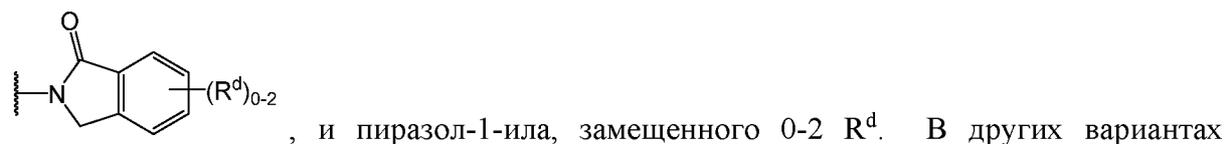
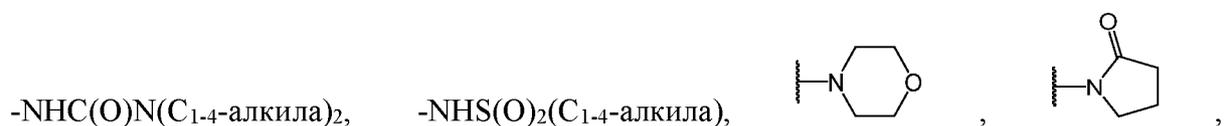
4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d. В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой OH, OR^a, NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -C(O)NHR^k, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NR^jR^k, -



гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d. В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой OH, OR^a, NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -C(O)NH(C₁₋₄-алкил), -C(O)NHPh, -NHC(O)O(C₁₋₆-алкил), -



от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбран из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d. В других вариантах осуществления R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, N(C₁₋₄-алкила)₂, -NR^bC(O)R^a, -C(O)NHPh, -NHC(O)O(C₁₋₆-алкила),



осуществления R⁶ представляет собой OH, OR^a, -NR^bR^c или -C(O)NR^bR^k. В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой -NR^bR^c или -C(O)NR^bR^k.

Квалифицированный специалист поймет, что некоторые описанные в настоящем документе химические структуры могут быть представлены на бумаге с помощью одной или нескольких других резонансных форм; или могут существовать в одной или нескольких других таутомерных формах, даже если кинетически специалист признает, что такие таутомерные формы представляют только очень небольшую часть образца такого соединения(й). Такие соединения явно рассматриваются в объеме данного изобретения, хотя такие резонансные формы или таутомеры не представлены в явной форме в настоящем документе.

Другие аспекты и варианты осуществления изобретения

В одном аспекте представлены способы модулирования (например, агонизирования, частичного агонизирования, антагонизирования) активности NLRP3, которые включают приведение в контакт NLRP3 с химическим соединением, описанным в настоящем документе (например, соединением, описанным в целом или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащими их композициями). В предпочтительных вариантах осуществления способы модулирования активности NLRP3 являются агонизирующими и частично агонизирующими. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности NLRP3 являются агонизирующими. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности NLRP3 являются частично агонизирующими. Способы включают способы *in vitro*, например, приведение в контакт образца, который включает одну или несколько клеток, содержащих NLRP3 (например, клетки THP-1), с химическим соединением. Способы также могут включать способы *in vivo*; например, введение химического соединения субъекту (например, человеку), имеющему заболевание, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит врожденной иммунной активности, который способствует возникновению патологии и/или симптомов, и/или прогрессированию заболевания (например, рак; например, рефрактерный рак).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению являются полезными для лечения состояния, заболевания или нарушения, в котором снижение активности NLRP3 (например, состояния, заболевания или нарушения, связанного с подавленной или нарушенной передачей сигналов NLRP3) способствует возникновению патологии и/или симптомов, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека).

Рак считается рефрактерным, если он не отвечает на лечение рака (или является резистентным к лечению рака). Рефрактерный рак также известен как резистентный рак.

В другом аспекте представлены способы лечения рака, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в целом или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций). В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой рефрактерный рак.

В дополнительном аспекте представлены способы лечения заболевания, в которых усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит врожденной иммунной активности, который способствует возникновению патологии и/или симптомов, и/или прогрессированию заболевания, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в целом или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

В другом аспекте представлены способы лечения, которые включают введение субъекту, имеющему заболевание, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит активности врожденной иммунной системы, который способствует возникновению патологии и/или симптомов, и/или прогрессированию заболевания, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в настоящем документе в целом или конкретно, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций).

В следующем аспекте представлены способы лечения, которые включают введение субъекту химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в целом или конкретно в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их композиций), при этом химическое соединение вводят в количестве, которое является эффективным для лечения заболевания, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит активности врожденной иммунной системы, который способствует возникновению патологии и/или симптомов, и/или прогрессированию заболевания, тем самым осуществляя лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать один или несколько из следующих признаков.

Химическое соединение можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными способами лечения рака (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией, токсинотерапией, иммунотерапией, криотерапией или генной терапией, или их комбинацией; например, способами лечения рака, которые включают введение одного или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести или более) дополнительных противораковых агентов. Неограничивающие примеры дополнительных противораковых агентов (химиотерапевтических агентов)

выбирают из алкилирующего агента (например, цисплатин, карбоплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин); антиметаболита (например, азатиоприн и/или меркаптопурин); терпеноида (например, алкалоид барвинка и/или таксан; например, винкристин, винбластин, винорелбин и/или виндезин, таксол, паклитаксел и/или доцетаксел); топоизомеразы (например, топоизомераза типа I и/или топоизомераза типа 2; например, камптотецины, такие как иринотекан и/или топотекан; амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид); цитотоксического антибиотика (например, актиномицин, антрациклины, доксорубицин, даунорубицин, валрубицин, идарубицин, эпирубицин, блеомицин, пликамицин и/или митомицин); гормона (например, агонист лютенизирующий гормон релизинг гормона; например, лейпролидин, гозерелин, трипторелин, гистрелин, бикалутамид, флутамид и/или нилутамид); антитела (например, абциксимаб, адалимумаб, алемтузумаб, атлизумаб, базиликсимаб, белимумаб, бевацизумаб, бретуксимаб ведотин, канакинумаб, цетуксимаб, цертолизумаба пегол, даклизумаб, деносумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, голимумаб, ибритумомаб тиуксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, муромонаб-CD3, натализумаб, офатумумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, тозитумомаб и/или трастузумаб); антиангиогенного агента; цитокина; тромботического агента; агента, ингибирующего рост; противоглистного средства; и ингибитора иммунных контрольных точек, который нацелен на рецептор иммунных контрольных точек, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM3 или HAVCR2), галектина 9 - TIM3, фосфатидилсерина - TIM3, белка гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), лиганда МНС класса II - LAG3, лиганда 4-1BB - 4-1BB, лиганда OX40 - OX40, GITR, лиганда GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25 - TL1A, CD40L, лиганд CD40 - CD40, HVEM - LIGHT - LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM - BTLA - CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, лиганда ICOS - ICOS, B7 - H3, B7 - H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2 - TMIGD2, бутирофилинов, включая BTNL2, семейства Siglec, членов семейства TIGIT и PVR, KIR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86-CD28, CD86-CTLA, CD80-CD28, фосфатидилсерина, TIM3, фосфатидилсерина - TIM3, SIRPA - CD47, VEGF30, нейрофилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4 или PD1, или PD-L1) и других иммуномодулирующих агентов, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-

2,3-диоксигеназы (IDO), IL-10, трансформирующего фактора роста- β (TGF β), CD39, CD73, аденозина – CD39 – CD73 и CXCR4 – CXCL12.

Субъект может иметь рак; например, субъект подвергался и/или подвергается, и/или будет подвергаться одной или нескольким видов лечения рака.

Неограничивающие примеры рака включают острый миелоидный лейкоз, аденокортикальную карциному, саркому Капоши, лимфому, рак анального канала, рак аппендикса, тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, опухоль сердца, рак шейки матки, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, рак желчных протоков, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстеziонейробластому, саркому Юинга, рак глаза, рак маточной трубы, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминогенную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, гипофарингеальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, хронический миелогенный лейкоз, рак губы и полости рта, рак легких, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, рак ротоглотки, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, рак полового члена, фарингеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак слюнной железы, рак кожи, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В других вариантах осуществления у млекопитающего был выявлен рак или инфекционное заболевание. Типичные инфекционные заболевания включают, без ограничения, инфекцию, вызываемую бактерией *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекции *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*, балантидиоз, инфекцию *Baylisascaris*, инфекцию вируса ВК, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язвы Бурули, калицивирусную инфекцию, камптобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь

Чагаса, шанкроид, ветряную оспу, чикунгунья, хламидиоз, инфекцию *Chlamydophila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, простуду, болезнь Крейтцфельда-Якоба, крымско-конголезскую геморрагическую лихорадку, критококкоз, криптоспориоз, кожный синдром «блуждающей личинки», циклоспориаз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку Денге, инфекцию *Desmodesmus*, деинтамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекционную эритему, внезапную экзантему, фасциолопсидоз, фасциолез, фатальную семейную бессоницу, филяриоз, отравление пищи *Clostridium myonecrosis*, инфекцию своодноживущими амебами, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, гардиоз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему, инфекции стрептококка группы А, инфекции стрептококка группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, синдром «рука-нога-рот», хантавирусный легочный синдром, болезнь, вызванную вирусом Heartland, инфекцию *Helicobacter pylori*, гемолитический уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, метапневмовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, вирус папилломы человека, инфекцию вируса парагриппа человека, гименолепидоз, инфекционный моноклеоз Эпштейна-Барра, грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, лаосскую лихорадку, легионеллез, понтиакскую лихорадку, лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриатоз, лимфоцитарный хориоменингит, малярию, геморрагическую лихорадку Марбург, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококковую инфекцию, метагонимоз, микроспориоз, контагиозный моллюск, оспу обезьян, эпидемический паротит, мышинный сыпной тиф, микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, конъюнктивит новорожденных, вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, нокардиоз, онхоцеркоз, параккокцидиоидомикоз, парагонимоз, пастереллез, педикулез волосистой части головы, нательный педикулез, лобковый педикулез, воспалительные заболевания органов малого таза, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую

мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, Ку-лихорадку, бешенство, лихорадку крысиных укусов, инфекцию респираторно-синцитиального вируса, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, осповидный риккетсиоз, лихорадку долины Рифт, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, тяжелый острый респираторный синдром, чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез, опоясывающий лишай, оспу, споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, трихофитию области бороды и усов, трихофитию кожи головы, трихофитию тела, трихофитию паховой и подмышечной области, трихофитию ладоней и кистей рук, черный лишай, трихофитию стопы, дерматофитный онихомикоз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихиноз, трихомоноз, трихиуриаз, туберкулез, туляремию, инфекция *Ureaplasma urealyticum*, венесуэльский энцефалит лошадей, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, йерсениоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Химическое соединение можно вводить внутриопухолево.

Химическое соединение можно вводить системно (включая, но без ограничения, перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно).

Способы могут дополнительно включать идентификацию субъекта.

Другие варианты осуществления включают те, которые описаны в разделе «Подробное описание изобретения» и/или формуле изобретения.

Определения

Чтобы облегчить понимание изложенного в настоящем документе изобретения, ниже определен ряд дополнительных терминов. В целом, номенклатура, используемая в настоящем документе и описанные лабораторные методики в области органической химии, медицинской химии и фармакологии хорошо известны и широко используются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится это изобретение.

Если специально не указано в настоящем документе, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число. Например, «а» и «an» могут относиться к одному или же одному или нескольким.

Если не указано иное, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями, как предполагается, имеет достаточно атомов водорода для насыщения валентностей.

В целях ясности и в соответствии со стандартными правилами в данной области, символ  используется в формулах и таблицах, чтобы показать связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к центру/ядру структуры.

В дополнение, для ясности, когда заместитель имеет тире (-) не между двумя буквами или символами; это используется, чтобы указать точку присоединения для заместителя. Например, $-\text{OCH}_3$ прикреплен через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин «NLRP3» предназначен для включения, без ограничения, нуклеиновых кислот, полинуклеотидов, олигонуклеотидов, смысловых и антисмысловых полинуклеотидных цепей, комплементарных последовательностей, пептидов, полипептидов, белков, гомологичных и/или ортологичных молекул NLRP3, изоформ, предшественников, мутантов, вариантов, производных, вариантов сплайсинга, аллелей, различных видов и их активных фрагментов.

«Агонист» NLRP3 включает соединения, которые на белковом уровне напрямую связывают или модифицируют NLRP3 таким образом, что активность NLRP3 увеличивается, например, путем активации, стабилизации, изменения распределения или иным образом.

Некоторые описанные в настоящем документе соединения, которые агонизируют NLRP3 в меньшей степени, чем полный агонист NLRP3, могут функционировать в анализах в качестве антагонистов, а также в качестве агонистов. Эти соединения антагонизируют активацию NLRP3 полным агонистом NLRP3, поскольку они предотвращают полный эффект взаимодействия с NLRP3. Однако соединения также сами по себе активируют некоторую активность NLRP3, обычно меньшую, чем соответствующее количество полного агониста NLRP3. Такие соединения могут называться как «частичные агонисты NLRP3».

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются агонистами (например, полными агонистами) NLRP3. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются частичными агонистами NLRP3.

Как правило, рецептор существует в активной (R_a) и неактивной (R_i) конформации. Некоторые соединения, которые влияют на рецептор, могут изменять

соотношение R_a к R_i (R_a/R_i). Например, полный агонист увеличивает соотношение R_a/R_i и может вызвать «максимальный» эффект насыщения. Частичный агонист, когда он связан с рецептором, дает более низкий ответ, чем ответ, вызываемый полным агонистом (например, эндогенным агонистом). Таким образом, R_a/R_i для частичного агониста меньше, чем для полного агониста. Однако эффективность частичного агониста может быть больше или меньше, чем таковая полного агониста.

Используемый в настоящем документе термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

«API» относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого химического соединения (например, соединения, проявляющего активность в качестве митохондриального разобщающего агента, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата, и/или сокристалла; например, соединения, такого как никлозамид, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата, и/или сокристалла; например, соединения, такого как аналог никлозамида, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата, и/или сокристалла), которое будет ослаблять до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с использованием любого подходящего метода, такого как исследование увеличения дозы.

Термин «вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для использования в контакте с тканью или органом человека и животных.

без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности, или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См., *напр.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012); *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009).

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения в организме, которому его вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем реакции соединения, описанного в настоящем документе, с кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, имеющего кислотную группу, описанную в настоящем документе, с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, такая как дициклогексилламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п., или другими способами, определенными ранее. Фармакологически приемлемая соль конкретно не ограничивается, поскольку ее можно использовать в лекарственных средствах. Примеры соли, которую описанные в настоящем документе соединения образуют с основанием, включают следующее: их соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут представлять собой кислотно-аддитивные соли, которые конкретно представлены в качестве примера кислотно-аддитивными солями, образованными со следующим: минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная

кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислыми аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами (в совокупности называемыми в настоящем документе «вспомогательными веществами»), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но без ограничения: ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

Термин «субъект» относится к животному, включая, но без ограничения, приматов (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются здесь взаимозаменяемо по отношению, например, к млекопитающему, такому как человек.

Термины «лечить», «лечение» и «терапия» в контексте лечения заболевания или нарушения означают ослабление или устранение нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или состояния, или одного или нескольких их симптомов. «Лечение рака» относится к одному или нескольким из следующих эффектов: (1) ингибирование, до некоторой степени, роста опухоли, в том числе (i) замедление и (ii) полное купирование роста; (2) уменьшение количества опухолевых клеток; (3) поддержание размера опухоли; (4) уменьшение размера опухоли; (5) ингибирование, в том числе (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полное прекращение инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (6) ингибирование, включая (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полное прекращение метастазирования; (7) усиление противоопухолевой иммунной реакции, которая может приводить к (i) поддержанию размера опухоли, (ii) уменьшению размера опухоли, (iii) замедлению роста опухоли, (iv) уменьшению, замедлению или предотвращению

инвазии, и/или (8) облегчению, до некоторой степени, тяжести или количества одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением.

Термин «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин «алкил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ указывает, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, трет-бутил, н-гексил.

Термин «алкилен» относится к разветвленному или неразветвленному двухвалентному алкилу (например, -CH₂-).

Термин «галогеналкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на независимо выбранный галогено.

Термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу (например, -OCH₃).

Термин «галогеналкокси» относится к -О-галогеналкильной группе, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, «C₁₋₆-галогеналкокси» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкокси группы. Примеры галогеналкокси включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2 трифторэтокси и пентафторэтокси.

Термин «алкенил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Алкенильный фрагмент содержит указанное количество атомов углерода. Например, C₂₋₆ указывает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин «алкинил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Алкинильный фрагмент содержит указанное количество атомов углерода. Например, C₂₋₆ указывает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин «ароматический» обычно относится к кольцу, которое включает циклический массив резонансно-стабилизированных $4n + 2$ пи-электронов, где n является целым числом (например, 1 или 2). Ароматические фрагменты включают арильные и гетероарильные группы. Термин «неароматический» описывает любой фрагмент, который не попадает под определение «ароматический».

Термин «арил» относится к 6-углеродной моноциклической, 10-углеродной бициклической или 14-углеродной трициклической ароматической кольцевой системе, в которой 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и в котором по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим, например, тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают фенил, нафтил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» включает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие 3-10 атомов углерода, предпочтительно 3-8 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода, при этом циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Используемый в настоящем документе термин «циклоалкилен» относится к двухвалентному циклоалкилу.

Термин «гетероарил» относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-3 гетероатома в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S в случае моноциклической, бициклической или трициклической, соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и где по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим (но не обязательно должно быть кольцо, которое содержит гетероатом, например, тетрагидроизохинолинил. Примеры гетероарильных групп также включают пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и т.п.

Термин «гетероциклил» относится к неароматической 5-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической или мостиковой или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-3 гетероатома в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической, спиро или мостиковой, или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, при этом указанные гетероатомы

выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S в случае моноциклической, бициклической или трициклической, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т.п. Термин «гетероциклоалкилен» относится к двухвалентному гетероциклилу.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по настоящим вариантам осуществления, включают все изотопные формы таких атомов. В контексте настоящего описания изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления изобретения представлено на сопровождающих чертежах и в описании ниже. Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

В этом изобретении представлены химические соединения (например, соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинация соединения с лекарственным средством), которые модулируют (например, агонизируют или частично агонизируют) NLRP3, которые являются полезными, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит активности врожденной иммунной системы (например, состояния, заболевания или нарушения, связанного с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека). Кроме того, в данном изобретении представлены композиции, а также другие способы их применения и изготовления.

Фармацевтические композиции и введение

В некоторых вариантах осуществления химическое соединение (например, соединение, которое модулирует (например, агонизирует или частично агонизирует) NLRP3, или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинацию с лекарственным средством) вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает химическое соединение и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или

несколько дополнительных терапевтических агентов, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по настоящему изобретению или его соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но без ограничения, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Твины, полоксамеры или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, трис, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, двухзамещенный фосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воск разного вида, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилена, и ланолин. Для улучшения доставки описанных в настоящем документе соединений могут быть также использованы циклодекстрины, такие как α - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные. Могут быть изготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, описанное в настоящем документе, в диапазоне

0,005-100%, при этом баланс состоит из нетоксичного вспомогательного вещества. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001%-100% химического соединения, обеспеченного в настоящем документе, в одном варианте осуществления 0,1-95%, в другом варианте осуществления 75-85%, в дополнительном варианте осуществления 20-80%. Фактические способы изготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Способы введения и компоненты композиции

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтическую композицию можно вводить нуждающемуся в этом субъекту любым приемлемым способом введения. Приемлемые способы введения включают, но без ограничения, буккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинусиальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, внутрицистернальный, внутрикоронарный, внутридермальный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесневой, внутриподвздошный, внутрилимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, внутриовариальный, интраперитонеальный, интрапростатический, внутрилегочный, интрасинальный, интраспинальный, внутрисиновиальный, внутритестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляционный), подкожный, сублингвальный, подслизистый, местный, трансдермальный, трансмукозальный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В некоторых вариантах осуществления предпочтительным способом введения является парентеральный (например, внутриопухолевый). В некоторых вариантах осуществления предпочтительным способом введения является системный.

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например, составлены для инъекции посредством внутривенного, внутримышечного, подкожного или даже внутрибрюшинного пути введения. Обычно такие композиции могут быть изготовлены в виде инъекционных лекарственных средств, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий; также могут быть изготовлены твердые формы,

подходящие для использования в приготовлении растворов или суспензий при добавлении жидкости перед инъекцией; и препараты также могут быть эмульгированы. Изготовление таких составов будет известно специалистам в данной области в свете настоящего изобретения.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включающие кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить путем инъекции. Она также должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения, и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носитель также может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, при помощи покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и при помощи поверхностно-активных веществ. Предохранение от действия микроорганизмов может быть достигнуто за счет различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута за счет включения в композиции средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активных соединений в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами изготовления являются

методы вакуумной сушки и лиофилизация, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из их раствора, предварительно подвергнутого стерилизации и фильтрованием.

Внутриопухолевые инъекции описаны, например, в Lammers, et al., “*Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems*” *Neoplasia*. 10:788–795 (2006).

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, используемые в ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают, без ограничения, любой один или несколько из глицеридов масла какао, синтетических полимеров, таких как поливинилпирролидон, PEG (например, мази PEG), глицерина, глицеринозирванного желатина, гидрогенизированных растительных масел, полочсамеров, смесей полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой и сложных эфиров жирных кислот полиэтиленгликоля, вазелина, безводного ланолина, жира печени акулы, сахарината натрия, ментола, масла сладкого миндаля, сорбита, бензоата натрия, аноксида SBN, эфирного масла ванили, аэрозоля, парабенов в феноксиэтаноле, метил-пара-оксибензоата натрия, пропил-пара-оксибензоата натрия, диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, макрогола цетостеарилового эфира, кокоилкаприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбокси-метабисульфита, эдетата натрия, бензоата натрия, метабисульфита калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметана (MSM), молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамины А и Е, а также ацетата калия.

В некоторых вариантах осуществления суппозитории могут быть изготовлены путем смешивания описанных в настоящем документе химических соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения имеют форму клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтическая композиция являются подходящими для местной доставки в пищеварительный тракт или желудочно-кишечный тракт путем перорального введения (например, в твердых или жидких лекарственных формах).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешано с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или: а) наполнителями или расширителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажняющими веществами, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

В одном варианте осуществления композиции будут иметь форму стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать, наряду с химическим соединением, обеспеченным в настоящем документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или т.п.; и связывающее вещество, такое как крахмал, гуммиарабик, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы и т.п. В другой твердой лекарственной форме порошок, микрогранулы, раствор или суспензию (*например*, в пропиленкарбонате, растительных маслах, PEG, полочсамере 124 или триглицеридах) заключают в капсулу (капсулу на основе желатина или целлюлозы). Также, рассматриваются единичные дозированные формы, в которых одно или несколько химических соединений, обеспеченных в настоящем документе, или дополнительных активных агентов являются физически разделенными; *например*, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого

лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные желатиновые капсулы и т.д. Также, рассматриваются пероральные лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием или с замедленным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты или консерванты, которые являются особенно полезными для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и обычно не содержат нежелательных веществ. Эти композиции можно стерилизовать обычными, хорошо известными методами стерилизации. Для различных вспомогательных веществ для пероральных лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно стандарта USP/NF.

В некоторых вариантах осуществления твердые пероральные лекарственные формы могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые химически и/или структурно способствуют композиции к доставке химического соединения в желудок или нижний отдел ЖКТ; например, восходящую ободочную кишку и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкую кишку. Иллюстративные методики составления описаны, например, в работе Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры включают методы нацеливания на верхние отделы ЖКТ, например, Accordion Pill (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипнуть к стенкам слизистой оболочки.

Другие примеры включают методы нацеливания на нижние отделы ЖКТ. Для нацеливания на различные области кишечного тракта существует несколько энтеросолюбильных/pH-чувствительных покрытий и вспомогательных веществ. Эти материалы обычно представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или эродирования в определенных диапазонах pH, выбранные исходя из области ЖКТ желаемого высвобождения лекарственного средства. Эти материалы также защищают кислото-неустойчивые лекарственные средства от действия желудочного сока или ограничивают воздействие в тех случаях, когда активный ингредиент может вызывать раздражение верхних отделов ЖКТ (например, ряд фталатов гидроксипропилметилцеллюлозы, Coateric (поливинилацетатфталат),

ацетатфталат целлюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, серии Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методы включают дозированные формы, которые реагируют на местную флору в желудочно-кишечном тракте, капсулу с управляемой давлением доставкой в толстую кишку и Pulsincap.

Глазные композиции могут включать, без ограничения, любое одно или несколько из следующего: вискогены (например, карбоксиметилцеллюлозу, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плуроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, бензалкония хлорид, EDTA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), пурит (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые обычно основаны на вазелине или других производных вазелина. Кремы, содержащие выбранный активный агент, обычно представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, часто либо масло-в-воде, либо вода-в-масле. Кремовые основы обычно смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая «внутренней» фазой, обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает по объему масляную фазу и обычно содержит увлажняющее вещество. Эмульгатор в составе крема обычно представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае с другими носителями или наполнителями, мазевая основа должна быть инертной, стабильной, не вызывающей раздражения и неаллергенной.

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать один или несколько из следующих компонентов: липиды, межслойные сшитые многослойные везикулы, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе поли(D,L-молочной-со-гликолевой кислоты) [PLGA], и липидные бислои на основе нанопористых частиц.

Дозировки

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований для пациента, тяжести состояния, подвергаемого лечению, и конкретного применяемого соединения. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации может быть

осуществлено специалистом в области медицины. Общую суточную дозу можно разделить и вводить частями в течение дня или путем обеспечения непрерывной доставки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят в дозе от примерно 0,001 мг/кг до примерно 500 мг/кг (например, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 150 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 150 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 100 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 1 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг).

Режимы введения

Вышеуказанные дозировки можно вводить на ежедневной основе (например, в виде одной дозы или в виде двух или более разделенных доз) или не ежедневной основе (например, через день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю, два раза в неделю, раз в две недели, раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в настоящем документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В другом варианте осуществления период, в течение которого введение прекращается, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение некоторого периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и после первого периода следует второй

период, при этом введение прекращают во время второго периода, затем следует третий период, когда введение терапевтического соединения начинают, и затем после третьего периода следует четвертый период, когда введение прекращают. В одном аспекте этого варианта осуществления период введения терапевтического соединения, за которым следует период, когда введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В другом варианте осуществления период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В другом варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления обеспечены способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или нарушение, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит активности врожденной иммунной системы (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака).

Показания к применению

В любом из способов, описанных в настоящем документе, субъекта может иметь рак. В некоторых примерах любого из способов, описанных в настоящем документе, млекопитающее было идентифицировано как имеющее рак, или было диагностировано как имеющее рак.

Неограничивающие примеры рака включают: острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, саркому Капоши, лимфому, рак анального канала, рак аппендикса, тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, опухоль сердца,

рак шейки матки, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, рак желчных протоков, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстеziонейробластому, саркому Юинга, рак глаза, рак маточной трубы, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминогенную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, гипофарингеальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, хронический миелогенный лейкоз, рак губы и полости рта, рак легких, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, рак ротоглотки, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, рак полового члена, фарингеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак слюнной железы, рак кожи, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В некоторых вариантах осуществления неограничивающие примеры рака включают: рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

Способы диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации млекопитающего как имеющего рак хорошо известны в данной области. Например, медицинский работник (например, врач, помощник врача или техник) может диагностировать рак у млекопитающего, наблюдая один или несколько симптомов рака у млекопитающего. Неограничивающие примеры симптомов рака включают: усталость, уплотнение или ощущаемый участок утолщения под кожей, изменение веса, желтуху, потемнение или покраснение кожи, незаживающие язвы, изменения существующих родинок, изменения в поведении кишечника и мочевого пузыря, постоянный кашель или затрудненное дыхание, затрудненное глотание, охриплость голоса, стойкое несварение желудка или дискомфорт после еды, стойкая необъяснимая боль в мышцах или суставах, стойкая необъяснимая лихорадка или ночная потливость, а также необъяснимые кровотечения или синяки. Способы диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации субъекта как имеющего рак могут дополнительно включать выполнение одного или нескольких диагностических тестов (например, выполнение одного или нескольких диагностических тестов на биопсии или образце крови).

В некоторых примерах любого из описанных в настоящем документе способов субъект может представлять собой субъекта, имеющего рак, субъекта,

диагностированного как имеющего рак, или субъекта, идентифицированного как имеющего рак, который не отвечал на ранее введенное лечение рака. Диагностические тесты для диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации млекопитающего как имеющего рак известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления обеспечены способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или нарушение, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит активности врожденной иммунной системы (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, при этом рак может представлять собой любой рак, который не вызывает оптимального ответа врожденной иммунной системы.

Врожденная иммунная система относится к части иммунной системы, состоящей из клеток, которые реагируют на угрозы для организма, такие как инфекции или рак, антиген-неспецифическим образом и стимулируют адаптивную, антиген-специфическую иммунную систему. В целом, полное устранение угрозы и долговременная защита (=иммунитет) требует активности адаптивной, антиген-специфической иммунной системы, которая, в свою очередь, зависит от стимуляции со стороны врожденной иммунной системы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, при этом рак выбирают исходя из устойчивости к ингибированию контрольных точек Т-клеток, независимо от типа рака и на основании отсутствия ответа на предыдущую терапию ингибиторами контрольных точек Т-клеток, или на основании типа рака, который обычно устойчив к терапии ингибиторами контрольных точек Т-клеток, такого как гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, рак толстой кишки или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

В некоторых других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, включающий агонист NLRP3 по настоящему изобретению, для лечения невоспаленных опухолей с низкой инфильтрацией CD8 + Т-клетками для повышения иммуногенности опухоли и стимулирования воспалительных ответов. Например, комбинацию можно применять для лечения солидной опухоли на

основании результатов биопсии, которые продемонстрировали низкую инфильтрацию CD8 + Т-клетками или низкую экспрессию генов, продуцируемых CD8 + Т-клетками.

Устойчивость к ингибированию контрольных точек Т-клеток относится к прогрессированию рака в ответ на терапию или отсутствию ответа в течение 6 месяцев терапии в соответствии с критериями согласованного ответа для соответствующего рака, такими как RECIST1.1 для большинства солидных опухолей.

Инфильтрация Т-клетками относится к проценту Т-клеток от всех ядродержащих клеток по данным иммуногистохимического анализа образцов биопсии опухоли.

Инфильтрация CD8+ Т-клетками относится к проценту CD8+ клеток от всех ядродержащих клеток по данным иммуногистохимического анализа образцов биопсии опухоли.

В дополнение к иммуногистохимическому анализу для количественного определения CD8+ Т-клеток в образцах биопсии, экспрессия генов, продуцируемых CD8+ Т-клетками, таких как интерферон- γ , может быть измерена путем количественного определения мРНК с использованием, например, секвенирования следующего поколения и дать информацию по инфильтрации CD8+ Т-клетками. Пороговые значения для низкой и высокой инфильтрации CD8+ Т-клетками с помощью иммуногистохимического анализа методов количественной оценки мРНК разрабатываются различными группами и принимают во внимание спектр инфильтрации CD8+ Т-клетками при раковых заболеваниях, а также для конкретных видов рака.

В любом из описанных в настоящем документе способов субъект может иметь инфекционное заболевание. В некоторых примерах любого из описанных в настоящем документе способов субъект был идентифицирован как имеющий инфекционное заболевание, или был диагностирован как имеющий инфекционное заболевание. Например, инфекционное заболевание может быть вызвано бактерией, вирусом, грибом, паразитом или микобактерией.

Типичные инфекционные заболевания включают, без ограничения, инфекцию, вызываемую бактерией *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arganobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекции *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*,

балантидиоз, инфекцию *Baylisascaris*, инфекцию вируса ВК, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язвы Бурули, калицивирусную инфекцию, камптобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Чагаса, шанкроид, ветряную оспу, чикунгунья, хламидиоз, инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, простуду, болезнь Крейтцфельда-Якоба, крымско-конголезскую геморрагическую лихорадку, критококкоз, криптоспоридиоз, кожный синдром «блуждающей личинки», циклоспориаз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку Денге, инфекцию *Desmodesmus*, деинтамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекционную эритему, внезапную экзантему, фасциолопсидоз, фасциолез, фатальную семейную бессоницу, филяриоз, отравление пищи *Clostridium myonecrosis*, инфекцию своодноживущими амебами, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, гардиоз, сап, гнатостомоз, гонореею, паховую гранулему, инфекции стрептококка группы А, инфекции стрептококка группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, синдром «рука-нога-рот», хантавирусный легочный синдром, болезнь, вызванную вирусом Heartland, инфекцию *Heliobacter pylori*, гемолитический уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, метапневмовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, вирус папилломы человека, инфекцию вируса парагриппа человека, гименолепидоз, инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барра, грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, лаосскую лихорадку, легионеллез, понтиакскую лихорадку, лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриатоз, лимфоцитарный хориоменингит, малярию, геморрагическую лихорадку Марбург, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококковую инфекцию, метагонимоз, микроспоридиоз, контагиозный моллюск, оспу обезьян, эпидемический паротит, мышинный сыпной тиф, микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, конъюнктивит новорожденных, вариант болезни Крейтцфельда-Якоба,

нокардиоз, онхоцеркоз, паракокцидиоидомикоз, парагонимоз, пастереллез, педикулез волосистой части головы, нательный педикулез, лобковый педикулез, воспалительные заболевания органов малого таза, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, Ку-лихорадку, бешенство, лихорадку крысиных укусов, инфекцию респираторно-синцитиального вируса, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, осповидный риккетсиоз, лихорадку долины Рифт, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, тяжелый острый респираторный синдром, чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез, опоясывающий лишай, оспу, споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, трихофитию области бороды и усов, трихофитию кожи головы, трихофитию тела, трихофитию паховой и подмышечной области, трихофитию ладоней и кистей рук, черный лишай, трихофитию стопы, дерматофитный онихомикоз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихиноз, трихомоноз, трихиуриаз, туберкулез, туляремию, инфекция *Ureaplasma urealyticum*, венесуэльский энцефалит лошадей, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, йерсениоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Способы диагностики субъекта как имеющего инфекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание хорошо известны в данной области. Например, медицинский работник (например, врач, помощник врача или техник) может диагностировать инфекционное заболевание у субъекта, наблюдая один или несколько симптомов инфекционного заболевания у субъекта. Неограничивающие примеры симптомов инфекционного заболевания включают лихорадку, диарею, усталость и мышечные боли. Способы диагностики млекопитающего как имеющего инфекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание могут дополнительно включать выполнение одного или нескольких диагностических тестов (например, выполнение одного или нескольких диагностических тестов на биопсии или образце крови). Диагностические тесты для диагностики субъекта как имеющего инфекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание известны в данной области.

Комбинированная терапия

Данное изобретение рассматривает как режимы монотерапии, так и режимы комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать проведение одной или нескольких дополнительных терапий (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов и/или одного или нескольких терапевтических режимов) в комбинации с введением описанных в настоящем документе соединений.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать проведение одного или нескольких дополнительных способов лечения рака.

Один или несколько дополнительных способов лечения рака могут включать, без ограничения, хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию, противораковые вакцины (например, вакцину против HPV, вакцину против гепатита В, Oncophage, Provenge) и генную терапию, а также их комбинации. Иммунотерапия включает, без ограничения, адоптивную клеточную терапию, создание стволовых клеток и/или дендритных клеток, переливание крови, лаваж и/или другие способы лечения, включая, без ограничения, замораживание опухоли.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных способов лечения рака представляют собой химиотерапию, которая может включать введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов.

В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия рака включает (химиотерапевтический агент) иммуномодулирующий фрагмент, например, ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор иммунных контрольных точек нацелен на рецептор иммунных контрольных точек, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM3 или HAVCR2), галектина 9 - TIM3, фосфатидилсерина - TIM3, белка гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), лиганда МНС класса II - LAG3, лиганда 4-1BB - 4-1BB, лиганда OX40 - OX40, GITR, лиганда GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25 - TL1A, CD40L, лиганда CD40 - CD40, HVEM - LIGHT - LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM - BTLA - CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 -

CD244, ICOS, лиганда ICOS – ICOS, B7 - H3, B7 - H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2 – TMIGD2, бутирофилинов, включая BTNL2, семейства Siglec, членов семейства TIGIT и PVR, KIR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86-CD28, CD86-CTLA, CD80-CD28, фосфатидилсерина, TIM3, фосфатидилсерина - TIM3, SIRPA – CD47, VEGF30, нейтрофилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4 или PD1, или PD-L1) и других иммуномодулирующих агентов, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), IL-10, трансформирующего фактора роста-β (TGFβ), CD39, CD73, аденозина – CD39 – CD73 и CXCR4 – CXCL12. См., например, Postow, M. *J. Clin. Oncol.* 33, 1 (2015).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки нацелен на рецептор иммунной контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1 и PD-1 - PD-L2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек выбран из: ниволумаба (также известного как «OPDIVO»; ранее имеющего обозначение 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538), пембролизумаба (также известного как «KEYTRUDA», ламбролизумаб и МК-3475. См. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаба (REGN-2810) (Regeneron; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10: 136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INCSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10: 136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; см. WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGD013 (Macrogenics); IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540); BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105; см., например, патент США 7943743 и WO 2013/173223), MPDL3280A (также известный как RG7446, атезолизумаб и TECENTRIQ; патент США 8217149; см., также, Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31 (Suppl):3000), дурвалумаб (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et

al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)); урелумаб, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилумаб, CP- 870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаб, IPH2201, эмактузумаб, INCB024360, галунисертиб, улокуплумаб, BKT140, бавитуксимаб, CC-90002, бевацизумаб, MNRP1685A, иперилимумаб (YERVOY; патент США 6984720), МК-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; WO 2016/196237) и тремелимумаб (ранее тицилимумаб, CP-675,206; AstraZeneca; см., например, WO 2000/037504 и Ribas, *Update Cancer Ther.* 2 (3): 133-39 (2007)).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек выбран из: ниволумаба, пембролизумаба, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, атезолизумаба, дурваламаба, авеллумаба, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, СК-301, урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилумаба, BMS-986016, ипилимумаба, AGEN-1884 и тремелимумаба.

В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор иммунных контрольных точек выбран из: урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилумаба, CP-870893, пембролизумаба (PD1), ниволумаба (PD1), атезолизумаба (ранее MPDL3280A) (PD-L1), авелумаба (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунисертиба, улокуплумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC16 - 90002P, бевацизумаба и MNRP1685A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек выбран из: ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба и ипилимумаба.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный противораковый агент (химиотерапевтический агент) представляет собой агонист STING. Например, агонист STING может включать циклические динуклеотиды, такие как cAMP, cGMP и cGAMP, а также модифицированные циклические динуклеотиды, которые включают один или несколько из следующих признаков модификации (связь 2'-O/3'-O, фосфоротиоатная связь, аналог аденина и/или гуанина, модификация 2'-ОН (например, -OCH₃ или замена, например, -F или N₃). См., например, WO 2014/189805.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой алкилирующий агент. Алкилирующие агенты названы так из-за их способности алкилировать многие нуклеофильные функциональные группы в

условиях, существующих в клетках, включая, но без ограничения, раковые клетки. В другом варианте осуществления алкилирующий агент включает, но без ограничения, цисплатин, карбоплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин. В одном из вариантов осуществления алкилирующие агенты могут функционировать путем нарушения функции клеток, образуя ковалентные связи с амино, карбоксильными, сульфгидрильными и фосфатными группами в биологически важных молекулах, или они могут действовать, изменяя ДНК клетки. В следующем варианте осуществления алкилирующий агент является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой антиметаболит. Антиметаболиты маскируются под пурины или пиримидины, строительные блоки ДНК и в целом предотвращают включение этих веществ в ДНК во время фазы «S» (клеточного цикла), останавливая нормальное развитие и деление. Антиметаболиты также могут влиять на синтез РНК. В одном из вариантов осуществления антиметаболит включает, но без ограничения, азатиоприн и/или меркаптопурин. В следующем варианте осуществления антиметаболит является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой растительный алкалоид и/или терпеноид. Эти алкалоиды получены из растений и блокируют деление клеток, в целом, предотвращая функцию микротрубочек. В одном варианте осуществления растительный алкалоид и/или терпеноид представляет собой алкалоид барвинка, подофиллотоксин и/или таксан. Алкалоиды барвинка, как правило, связываются со специфическими участками тубулина, ингибируя сборку тубулина в микротрубочки, как правило, во время М фазы клеточного цикла. В одном из вариантов осуществления алкалоид барвинка получен, без ограничения, из мадагаскарского барвинка, *Catharanthus roseus* (ранее известного как *Vinca rosea*). В одном из вариантов осуществления алкалоид барвинка включает, без ограничения, винкрестин, винбластин, винорелбин и/или виндезин. В одном из вариантов осуществления таксан включает, но без ограничения, таксол, паклитаксел и/или доцетаксел. В другом варианте осуществления растительный алкалоид или терпеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным. В дополнительном варианте осуществления подофиллотоксин представляет собой, без ограничения, этопозид и/или тенипозид. В одном из вариантов осуществления таксан представляет собой, без ограничения, доцетаксел и/или ортатаксел. В одном из

вариантов осуществления лекарственное средство против рака представляет собой топоизомеразу. Топоизомеразы являются важными ферментами, которые поддерживают топологию ДНК. Ингибирование топоизомераз типа I или типа II нарушает как транскрипцию, так и репликацию ДНК, нарушая правильную суперспирализацию ДНК. В дополнительном варианте осуществления топоизомеразы представляет собой, без ограничения, ингибитор топоизомеразы типа I или ингибитор топоизомеразы типа II. В одном из вариантов осуществления ингибитор топоизомеразы типа I представляет собой, без ограничения, камптотедин. В другом варианте осуществления камптотедин представляет собой, без ограничения, экзатекан, иринотекан, луртотекан, топотекан, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) и/или ST 1481. В одном из вариантов осуществления ингибитор топоизомеразы типа II представляет собой, без ограничения, эпиподофиллотоксин. В другом варианте осуществления эпиподофиллотоксин представляет собой, без ограничения, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид. В другом варианте осуществления топоизомеразы является синтетической, полусинтетической или производной, включая те, которые встречаются в природе, такие как, без ограничения, эпиподофиллотоксины, вещества, встречающиеся в природе в корне American Mayapple (*Podophyllum peltatum*).

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой стильбеноид. В другом варианте осуществления стильбеноид включает, но без ограничения, ресвератрол, пикеатаннол, пиносильвин, птеростильбен, альфа-виниферин, ампелопсин А, ампелопсин Е, диптоиндонезин С, диптоиндонезин F, эпсилон-виниферин, флексуозол А, гнетин D, хемслеянол D, хопеафенол, транс-диптоиндонезин В, астрингин, пицеид и диптоиндонезин А. В другом варианте осуществления стильбеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой цитотоксический антибиотик. В одном из вариантов осуществления цитотоксический антибиотик представляет собой, без ограничения, актиномицин, антрацендион, антрациклин, талидомид, дихлоруксусную кислоту, никотиновую кислоту, 2-дезоксиглюкозу и/или хлофазимин. В одном варианте осуществления актиномицин представляет собой, без ограничения, актиномицин D, бацитрацин, колистин (полимиксин Е) и/или полимиксин В. В другом варианте осуществления антрацендион представляет собой, без ограничения, митоксантрон и/или пиксантрон. В другом варианте осуществления антрациклин представляет собой,

без ограничения, блеомицин, доксорубицин (адриамицин), даунорубицин (дауномицин), эпирубицин, идарубицин, митомицин, пликамицин и/или валрубицин. В другом варианте осуществления цитотоксический антибиотик является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент выбран из эндостатина, ангиогенина, ангиостатина, хемокинов, ангиоаррестина, ангиостатина (фрагмент плазминогена), антиангиогенных факторов, происходящих из коллагена базальной мембраны (тумстатин, канстатин или аррестин), антиангиогенного антитромбина III, ингибиторов трансдукции сигнала, ингибитора хрящевого происхождения (CDI), фрагмента комплемента CD59, фрагмента фибронектина, гробета, гепариназ, фрагмента гексасахарида гепарина, хорионического гонадотропина человека (hCG), интерферона альфа/бета/гамма, интерферон-индуцируемого белка (IP-10), интерлейкина-12, kringle 5 (фрагмент плазминогена), ингибиторов металлопротеиназы (TIMP), 2-метоксиэстрадиола, ингибитора плацентарной рибонуклеазы, ингибитора активатора плазминогена, фактора тромбоцитов-4 (PF4), фрагмента пролактина 16 кД, связанного с пролиферином белка (PRP), различных ретиноидов, тетрагидрокортизола-S, тромбоспондина-1 (TSP-1), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), васкулостатина, вазостатина (фрагмент кальретикулина) и т.п.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент выбран из абиратерона ацетата, альтретамина, ангидровинбластина, ауристатиона, бексаротена, бикалутамида, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензолсульфонамида, блеомицина, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-L-пролин-т-бутиламида, кахектина, цемадотина, хлорамбуцила, циклофосфамида, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксиде-8'-норвинкалейкобластина, доцетаксола, доксетаксела, циклофосфамида, карбоплатина, кармустина, цисплатина, криптофицина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина (DTIC), дактиномицина, даунорубицина, децитабина, доластатина, доксорубицина (адриамицина), этопозида, 5-фторурацила, финастерида, флутамида, гидроксимочевины и гидроксимочевинатаксанов, ифосфамида, лиарозола, лонидамина, ломустина (CCNU), MDV3100, мехлорэтамина (азотистого иприта), мелфалана, изетионата мивобулина, ризоксина, сертенефа, стрептозоцина, митомицина, метотрексата, таксанов, нилутамида, онапристона, паклитаксела, преднимустина,

прокарбазина, RPR109881, фосфата страмустина, тамоксифена, тасонермина, таксола, третиноина, винбластин, винкристина, сульфат виндезина и винфлюнина.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой платину, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн, меркаптопурин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, этопозид и тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабин, таксан, лейковорин, митомицин С, тегафур-урацил, идарубицин, флударабин, митоксантрон, ифосфамид и доксорубицин. Дополнительные агенты включают ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), включая, но без ограничения, рапамицин, эверолимус, темсиролимус и дефоролимус.

В еще других вариантах осуществления дополнительный химиотерапевтический агент может быть выбран из тех, которые описаны в патенте США 7927613.

В еще одном варианте осуществления способы могут дополнительно включать введение одного или обоих из: (i) одного или нескольких противогрибковых агентов (например, выбранных из группы, состоящей из бифоназола, бутконазола, клотримазола, эконазола, кетконазола, луликоназола, миконазола, омокконазола, оксиконазола, сертакконазола, сульконазола, тиокконазола, альбаконазола, эфинаконазола, эпозиконазола, флуконазола, изавуконазола, итраконазола, позакконазола, пропиконазола, равусконазола, терконазола, вориконазола, абафунгина, аморолфина, бутенафина, нафтифина, тербинафина, анидулафунгина, каспофунгина, микафунгина, бензойной кислоты, циклопирокса, флуцитозина, 5-фторцитозина, гризеофульвина, галопротина, толнафлата, ундециленовой кислоты и перуанского бальзама), и (ii) один или несколько антибиотиков (например, выбранных из группы, состоящей из амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина, паромомицина, стрептомицина, спектиномицина, гелданамицина, гербимицина, рифаксимицина, лоракарбефа, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина, меропенема, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим, цефтаролин, фосамила, цефтобипрола, тейкопланина, ванкомицин, телаванцин, далбаванцин, оритаванцин, клиндамицин, линкомицин, даптомицин, азитромицин,

кларитромицина, диритромицина, эритромицина, рокситромицина, тролеандомицина, телитромицина, спирамицина, азтреонама, фуразолидона, нитрофурантоина, линезолида, позизолида, радезолида, торезолида, амоксициллина, ампициллина, азлоциллина, карбенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, мезлоциллина, метициллина, нафциллина, оксациллина, пенициллина G, пенициллина V, пиперациллина, пенициллина G, темоциллина, тикарциллина, амоксициллина, кальвуланата, ампициллина, суббактама, пиперациллина, тазобактама, тикарциллина, клавуланата, бацитрацина, колистина, полимиксина B, ципрофлоксацина, эноксацина, гатифлоксацина, гемифлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, моксифлоксацина, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, тровафлоксацина, грепафлоксацина, спарфлоксацина, темафлоксацина, мафенида, сульфациетамида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфадиметоксина, сульфаметоксазола, сульфаниламида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприм-сульфаметоксазола, сульфонамидохризиодина, демеклоциклина, миноциклина, окситетрациклина, тетрациклина, клофазимина, дапсона, дапреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изониазида, пиразинамида, рифампицина, рифабутина, рифапентина, стрептомицина, арсфенамина, хлорамфеникола, фосфомицина, фосфидовой кислоты, метронидазола, мупироцина, платенсимицина, хинупристина, далопристина, тиамфеникола, тигециклина, тинидазола, триметоприма и тейксобактина).

В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент или режим применяют к субъекту до приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, примерно за час или примерно за 6 часов, или примерно за 12 часов или примерно за 24 часа, или примерно за 48 часов, или примерно за 1 неделю, или примерно за 1 месяц).

В других вариантах осуществления второй терапевтический агент или режим применяют к субъекту примерно в то же время, что и приведение в контакт с химическим соединением или его введением. Например, второй терапевтический агент или режим и химическое соединение вводят субъекту одновременно в одной и той же дозированной форме. В качестве другого примера, второй терапевтический агент или режим и химическое соединение вводят субъекту одновременно в отдельных дозированных формах.

В еще других вариантах осуществления второй терапевтический агент или режим вводят субъекту после приведения в контакт с химическим соединением или его

введением (например, примерно через один час или примерно через 6 часов, или примерно через 12 часов, или примерно через 24 часа, или примерно через 48 часов, или примерно через 1 неделю, или примерно через 1 месяц).

Отбор пациентов

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в таком лечении (например, посредством биопсии, эндоскопии или другого обычного метода, известного в данной области). В некоторых вариантах осуществления белок NLRP3 может служить биомаркером определенных типов рака.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить определенным устойчивым к лечению популяциям пациентов (например, пациентам, устойчивым к ингибиторам контрольных точек).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять в терапии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинированный препарат, состоящий из соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента(ов), для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию можно применять в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для модулирования активности NLRP3. В некоторых вариантах осуществления модулирование включает агонизирование NLRP3.

Способы изготовления

Как будет понятно квалифицированному специалисту, способы синтеза соединений по приведенным в настоящем документе формулам будут очевидны для специалистов в данной области. Например, описанные в настоящем документе соединения могут быть синтезированы, например, с использованием одного или

нескольких способов, описанных в настоящем документе, и/или с использованием способов, описанных, например, в US 2015/0056224, содержание каждого из которых включено в качестве ссылки в полном объеме. Синтетические химические превращения и методологии защитных групп (защита и снятие защиты), применимые при синтезе описанных в настоящем документе соединений, известны в данной области и включают, например, такие, которые описаны у R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и в их последующих изданиях. Исходные материалы, используемые при получении соединений по изобретению, являются известными, получены известными способами или являются коммерчески доступными. Квалифицированный специалист также поймет, что описанные в настоящем документе условия и реагенты могут быть заменены альтернативными признанными в данной области эквивалентами. Например, во многих реакциях триэтиламин может быть заменен другими основаниями, такими как ненуклеофильные основания (например, диизопропиламин, 1,8-диазабициклоундек-7-ен, 2,6-ди-трет-бутилпиридин или тетрабутилфосфазен).

Квалифицированный специалист распознает множество аналитических методов, которые можно использовать для характеристики описанных в настоящем документе соединений, включая, например, ^1H ЯМР, гетероядерный ЯМР, масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию и инфракрасную спектроскопию. Вышеприведенный список представляет собой подмножество методов определения характеристик, доступных квалифицированному специалисту, и не предназначен для ограничения.

Следующие сокращения имеют указанные значения:

ACN = ацетонитрил

AcOH = уксусная кислота

CDCl_3 = хлороформ-*d*

CD_3OD = метанол-*d*

CH_2Cl_2 = дихлорметан

CH_3ReO_3 = метилтриоксорений

Cs_2CO_3 = карбонат цезия

CuI = йодид меди (I)

d = дублет

DCM = дихлорметан

DIEA = *N,N*-диэтилизопропиламин

DMF = *N,N*-диметилформамид

DMSO = диметилсульфоксид

ES = ионизация электрораспылением

Et₂O = диэтиловый эфир

EtOAc = этилацетат

EtOH = этанол

экв. = эквиваленты

г = граммы

ч = час(ы)

HCl = хлористый водород (обычно в виде раствора)

H₂O = вода

H₂O₂ = перекись водорода

HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид
гексафторфосфат

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

I₂ = йод

K₂CO₃ = карбонат калия

K₂HPO₄ = фосфат калия, двухосновный

KI = йодид калия

LC/MS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

LiBH₄ = борогидрид лития

m = мультиплет

m/z = отношение массы к заряду

M = молярный

m-CPBA = мета-хлорпероксибензойная кислота

мг = миллиграмм(ы)

MeOH = метанол

МГц = мегагерцы

мл = миллилитр(ы)

ммоль = миллимоль(и)

MTO = метилтриоксорений

NaHCO₃ = гидрокарбонат натрия

Na_2CO_3 = карбонат натрия

NaOH = гидроксид натрия

Na_2SO_4 = сульфат натрия

NEt_3 и TEA = триметиламин

NH_4OH или $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ = гидроксид аммония

NH_4HCO_3 = гидрокарбонат аммония

нм = нанометр

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ = бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{DCM}$ = комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорметан

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ = гидроксид палладия

РМВ = пара-метоксибензил

POCl_3 = оксихлорид фосфора

ppm = частей на миллион

Pt = платина

Pt/C = платина на угле

rt = комнатная температура

RT = время удерживания

s = синглет

t = триплет

TFA = трифторуксусная кислота

TLC = тонкослойная хроматография

TosMIC = толуолсульфонилметилизотионид

TsCl = *para*-толуолсульфонилхлорид

$^\circ\text{C}$ = градусы Цельсия

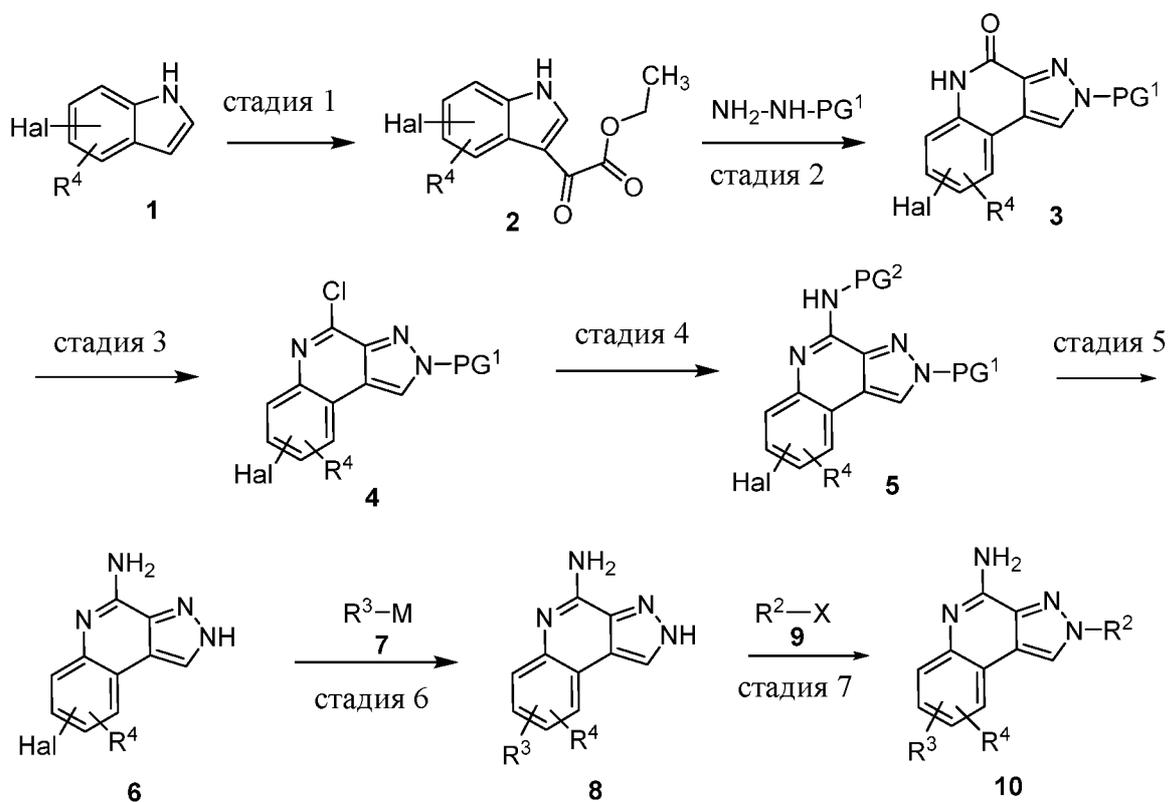
мкмоль = микромоль(и)

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, а также синтетическими способами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые оценят специалисты в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в этом разделе (например, схемы 1-11).

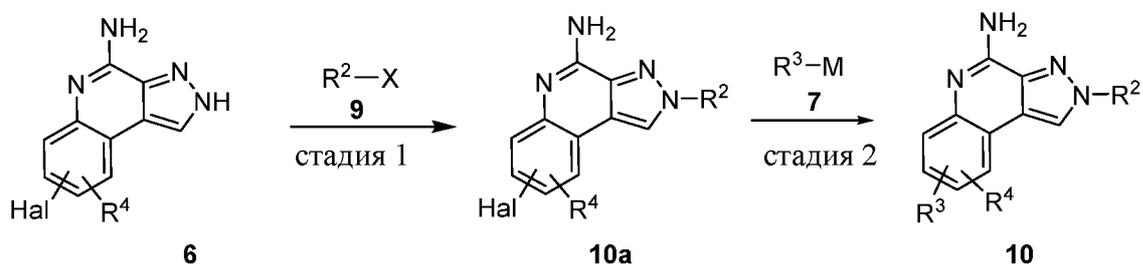
Соединение 10 может быть получено с помощью последовательности синтеза, показанной на схеме 1. Индол 1, где группа Hal представляет собой галогенид, такой как бромид, может быть превращен в промежуточное соединение 2 с помощью реагента, такого как этил 2-хлор-2-оксоацетат. Обработка промежуточного соединения 2 соответствующим образом функционализированным гидразином ($\text{NH}_2\text{-NH-PG}^1$) в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, обеспечивает получение промежуточного соединения 3, которое затем может быть превращено в промежуточное соединение 4 с помощью хлорирующего реагента, такого как POCl_3 . Добавление аммиака или соответствующим образом функционализированного амина ($\text{NH}_2\text{-PG}^2$) к промежуточному соединению 4 обеспечивает получение промежуточного соединения 5. Депротекция промежуточного соединения 5 может быть выполнена несколькими способами, известными специалисту в данной области. Например, когда $\text{PG}^1 = \text{PG}^2 = \text{PMB}$, промежуточное соединение 5 может быть обработано реагентом, таким как TFA, чтобы получить промежуточное соединение 6. Сочетание между промежуточным соединением 6 и реагентом для реакции сочетания 7 под действием подходящего катализатора обеспечивает получение промежуточного соединения 8. Например, эта стадия может быть осуществлена путем обработки промежуточного соединения 6 подходящим эфиром бороновой кислоты, таким как 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол, в присутствии катализатора, такого как Pd(dppf)Cl_2 , с получением промежуточного соединения 8. Альтернативно, эта стадия может быть осуществлена путем обработки промежуточного соединения 6 подходящим гетероциклом, таким как пиразол, в присутствии медного катализатора, такого как иодид меди(I), и лиганда, такого как N,N'-диметилэтилендиамин, с получением промежуточного соединения 8. На последней стадии схемы 1 соединение 10 может быть получено путем обработки промежуточного соединения 8 соответствующим образом функционализированным алкилирующим реагентом ($\text{R}^2\text{-X}$), где X представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, в присутствии основания, такого как карбонат калия. Необязательно, если R^3 содержит защитную группу, ее можно удалить на этой стадии в подходящих условиях. Например, если $\text{R}^3\text{-M}$ представляет собой 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол, тетрагидропирановая группа может быть удалена путем обработки реагентом, таким как TFA.

Схема 1



Альтернативно, промежуточное соединение 6 может быть сначала функционализовано с помощью алкилирующего реагента R^2-X с получением соединения 10а, а затем превращено в соединение 10 с помощью подходящего партнера по связыванию R^3-M под действием катализатора, как показано на схеме 2.

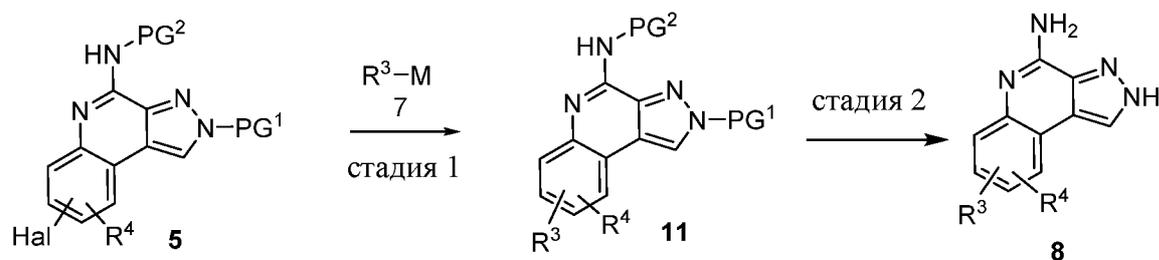
Схема 2



Альтернативный синтез промежуточного соединения 8 может быть выполнен с помощью двухстадийной последовательности, показанной на схеме 3. На первой стадии промежуточное соединение 5 (полученное, как показано на схеме 1) может быть

подвергнуто сочетанию с подходящим реагентом для реакции сочетания R^3 -M под действием подходящего катализатора с получением промежуточного соединения 11, которое затем можно подвергнуть депротекции с помощью кислоты, такой как TFA, с получением промежуточного соединения 8.

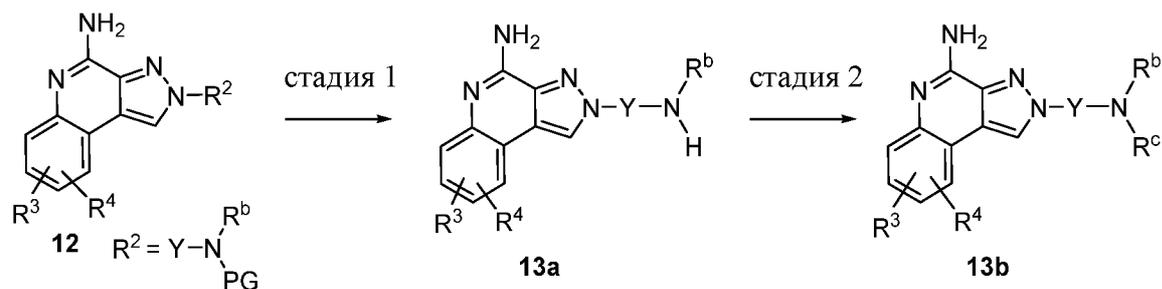
Схема 3



Аналоги, такие как соединения 13a и 13b, могут быть получены в соответствии с синтетическим путем, проиллюстрированным на схеме 4. Удаление защитной группы из 12 (полученное, как показано на схеме 1 или 2) может быть выполнено с использованием подходящих условий с получением соединения 13a. Например, если PG = Boc, это может быть достигнуто обработкой реагентом, таким как TFA. Если R³ содержит защитную группу, она также может быть удалена на этой стадии. Например, если R³ содержит пиразол, защищенный тетрагидропираном, обработка реагентом, таким как TFA, может удалить эту группу. Затем соединение 13a может быть превращено в желаемый конечный продукт путем обработки соответствующими реагентами. Например, 13a может быть превращено в амид путем обработки соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой в присутствии подходящего реагента для реакции связывания, такого как HATU, и основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин. Альтернативно, соединение 13a может быть превращено в изоиндолинон путем обработки реагентом, таким как метил 2-(бромметил)бензоат или его соответствующим образом замещенным аналогом, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин. Альтернативно, соединение 13a может быть алкилировано путем обработки соответствующим образом замещенным альдегидом или кетоном в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия. Альтернативно, соединение 13a может быть превращено в сульфонамид путем обработки соответствующим образом замещенным сульфонилхлоридом в присутствии основания,

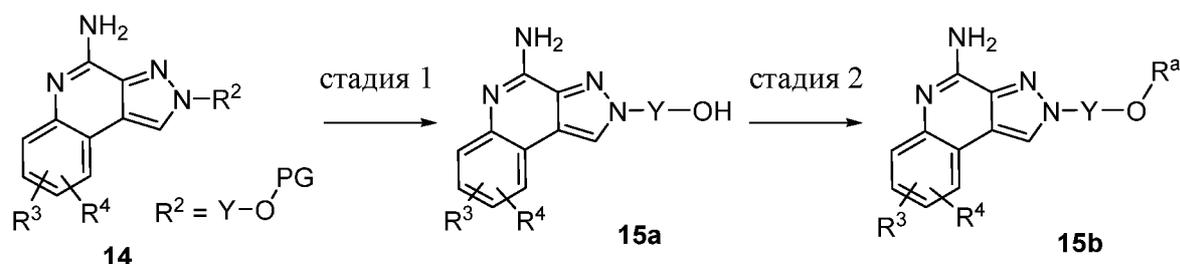
такого как триэтиламин. Альтернативно, соединение 13а может быть превращено в мочевины путем обработки соответствующим образом замещенным изоцианатом или карбамоилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин. Альтернативно, соединение 13а может быть превращено в карбамат путем обработки соответствующим образом замещенным хлорформиатом в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Схема 4



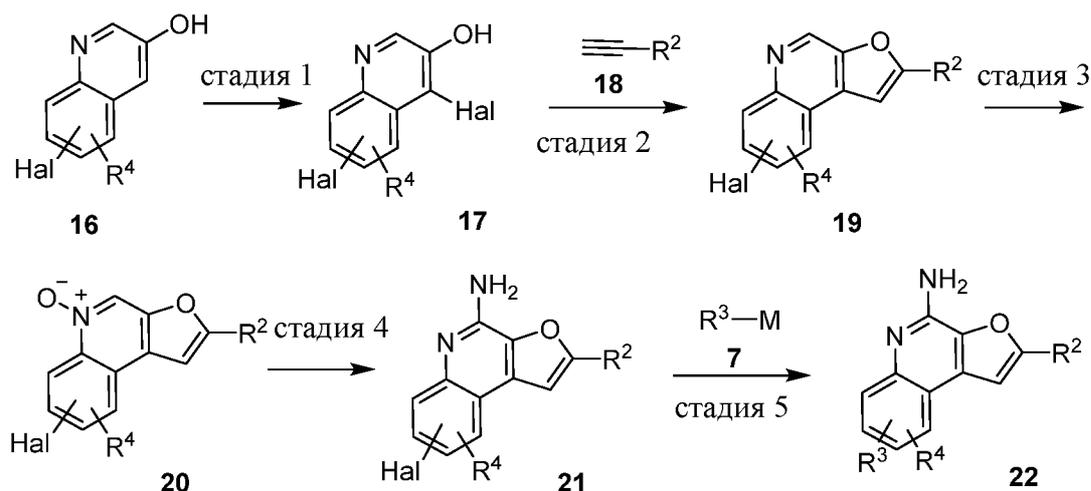
Аналоги, такие как соединения 15а и 15b, могут быть получены в соответствии с путем синтеза, проиллюстрированным на схеме 5. Удаление защитной группы из промежуточного соединения 14 (полученного, как показано на схеме 1 или 2) может быть осуществлено с использованием подходящих условий с получением соединения 15а. Например, если PG = TBS, это может быть осуществлено путем обработки реагентом, таким как TBAF. Затем соединение 15а может быть превращено в соединение 15b путем обработки соответствующими реагентами. Например, соединение 15а может быть превращено в ариловый или гетероарильный эфир путем обработки соответствующим образом замещенным фенолом в присутствии подходящих реагентов, таких как DIAD и трифенилфосфин. На последней стадии, если R³ содержит защитную группу, ее можно удалить с использованием подходящих условий. Например, если R³ содержит пиразол, защищенный тетрагидропираном, обработка реагентом, таким как TFA, может удалить эту группу.

Схема 5



Соединение 22 может быть получено с помощью последовательности синтеза, представленной на схеме 6. Промежуточное соединение 17 можно получить путем обработки хинолина 16 подходящим галогенирующим реагентом, таким как йод, в присутствии основания, такого как гидроксид натрия. Промежуточное соединение 17 затем можно сочетать с соответствующим образом замещенным алкином 18 под действием подходящего катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, с получением циклизированного продукта 19. Дальнейшее превращение в соединение 21 может быть осуществлено с помощью двухстадийной последовательности, сначала путем обработки промежуточного соединения 19 подходящим окислителем, таким как *m*-CPBA, с получением оксида 20, который может быть превращен в соединение 21 с помощью реагента, такого как тозилхлорид, и амина, такого как аммиак. Реакция кросс-сочетания между соединением 21 и подходящим партнером по реакции сочетания под действием катализатора затем дает соединение 22.

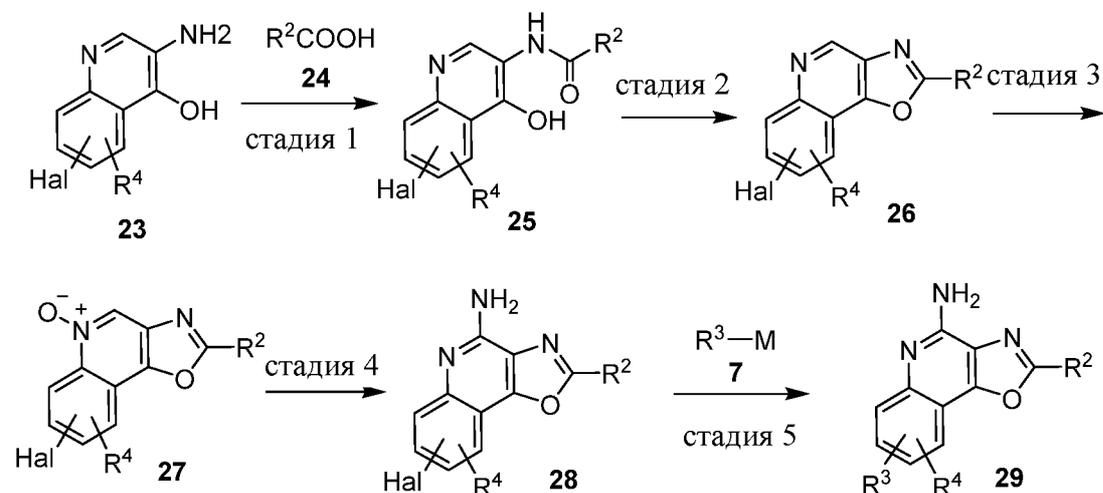
Схема 6



Аналоги, такие как соединение 29, могут быть получены в соответствии с путем синтеза, показанным на схеме 7. На схеме 7 образование амидной связи между промежуточным соединением 23 и кислотой 24 в присутствии подходящего связывающего реагента, такого как NATU, дает промежуточное соединение 25. Промежуточное соединение 25 может подвергаться реакции циклизации в присутствии подходящих реагентов, таких как C_2Cl_6 и PPh_3 , с получением промежуточного соединения 26. Дальнейшее превращение в соединение 28 может быть осуществлено с помощью двухстадийной последовательности, сначала путем обработки промежуточного соединения 26 подходящим окислителем, таким как *m*-CPBA, с получением оксида 27, который затем превращают в соединение 28 с помощью

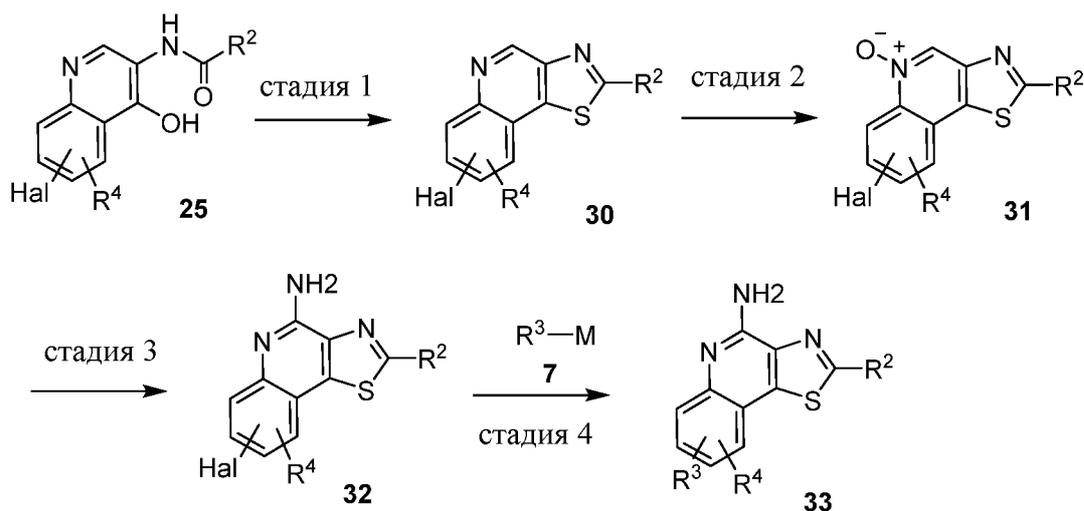
реагента, такого как тозилхлорид, и амина, такого как аммиак. Затем реакция кросс-сочетания между соединением 28 и подходящим партнером по реакции сочетания под действием катализатора дает соединение 29.

Схема 7



Аналоги, такие как соединение 33, могут быть получены в соответствии с путем синтеза, показанным на схеме 8. На схеме 8 промежуточное соединение 25 (полученное, как показано на схеме 7) может быть превращено в промежуточное соединение 30 с помощью подходящего реагента, такого как реагент Лавессона, в присутствии основания, такого как пиридин. Дальнейшее превращение в соединение 32 может быть осуществлено с помощью двухстадийной последовательности, сначала путем обработки соединения 30 подходящим окислителем, таким как *m*-CPBA, с получением оксида 31, который может быть превращен в соединение 32 с помощью реагента, такого как тозилхлорид и амина, такой как аммиак. Реакция кросс-сочетания между соединением 32 и подходящим партнером по реакции сочетания под действием катализатора затем дает соединение 33.

Схема 8



Аналоги, такие как соединение 40, могут быть получены в соответствии со способами синтеза, показанными на схеме 9. На схеме 9 соединение 34 (полученное в соответствии с WO2013/045400) может быть защищено подходящей защитной группой, такой как PMB, с получением промежуточного соединения 35. Промежуточное соединение 35 затем может быть превращено в промежуточное соединение 36 с помощью хлорирующего реагента, такого как POCl_3 . Добавление аммиака или соответствующим образом функционализированного амина ($\text{NH}_2\text{-PG}^2$) к промежуточному соединению 36 дает промежуточное соединение 37. Депротекция промежуточного соединения 37 может быть осуществлена несколькими способами, известными специалисту в данной области. Например, если $\text{PG}^1 = \text{PG}^2 = \text{PMB}$, соединение 5 может быть обработано реагентом, таким как TFA, с получением промежуточного соединения 38. Соединение 39 может быть получено путем обработки промежуточного соединения 38 соответствующим образом функционализированным алкилирующим реагентом ($\text{R}^2\text{-X}$), где X представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, в присутствии основания, такого как карбонат калия. Сочетание между соединением 39 и реагентом для реакции сочетания под действием подходящего катализатора дает соединение 40. Необязательно, если R^3 содержит защитную группу, ее можно удалить на этой стадии с использованием подходящих условий. Например, если $\text{R}^3\text{-M}$ представляет собой 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол, тетрагидропирановая группа может быть удалена путем обработки реагентом, таким как TFA.

Схема 9

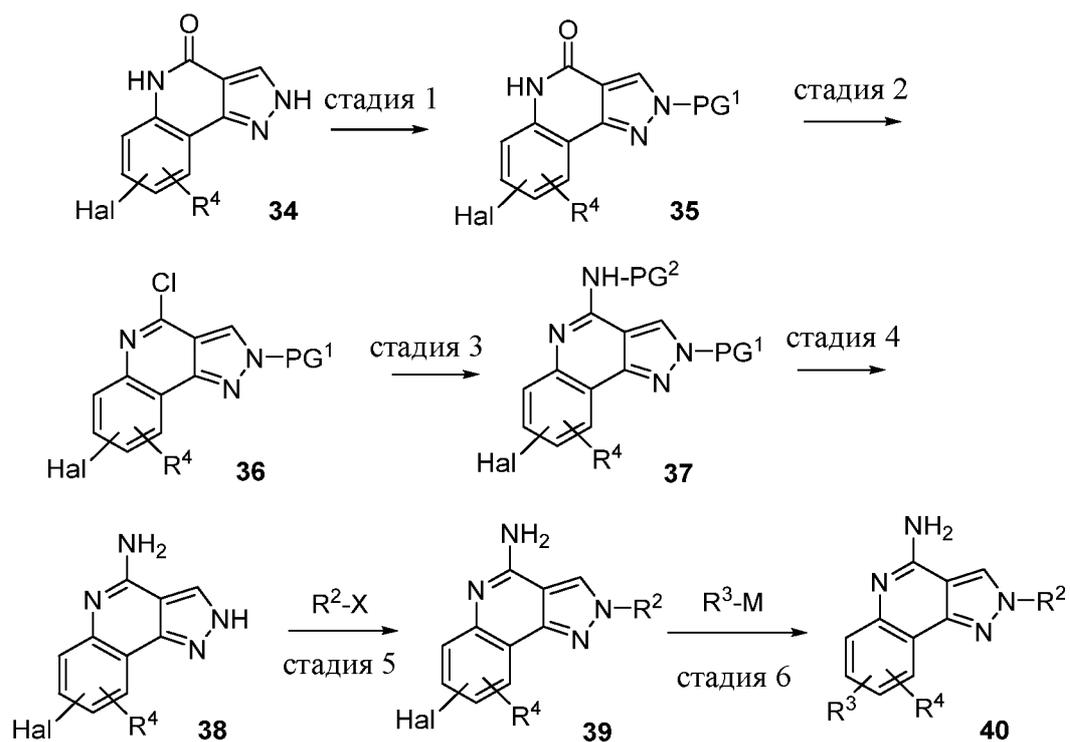
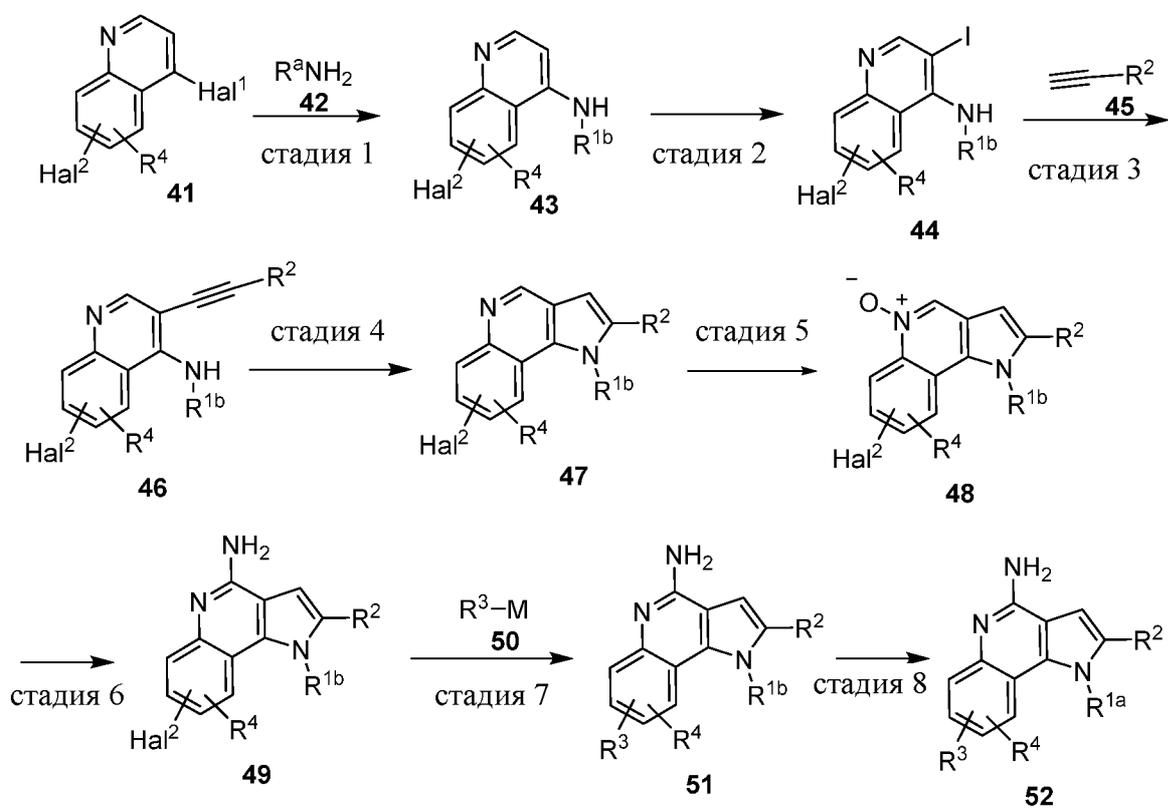
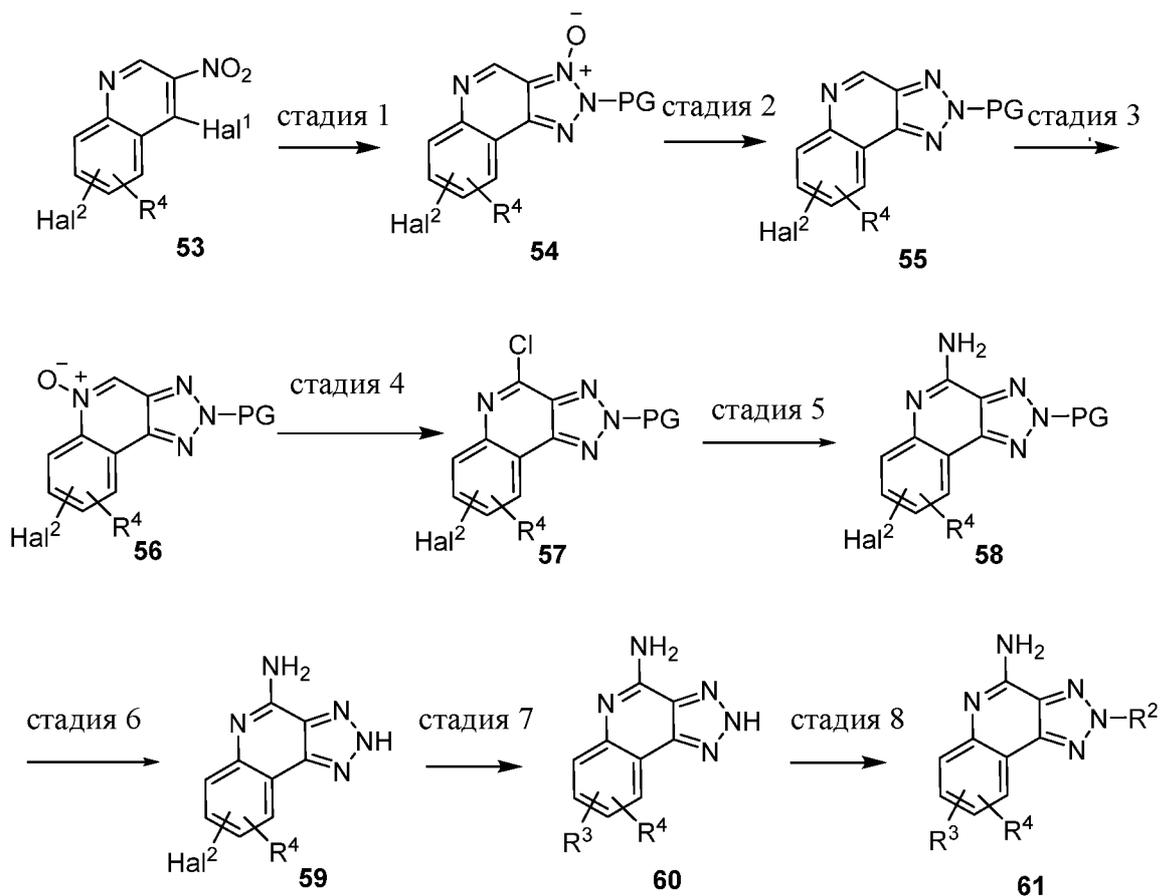


Схема 10



Соединение 52 может быть получено с помощью последовательности синтеза, представленной на схеме 10. На схеме 10 обработка хинолина 41, где группа Hal^1 представляет собой галогенид, такой как бромид, замещенным амином 42, где R^{lb} представляет собой H, защитную группу, такую как PMB или R^{la} , обеспечивает соединение 43. Обработка соединения 43 йодирующим реагентом, таким как NIS, дает соединение 44, которое может быть подвергнуто сочетанию с соответствующим образом замещенным алкином 45 под действием подходящего катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI , с получением соединения 46. Циклизация соединения 46 может быть осуществлена под действием основания, такого как NaOH , с получением соединения 47. Превращение в соединение 48 может быть выполнено путем обработки соединения 47 подходящим окислителем, таким как *m*-CPBA. Обработка соединения 48 реагентом, таким как тозилхлорид, и амином, таким как аммиак, дает соединение 49. Сочетание между соединением 49 и реагентом по реакции сочетания 50 под действием подходящего катализатора дает соединение 51. Например, эта стадия может быть осуществлена путем обработки соединения 49 подходящим эфиром бороновой кислоты, таким как 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-пиразол, в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, с получением соединения 51. Альтернативно, эта стадия может быть осуществлена путем обработки соединения 49 подходящим гетероциклом, таким как пиразол, в присутствии медного катализатора, такого как йодид меди(I), и лиганда, такого как $\text{N,N}'$ -диметил-этилендиамин, с получением соединения 51. На последней стадии на схеме 10 соединение 52 может быть получено путем депротекции соединения 51 с помощью подходящего реагента, такого как TFA.

Схема 11



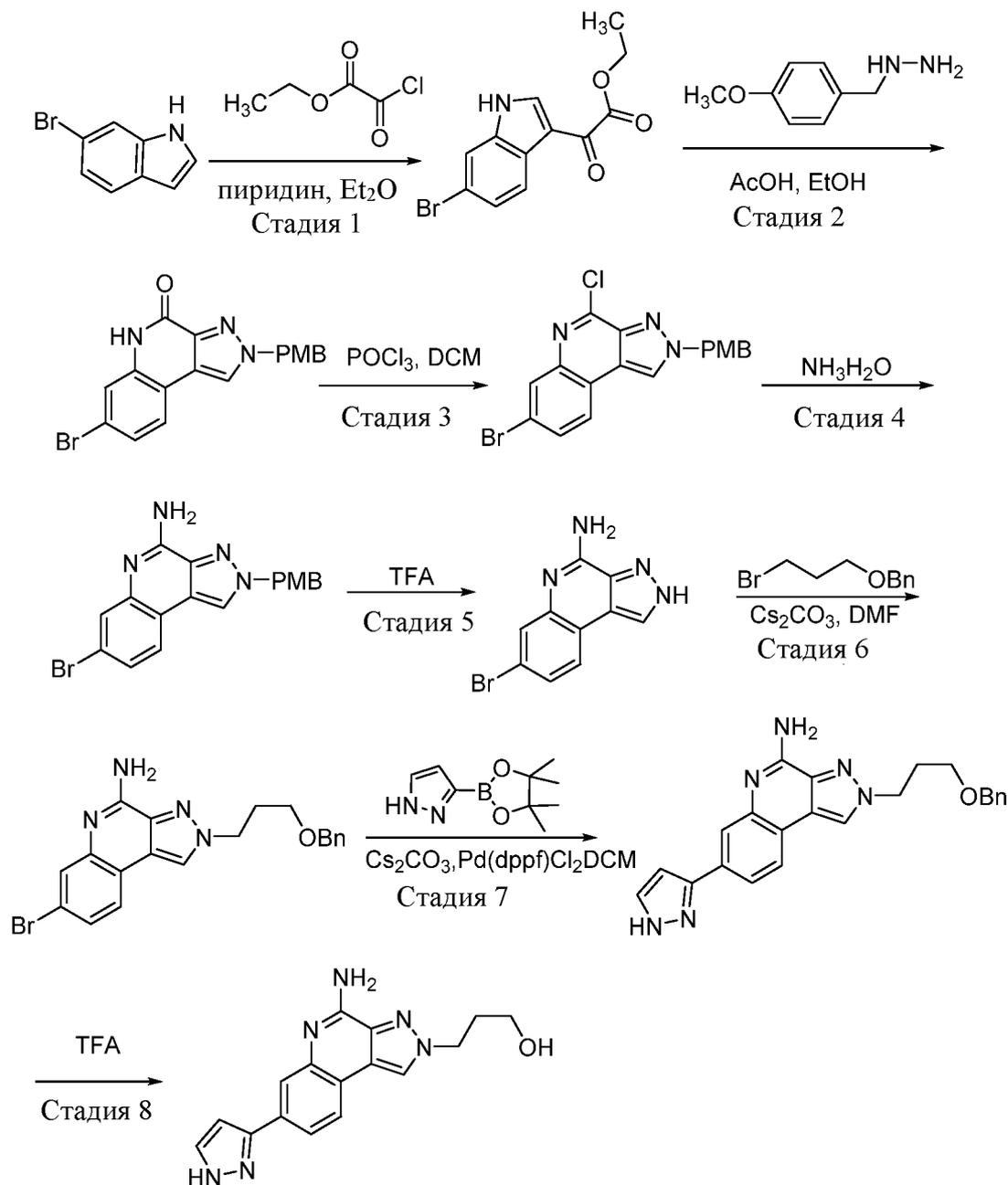
Соединение 61 может быть получено с помощью последовательности синтеза, показанной на схеме 11. На схеме 11 обработка хинолина 53, где группа Hal^1 представляет собой галогенид, такой как хлорид, соответствующим образом замещенным гидразином, таким как (4-метоксибензил)гидразин, обеспечивает соединение 54. Обработка соединения 54 подходящим реагентом, таким как PCl_3 , в подходящем растворителе, таком как толуол, дает соединение 55. Превращение в соединение 56 может быть осуществлено путем обработки соединения 55 подходящим окислителем, таким как МТО. Затем соединение 56 может быть превращено в соединение 57 с помощью подходящего реагента, такого как POCl_3 . Обработка соединения 57 амином, таким как аммиак, обеспечивает получение соединения 58. Депротекция соединения 58 может быть осуществлена под действием кислоты, такой как TFA, с получением соединения 59. Сочетание между соединением 59 и подходящим реагентом для реакции сочетания под действием подходящего катализатора дает соединение 60. Например, эта стадия может быть осуществлена путем обработки соединения 59 подходящим эфиром бороновой кислоты, таким как 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-пиразол, в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, с получением соединения 60. Соединение 61 может быть

получено путем обработки соединения 60 соответствующим образом функционализированным алкилирующим реагентом (R^2-X), где X представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, в присутствии основания, такого как карбонат калия. Необязательно, если R^2 или R^3 содержит защитную группу, ее можно удалить на этой стадии с использованием подходящих условий. Например, если R^3-M представляет собой 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол, тетрагидропирановая группа может быть удалена путем обработки реагентом, таким как TFA.

ПРИМЕРЫ

Для дополнительной иллюстрации вышеизложенного, включены следующие неограничивающие иллюстративные схемы синтеза. Варианты этих примеров в пределах объема формулы изобретения находятся в компетенции специалиста в данной области и считаются подпадающими под объем изобретения, как описано и заявлено в настоящем документе. Читатель поймет, что квалифицированный специалист, обеспеченный настоящим изобретением, и опытный в данной области сможет выполнить и использовать изобретение без исчерпывающих примеров.

Пример 1. Получение 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-c]хинолин-2-ил]пропан-1-ола.



Стадия 1. Этил-2-(6-бром-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетат

В круглодонную колбу объемом 150 мл вносили 6-бром-1H-индол (1,15 г, 5,89 ммоль, 1,00 экв.) в Et₂O (30 мл). Затем добавляли этил 2-хлор-2-оксоацетат (922 мг, 6,78 ммоль, 1,15 экв.) и пиридин (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением этил 2-(6-бром-1H-индол-3-ил)-2-оксоацетата (900 мг, 60%) в виде твердого вещества. LC-MS *m/z* 296.1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-он.

В круглодонную колбу на 250 мл вносили раствор этил 2-(6-бром-1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетата (1,7 г, 5,74 ммоль, 1,00 экв.) и [(4-метоксифенил)метил]гидразина (1,007 г, 6,62 ммоль, 1,15 экв.) в этаноле (25 мл) и уксусной кислоте (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (4:1) с получением 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-она (1,5 г, 68%) в виде твердого вещества. LC-MS m/z 384.1 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин

В круглодонную колбу на 250 мл вносили раствор 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-она (1,3 г, 3,38 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл). К раствору добавляли DMF (0,5 мл) и POCl₃ (1,031 г, 6,72 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением водного раствора K₂HPO₄. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолина (1,17 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z 402.3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В герметично закрытую пробирку объемом 50 мл помещали раствор 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолина (180 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) и аммиака (3 мл, 5,00 экв.) в диоксане (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали смесью дихлорметан:CH₃OH (5:1), и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (140 мг, 81%) в виде твердого вещества. LC-MS m/z 383.2 [M+H]⁺.

Стадия 5. 7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В герметично закрытую пробирку объемом 30 мл вносили раствор 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (400 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (12:1) с получением 7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (250 мг, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z 263.1 [M+H]⁺.

Стадия 6. 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В герметично закрытую пробирку объемом 100 мл вносили раствор 7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (688 мг, 2,62 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (8 мл). К раствору добавляли Cs₂CO₃ (1,029 г, 3,16 ммоль, 1,20 экв.) и [(3-бромпропокси)метил]бензол (624,24 мг, 2,72 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали смесью дихлорметан:CH₃OH (5:1) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (20:1) с получением 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (500 мг, 46%) в виде темно-красного твердого вещества. LC-MS m/z 411.3 [M+H]⁺.

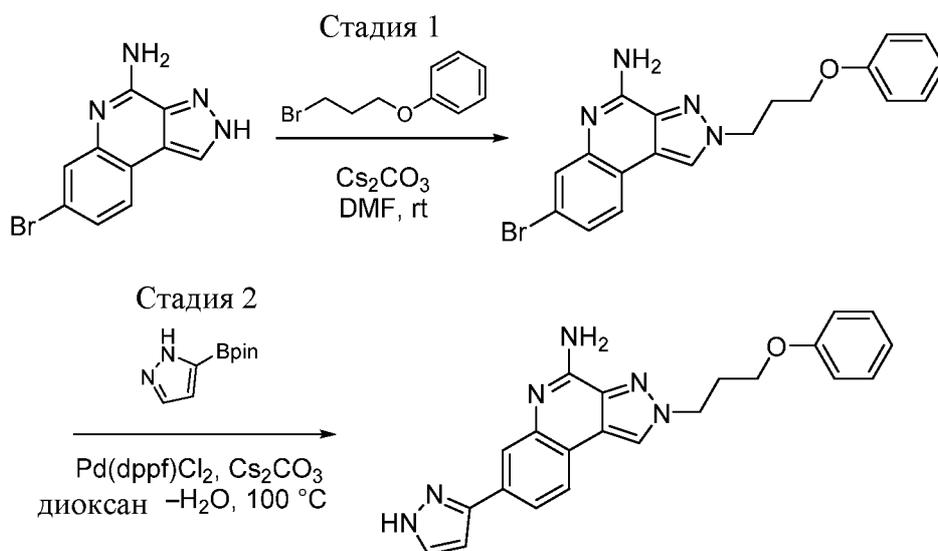
Стадия 7. 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]хинолин-4-амин

В герметичную пробирку объемом 50 мл вносили раствор 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-бром-[1,3]оксазоло[5,4-с]хинолин-4-амина (500 мг, 1,21% ммоль, 1,00 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (472 мг, 2,43 ммоль, 2,00 экв.) и Cs₂CO₃ (1,193 мг, 3,00 экв.) в смеси диоксан/вода (10:1, 11 мл). К раствору добавляли Pd(dppf)Cl₂DCM (199,3 мг, 0,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном:CH₃OH (5:1) и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью дихлорметан/метанол (15:1) с получением 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]хинолин-4-амина (300 мг, 62%) в виде твердого вещества. LC-MS m/z 399.2 [M+H]⁺.

Стадия 8. 3-[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ол.

В герметично закрытую пробирку объемом 50 мл помещали раствор 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (от 20,0% ACN до 55,0% за 9 мин); детектор, УФ 254/210 нм. Это обеспечило получение 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола (11,6 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.68 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H). LC-MS *m/z* 309.1 [M+H]⁺.

Пример 2. Получение 2-(3-феноксипропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин



Стадия 1. 7-бром-2-(3-феноксипропил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

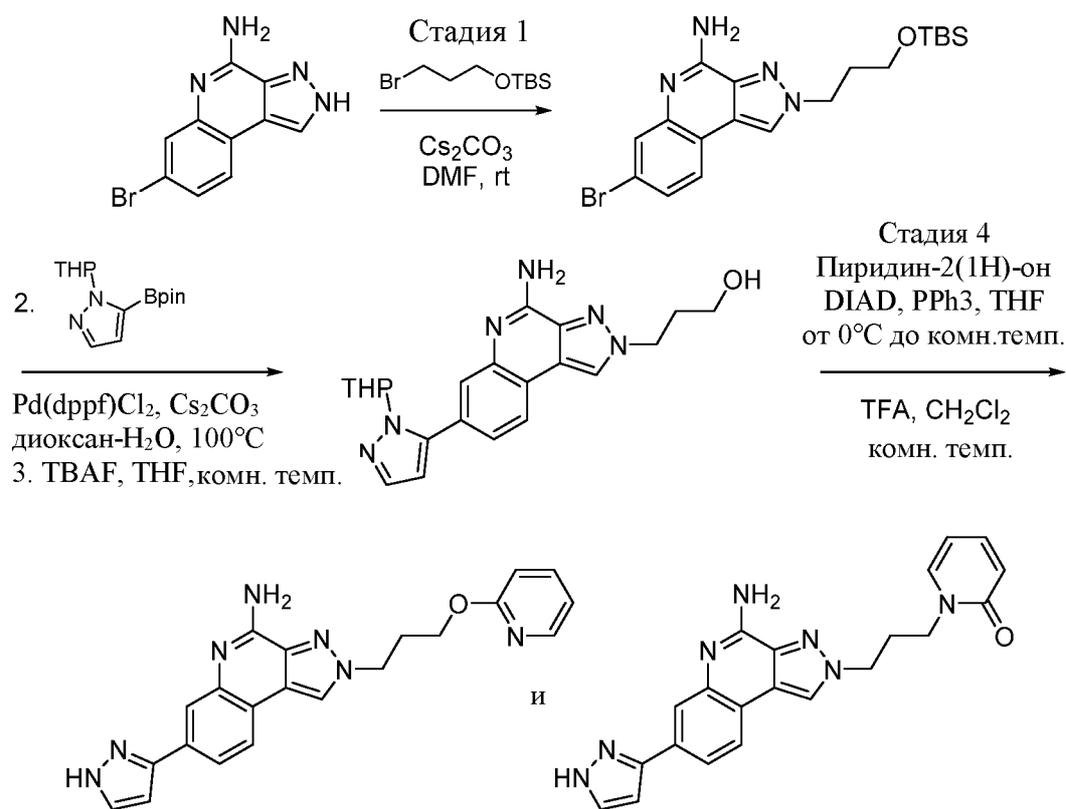
К раствору 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (16,9 мг, 0,064 ммоль) в DMF (214 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (25,1 мг, 0,077 ммоль) и затем (3-бромпропокси)бензол (15,2 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный

градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 7-бром-2-(3-феноксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (17,1 мг, 67%). LC-MS *m/z* 397/399 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(3-феноксипропил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-2-(3-феноксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (17,1 мг, 0,043 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (16,7 мг, 0,086 ммоль) и карбоната цезия (42,1 мг, 0,129 ммоль) в смеси диоксана (387 мкл) и H₂O (43,0 мкл) при комнатной температуре продували N₂ в течение 5 мин, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6,3 мг, 8,6 мкмоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 16% В, 16-56% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании результатов масс-спектрометрических измерений (МС). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(3-феноксипропил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (3,6 мг, 22%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.71 - 8.66 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 3H), 6.70 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 6.66 - 6.42 (m, 2H), 4.62 (t, *J*=7.0 Гц, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 2.41 (quin, *J*=6.4 Гц, 2H). Условия аналитической LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 385.3 [M+H]⁺; RT: 1,39 мин.

Примеры 3 и 4. Получение 7-(1Н-пиразол-3-ил)-2-[3-(пиридин-2-илокси)пропил]-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина и 1-{3-[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло [3,4-с]хинолин-2-ил]пропил}-1,2-дигидропиридин-2-она



Стадия 1. 7-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2H-пирозоло[3,4-с]-хинолин-4-амин.

К раствору 7-бром-2H-пирозоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (240 мг, 0,636 ммоль) в DMF (2121 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (622 мг, 1,91 ммоль) с последующим (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсиланом (162 мкл, 0,700 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля; линейный градиент 0-10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 7-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2H-пирозоло[3,4-с]хинолин-4-амина (214 мг, 77%) в виде белого твердого вещества, в смеси с ~5% региоизомерного продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 1H), 6.96 (br s, 2H), 4.49 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.63 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.14 (quin, $J=6.6$ Гц, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); LC-MS m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2Н-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амина (214 мг, 0,491 ммоль), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (205 мг, 0,737 ммоль) и карбоната цезия (480 мг, 1,474 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (4423 мкл) и H₂O (491 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17,98 мг, 0,025 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H₂O (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (242 мг, 97%) в виде коричневой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 1.7 Гц, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.48 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.30 (dd, J=9.9, 2.0 Гц, 1H), 4.51 (t, J=7.1 Гц, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.64 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.79 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 - 0.01 (m, 6H); LC-MS *m/z* 507 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ол

К раствору 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (182 мг, 0,359 ммоль) в THF (1796 мкл) добавляли тетрабутиламмония фторид (1 М раствор в THF) (431 мкл, 0,431 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-CH₂Cl₂, затем 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)-пропан-1-ола (128 мг, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 1.8 Гц, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.48 (d, J=1.8

Гц, 1H), 5.30 (dd, $J=10.0, 2.0$ Гц, 1H), 4.69 (t, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.52 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.45 (q, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.10 (quin, $J=6.6$ Гц, 2H), 1.94 (br s, 1H), 1.79 (br d, $J=12.6$ Гц, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 3H); LC-MS m/z 393 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-[3-(пиридин-2-илокси)пропил]-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин и 1-{3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]пропил}-1,2-дигидропиридин-2-он

К раствору 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола (40 мг, 0,102 ммоль), пиридин-2(1H)-она (10,7 мг, 0,112 ммоль) и трифенилфосфина (32,1 мг, 0,122 ммоль) в THF (1019 мкл) при 0°C по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (24,1 мкл, 0,122 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*.

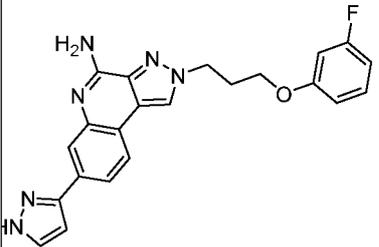
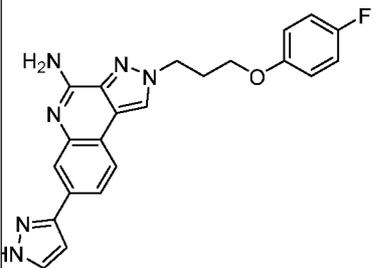
Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (250 мкл) и добавляли TFA (250 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 и снова концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 3% B, 3-43% B в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании результатов масс-спектрометрических измерений (МС). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(пиридин-2-илокси)пропил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (28,5 мг, 56%) и 1-(3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)пиридин-2(1H)-она, TFA (11,6 мг, 23%).

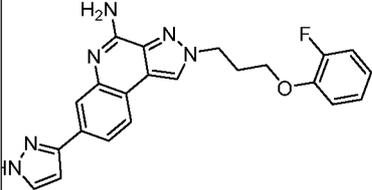
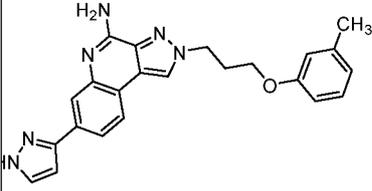
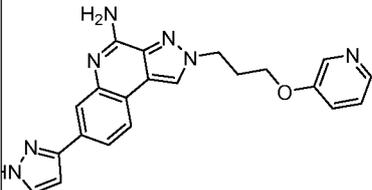
Характеристические данные для 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(пиридин-2-илокси)пропил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA: 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.70 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.33 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная

фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 386.3 $[M+H]^+$; RT: 1.18 мин.

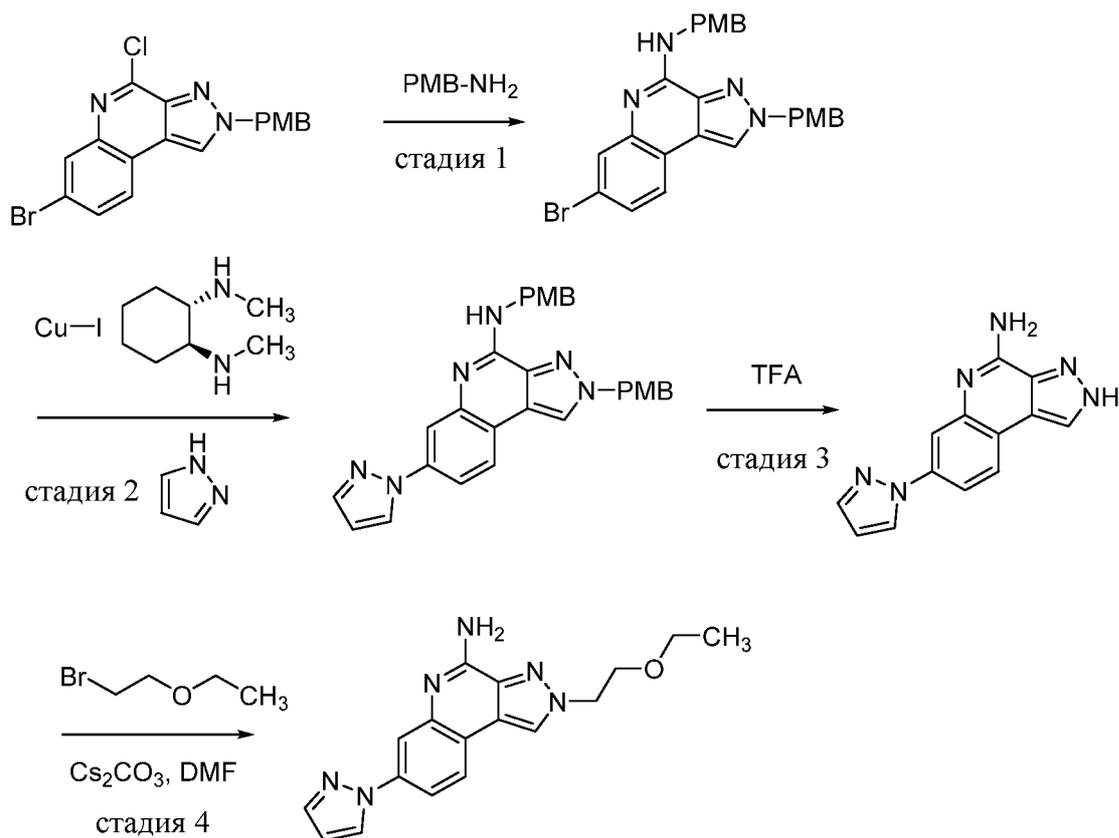
Характеристические данные для 1-(3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло-[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)пиридин-2(1H)-она, TFA: 78 (br s, 1H), 6.39 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 6.24 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 4.55 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.01 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 386.3 $[M+H]^+$; RT 1.03 мин.

Соединения по примерам 5-9 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 3, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пример №	Структура	LC/MS $[M+H]^+$	RT (мин)	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6)
5		403.1	1.55	δ 13.23 - 12.68 (m, 1H), 9.46 - 9.07 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.29 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 4H), 4.70 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H)
6		403.3	1.67	δ 13.65 - 12.80 (m, 1H), 9.47 - 9.17 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.45 (quin,

				$J=6.5$ Hz, 2H)
7		403.1	1.60	δ 13.77 - 12.92 (m, 1H), 9.86 - 9.17 (m, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.10 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.90 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.72 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.16 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H)
8		398.9	1.74	δ 13.12 - 12.96 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.08 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.74 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.69 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.04 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.43 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)
9		386.1	0.89	δ 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 3H), 4.63 (br t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H)

Пример 10. Получение 2-(2-этоксиэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амина



Стадия 1. 7-бром-*N*,2-бис(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амин

К раствору 7-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[3,4-*c*]хинолина (2,428 г, 6,03 ммоль) в DMSO (20,10 мл) при комнатной температуре добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,576 мл, 12,06 ммоль) с последующим *N,N*-диизопропилэтиламином (3,15 мл, 18,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (500 мл), промывали H₂O (2 × 250 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны) с получением 7-бром-*N*,2-бис(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина (2,880 г, 95%) в виде грязно-белой пены. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.66 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LC-MS *m/z* 503/505 [M+H]⁺

Стадия 2. *N*,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амин

К раствору пиразола (97 мг, 1,43 ммоль), 7-бром-*N*,2-бис(4-метоксибензил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина (600 мг, 1,19 ммоль), йодида меди(I) (11,35 мг, 0,060 ммоль) и (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-диметилциклогексан-1,2-диамина (33,9 мг, 0,238 ммоль) в толуоле (2,5 мл) добавляли карбонат калия (362 мг, 2,62 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 и перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексан) с получением *N*,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина (495 мг, 85%). LC-MS m/z 491.4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амин

К раствору *N*,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина (501 мг, 1,02 ммоль) в TFA (3934 мкл, 51,1 ммоль) добавляли анизол (1116 мкл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растирали с Et₂O, а затем фильтровали с получением 7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина, соли TFA (350 мг, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 8.26 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 8.11 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.83 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 6.63 (d, *J*=1.8 Гц, 1H); LC-MS m/z 251.1 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-(2-этоксипропил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амин

К раствору 1-бром-2-этоксипропана (9,17 мг, 0,060 ммоль) и 7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*c*]хинолин-4-амина (15 мг, 0,060 ммоль) в DMF (0,3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (78 мг, 0,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч перед фильтрованием. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 6% В, 6-46% В в течение 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-этоксипропил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-2*H*-

пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (6,9 мг, 26%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.4, 2.1 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.60 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.92 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.48 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.08 (t, J=6.9 Гц, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 323.2 [M+H]⁺; RT: 1.03 мин.

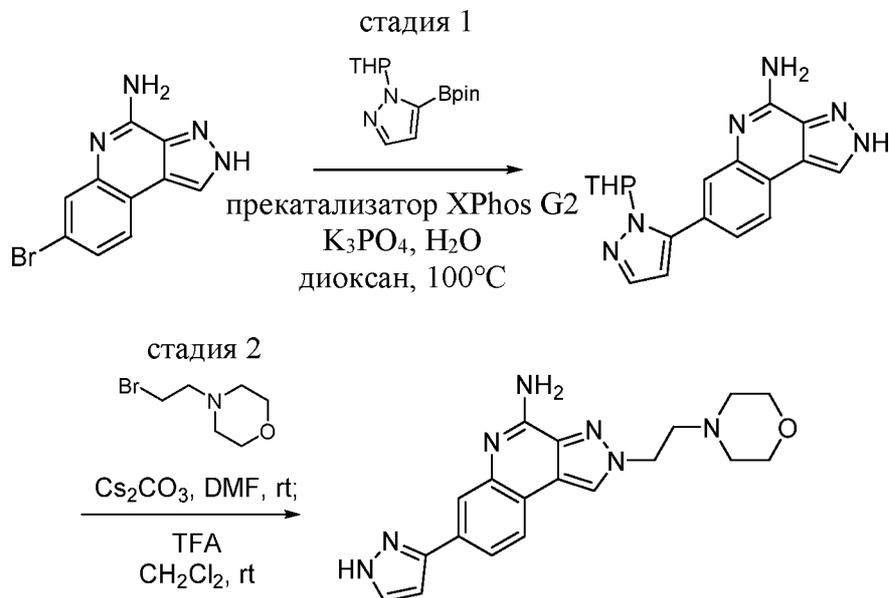
Соединения по примерам 11-19 получали в соответствии с методиками синтеза, описанным в примере 10, из соответствующих исходных материалов. Метод LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пример №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
11		362.2	0.85	δ 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.57 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.71 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.17 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 2.15 (br t, J=7.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H)
12		373.0	1.18	δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.81 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 4.50 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)
13		364.2	1.01	δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.66 - 3.46 (m, 4H), 2.91 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 4H)

14		342.0	1.08	δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.3, 5.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (s, 2H)
15		353.0	1.19	δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.61 (br t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.96 (br t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)
16		348.2	0.95	δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 2.25 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 1H)
17		335.2	1.24	δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.78 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.01 (br dd, $J=12.1, 6.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 1H)
18		349.2	1.16	δ 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.58 - 4.33 (m, 2H), 3.84 (br t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.31 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.81 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.64 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 1H)
19		336.3	1.03	δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.17

				(m, 2H), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
--	--	--	--	-----------------------------------

Пример 20. Получение 2-[2-(морфолин-4-ил)этил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (2,988 г, 7,92 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (3,31 г, 11,9 ммоль) и трехосновного фосфата калия (5,05 г, 23,8 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N_2 , затем ее смешивали с диоксаном (33,0 мл) и H_2O (6,60 мл). Полученную суспензию барботировали N_2 в течение 15 мин, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,312 г, 0,396 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (400 мл) и H_2O (400 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт смешивали с CH_2Cl_2 (10 мл), фильтровали и промывали CH_2Cl_2 (3×10 мл) с получением 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (1,865 г, 70%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.59 - 13.20 (m, 1H), 8.82 - 8.51 (m, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.49 (d, $J=1.3$ Гц,

1H), 5.30 (dd, $J=10.0$, 2.0 Гц, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (br d, $J=13.1$ Гц, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H); LC-MS m/z 335 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-[2-(морфолин-4-ил)этил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

К раствору 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (16,3 мг, 0,049 ммоль) в DMF (162 мкл) добавляли карбонат цезия (47,6 мг, 0,146 ммоль) с последующим 4-(2-бромэтил)морфолином, гидробромидом (14,7 мг, 0,054 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали.

Неочищенный продукт смешивали с CH_2Cl_2 (200 мкл) и TFA (200 мкл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 6% В, 6-46% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт (более полярный из двух наблюдаемых региоизомерных продуктов), объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-морфолиноэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (10,8 мг, 59%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.73 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.56 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 4H), 2.88 (br t, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 4H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 363.9 $[M+H]^+$; RT: 0.84 мин.

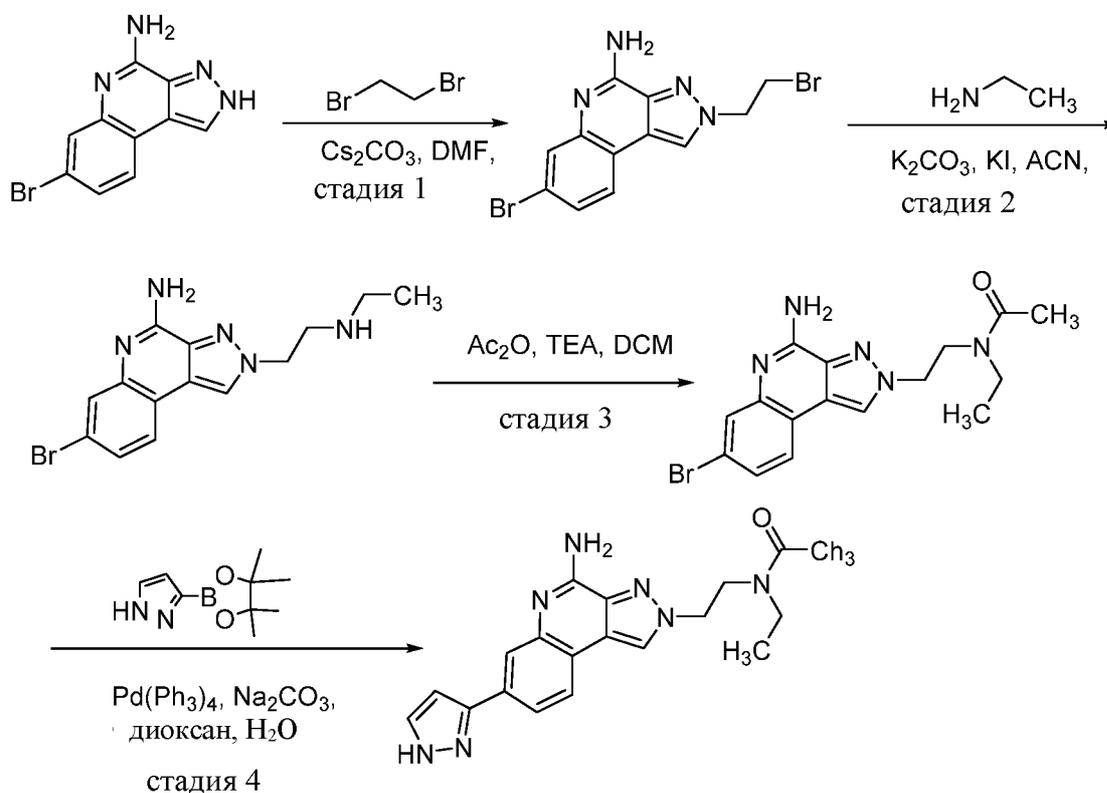
Соединения по примерам 21-28 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 20, из соответствующих исходных

материалов. В примере 27 реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Для реакций, в которых два региоизомерных пика наблюдались с помощью HPLC, продукт обычно был основным пиком и был более полярным из двух пиков, наблюдаемых в используемых условиях HPLC. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
21		322.2	0.61	δ 9.00 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 4.94 (br t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 2.87 (s, 6H)
22		336.1	0.86	δ 13.27 - 12.87 (m, 1H), 9.98 - 9.19 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.91 (br d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.39 - 2.30 (m, 2H)
23		398.1	1.21	δ 10.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.88 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.52 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (br t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 3.13 (br t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H)
24		336.4	0.80	δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (br t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.96 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H)
25		342.1	1.02	δ 9.03 (s, 1H), 8.54 (br d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.05 (br d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.85 (s, 2H)

26		370.2	0.95	δ 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (br d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.63 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.4, 5.0$ Hz, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 3H), 4.45 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H)
27		378.0	0.92	δ 13.41 - 12.76 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 7.02 - 6.80 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.47 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 4H), 2.37 - 2.32 (m, 4H), 2.31 (br t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H)
28		385.0	0.87	δ 11.01 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.49 (br s, 2H)

Пример 29. Получение *N*-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*c*]-хинолин-2-ил]этил]-*N*-этилацетамида



Стадия 1. 7-бром-2-(2-бромэтил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В круглодонную колбу на 250 мл вносили 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (2 г, 7,60 ммоль, 1 экв.), DMF (70 мл, 957,67 ммоль), Cs₂CO₃ (5,0 г, 15,20 ммоль, 2 экв.) и 1,2-дибромэтан (2,1 г, 11,40 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и затем разбавляли EtOAc (350 мл). Полученную смесь промывали H₂O (2 × 100 мл) и рассолом (2 × 100 мл). Затем смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя смесь этилацетат/петролейный эфир (0-70%) с получением 7-бром-2-(2-бромэтил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (1,5 г, 53%) в виде твердого вещества. LC-MS *m/z* [M+H]⁺ = 368.9.

Стадия 2. 7-бром-2-[2-(этиламино)этил]-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В 30-мл герметичную пробирку вносили 7-бром-2-(2-бромэтил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (500 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.), ACN (10 мл, 0,24 ммоль), K₂CO₃ (373,5 мг, 2,70 ммоль, 2 экв.), KI (22,4 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и этанамин (609,2 мг, 13,51 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 65°C. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол (0-10%) с получением 7-бром-2-[2-(этиламино)этил]-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (250 мг, 55%) в виде твердого вещества. LC-MS *m/z* [M+H]⁺ = 334.1.

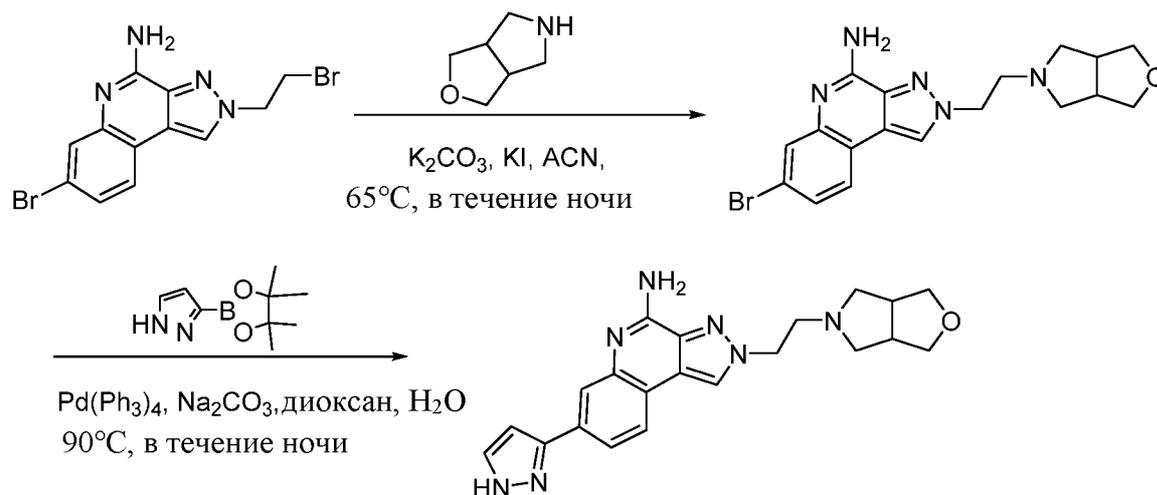
Стадия 3. N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-N-этилацетамид

В 25-мл трехгорлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили 7-бром-2-[2-(этиламино)этил]-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин (250 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл, 157,30 ммоль), TEA (227,1 мг, 2,24 ммоль, 3 экв.) и Ac₂O (91,6 мг, 0,90 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали *в вакууме* и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол (0-10%) с получением N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил)-N-этилацетамида (200 мг, 71%) в виде твердого вещества. LC-MS *m/z* [M+H]⁺ = 376.1.

Стадия 4. N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил]-N-этилацетамид

В 25-мл круглодонную колбу вносили N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-N-этилацетамид (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), Na₂CO₃ (112,7 мг, 1,06 ммоль, 2 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (206,3 мг, 1,06 ммоль, 2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (61,4 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл, 0,06 ммоль) и H₂O (1,25 мл, 620,08 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол (10:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, используя следующие условия: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, колонка 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 13% В до 40% В в течение 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,55 мин. Это обеспечило получение N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил]-N-этилацетамида (82,6 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm): δ 13.33-12.84 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94-7.64 (m, 4H), 6.80-6.74 (m, 3H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.34-3.06 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H). Методы LC: колонка: Kinetex EVO 3.0 мм x 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH₃H₂O; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10 %В до 95 %В в течение 2 мин, затем удерживание в течение 0,60 мин при 95%В; скорость потока: 1,2 мл/мин. *m/z* [M+H]⁺ = 336.3. LC RT: 1,030 мин.

Пример 30. Получение 2-(2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил}этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина



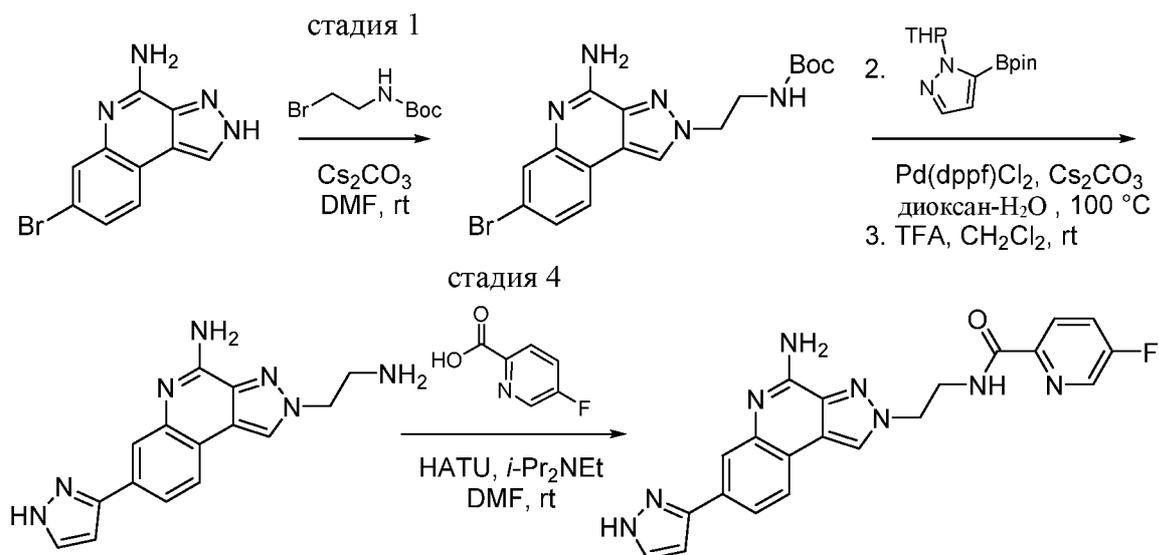
Стадия 1. 7-бром-2-(2-[гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]этил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В 30-мл герметичную пробирку вносили 7-бром-2-(2-бромэтил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (400 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (298,8 мг, 2,16 ммоль, 2 экв.), KI (17,9 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол (611,6 мг, 5,40 ммоль, 5 экв.) в ACN (10 мг, 0,24 ммоль, 0,225 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 65°C. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (0-10%) с получением 7-бром-2-(2-[гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]этил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (120 мг, 28%) в виде твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 402.1$.

Стадия 2. 2-(2-[гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]этил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

В 30-мл герметичную пробирку вносили 7-бром-2-(2-[гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]этил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин (120 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), Na_2CO_3 (63,2 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (115,8 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (34,5 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя смесь дихлорметан/метанол (0-10%). Неочищенный продукт снова очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, колонка 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 40% В в течение 7,5 мин; 210/254 нм; RT: 6,90 мин. Это обеспечило получение 2-(2-[гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]этил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (27,9 мг, 24%) в виде твердого вещества. 1H -ЯМР: (300 МГц, $DMSO-d_6$, ppm): δ 13.28-12.85 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91-7.63 (m, 4H), 6.77-6.74 (m, 3H), 4.56-4.51 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 2H). Методы LC: колонка: Kinetex EVO 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH_3H_2O ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10 %В до 95 %В в течение 2 мин, затем удерживание 0,60 мин при 95%В; скорость потока: 1,2 мл/мин. m/z $[M+H]^+ = 390.2$. LC RT: 1,030 мин.

Пример 31. Получение N-{2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-5-фторпиридин-2-карбоксиамида



Стадия 1. трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамат

К раствору 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (3,00 г, 7,96 ммоль) в DMF (22,73 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (7,78 г, 23,87 ммоль) с последующим трет-бутил (2-бромэтил)карбаматом (1,961 г, 8,75 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и H₂O (300 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Добавляли целит и смесь концентрировали *in vacuo*. Этот продукт в сухом виде загружали на колонку и очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля с картриджем с твердой загрузкой 25 г; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (2,06 г, 64%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.05 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 6.98 (br s, 2H), 4.45 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 3.48 (q, J=6.0 Гц, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS *m/z* 406/408 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат

Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамата (1,01 г, 2,49 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,037 г, 3,73 ммоль) и карбоната цезия (2,430

г, 7,46 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (22,37 мл) и H₂O (2,486 мл). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 15 мин, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,091 г, 0,124 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 1 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (300 мл), промывали H₂O (150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (1,2 г, колич.) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 1.8 Гц, 1H), 7.07 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.48 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.30 (dd, J=10.0, 2.0 Гц, 1H), 4.48 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.50 (q, J=6.0 Гц, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.79 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.35 (s, 9H); LC-MS *m/z* 478 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(2-аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA.

К раствору трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (1,2 г, 2,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (6,17 мл) добавляли TFA (6,17 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et₂O (75 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 10 мл) с получением 2-(2-аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин, 2 TFA (1,121 г, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.69 - 12.94 (m, 1H), 9.85 - 9.68 (m, 1H), 9.38 - 9.22 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (br s, 2H), 7.94 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.80 (d, J=2.1 Гц, 1H), 4.77 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H); LC-MS *m/z* 294 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-{2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил}-5-фторпиридин-2-карбоксамид

К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) и 5-фторпиколиновой кислоты (10,8 мг, 0,077 ммоль) в DMF (384 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-

диизопропилэтиламин (53,5 мкл, 0,307 ммоль), а затем НАТУ (29,2 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,2 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удержание при 2% В, 2-42% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-5-фторпиколинамид, 2 TFA (15,8 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.06 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 3H), 7.90 - 7.77 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (br t, J=5.9 Гц, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1 % трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1 % трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 417.3 [M+H]⁺; RT: 1.13 мин.

Альтернативная методика получения N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло-[3,4-с]хинолин-2-ил]этил}-5-фторпиримидин-2-карбоксамид

К раствору 5-фторпиколиновой кислоты (29,8 мг, 0,211 ммоль) в DMF (479 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (66,8 мкл, 0,384 ммоль) с последующим НАТУ (72,9 мг, 0,192 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем по каплям добавляли к раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (100 мг, 0,192 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 0,575 ммоль) в DMF (479 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали 10% водн. LiCl (2 x 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт помещали в MeOH-CH₂Cl₂, добавляли целит и смесь концентрировали *в вакууме*. Этот продукт

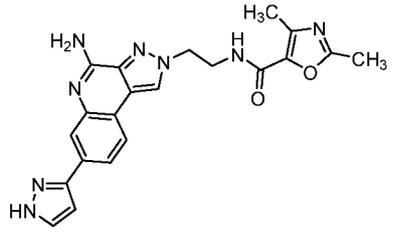
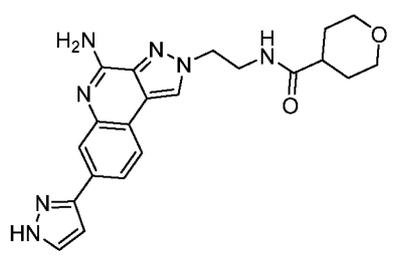
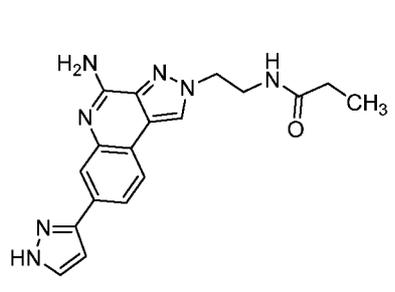
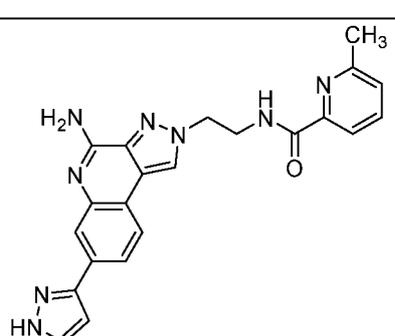
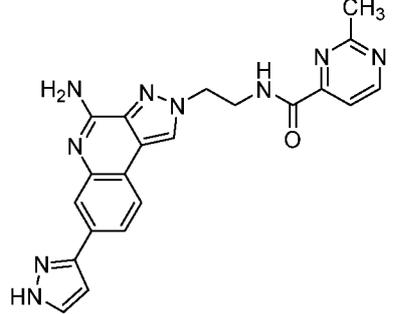
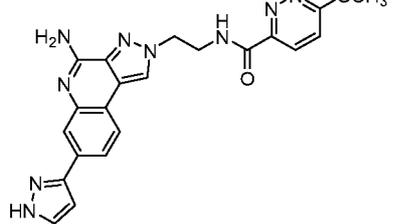
загружали на колонку в сухом виде и очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля RediSep Gold с картриджем с твердой загрузкой 5 г; линейный градиент 0-20% MeOH-CH₂Cl₂) с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-5-фторпиколинамида (33,7 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.33 - 12.77 (m, 1H), 9.04 (t, *J*=5.9 Гц, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.62 (d, *J*=2.7 Гц, 1H), 8.09 (dd, *J*=8.7, 4.7 Гц, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.82 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 6.74 (br s, 2H), 4.65 (t, *J*=6.2 Гц, 2H), 3.88 (q, *J*=6.2 Гц, 2H); LC-MS *m/z* 417 [M+H]⁺.

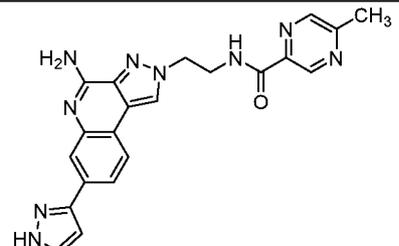
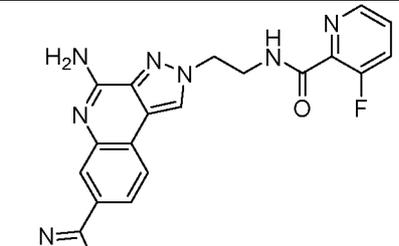
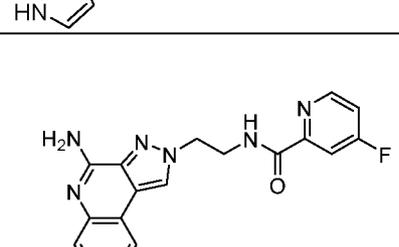
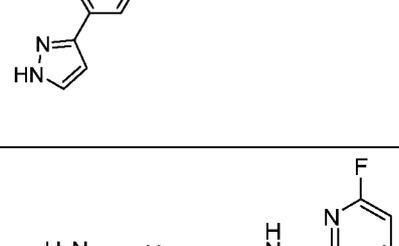
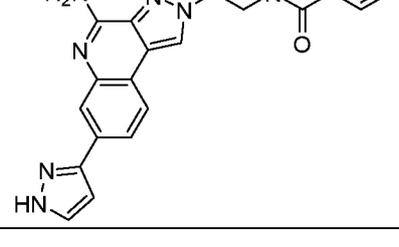
Соединения по примерам 32-101 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 31, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

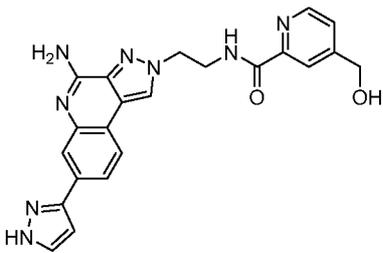
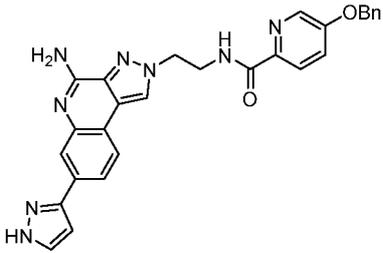
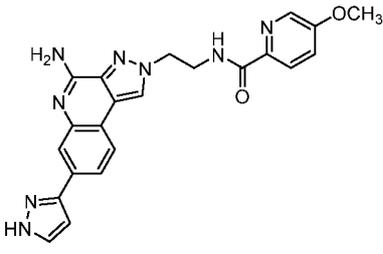
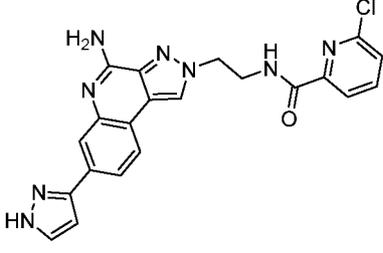
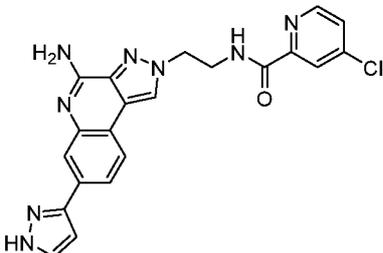
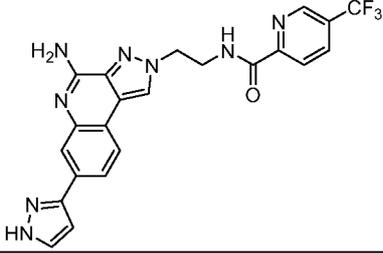
Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
32		442.3	0.98	δ 8.54 (s, 1H), 8.12 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (br d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.80 (br s, 2H), 6.75 - 6.71 (m, 3H), 4.49 (br t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 2H)
33		336.1	0.73	δ 8.63 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)
34		364.2	0.86	δ 8.61 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.81 - 7.54 (m, 1H), 6.90 - 6.64 (m, 2H), 4.48 (br t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.30 (quin, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H)

35		352.2	0.69	δ 8.67 (s, 1H), 8.02 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.54 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.53 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.80 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H)
36		398.2	0.98	δ 8.70 (s, 1H), 8.67 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 2H), 4.63 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.82 (q, $J=5.7$ Hz, 2H)
37		399.3	0.95	δ 13.71 - 13.34 (m, 1H), 9.91 - 9.67 (m, 1H), 9.33 - 9.12 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.71 (br d, $J=3.6$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (br d, $J=4.1$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H)
38		399.2	0.95	δ 8.94 (s, 1H), 8.88 (br t, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (br d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.13 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 3H), 4.63 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H)
39		399.3	1.06	δ 13.54 - 13.37 (m, 1H), 9.89 - 9.76 (m, 1H), 9.24 - 9.13 (m, 1H), 9.11 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.62 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.09 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.60 (br t, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (br t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H)

40		428.1	1.16	δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.61 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 5H)
41		412.2	1.20	δ 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.59 (br t, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.60 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (br t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)
42		416.1	1.17	δ 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 4H), 7.27 (br t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 3.85 (q, $J=5.4$ Hz, 2H)
43		419.2	1.06	δ 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.62 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 6.73 (br s, 3H), 4.62 (br t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.83 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)
44		389.3	0.75	δ 13.16 - 12.98 (m, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 7.94 - 7.78 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 4.68 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H)
45		416.3	0.84	δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.59 (br t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

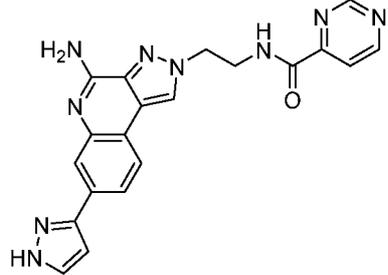
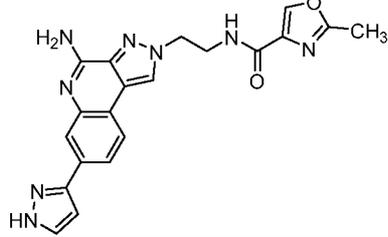
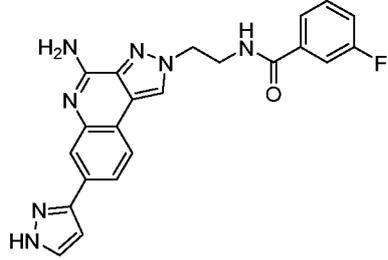
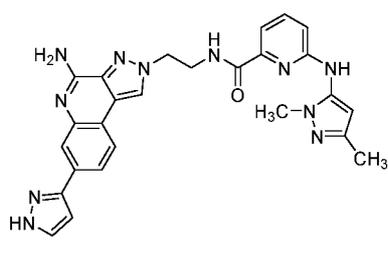
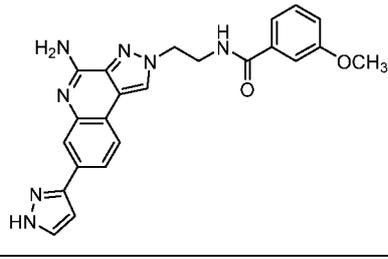
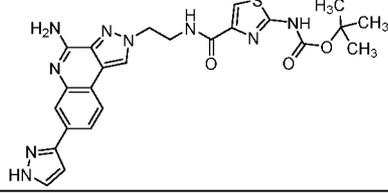
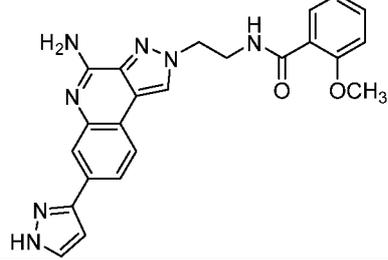
46		417.4	0.32	δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.92 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 6.73 (br s, 3H), 4.58 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.77 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)
47		406.2	0.96	δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.97 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.55 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (q, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 4H)
48		350.2	0.97	δ 13.55 - 12.85 (m, 1H), 9.59 - 9.01 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.65 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)
49		413.0	1.27	δ 13.35 - 12.51 (m, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.71 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 2H), 4.68 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)
50		413.9	1.05	δ 12.99 - 12.71 (m, 1H), 9.17 - 9.12 (m, 1H), 8.92 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 6.96 - 6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)
51		430.2	0.96	δ 8.68 (s, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.98 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.83 - 6.59 (m, 3H), 4.64 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)

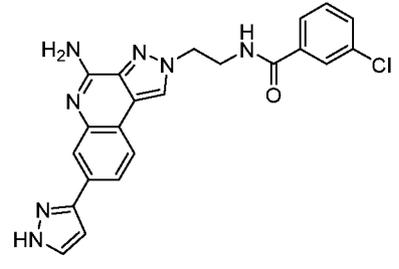
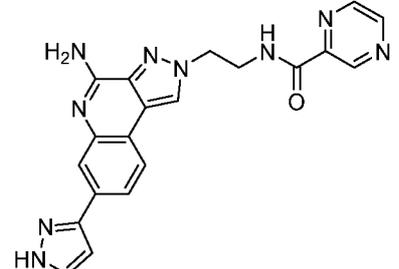
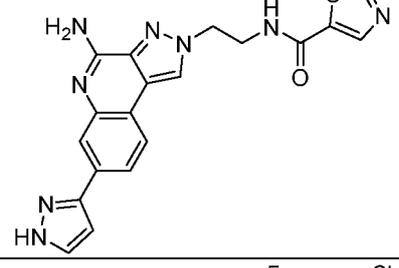
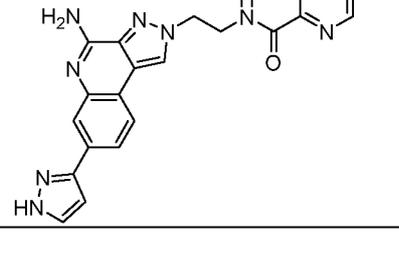
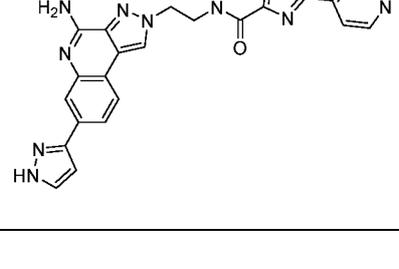
52		414.3	1.04	δ 9.06 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 4.62 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.85 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)
53		416.9	1.09	δ 13.87 - 12.93 (m, 1H), 9.81 - 9.11 (m, 2H), 9.01 - 8.94 (m, 2H), 8.46 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.66 (dt, $J=8.4, 4.1$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J=5.9$ Hz, 2H)
54		416.8	1.13	δ 13.81 - 13.44 (m, 1H), 9.92 - 9.71 (m, 1H), 9.42 - 9.23 (m, 1H), 9.19 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.88 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.78 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.73 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J=5.5$ Hz, 2H)
55		417.1	1.12	δ 13.60 - 12.92 (m, 1H), 9.91 - 9.60 (m, 1H), 9.28 - 9.06 (m, 1H), 9.01 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 3H), 7.92 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.41 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.72 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J=6.1$ Hz, 2H)
56		481.3	1.38	δ 13.75 - 12.92 (m, 1H), 9.92 - 9.57 (m, 1H), 9.46 - 9.17 (m, 1H), 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.96 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)

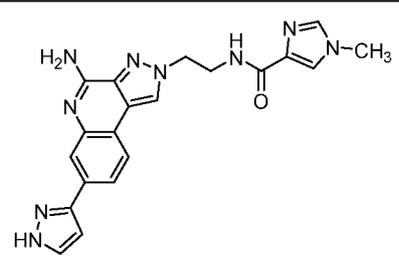
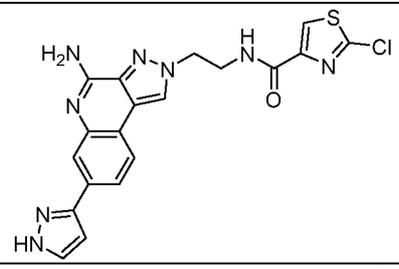
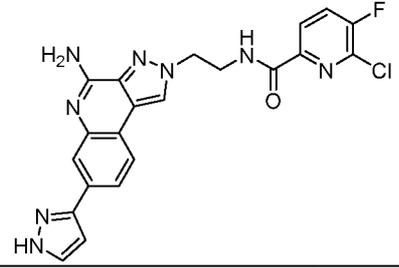
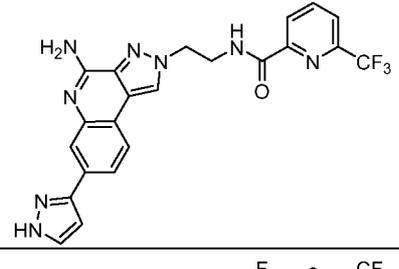
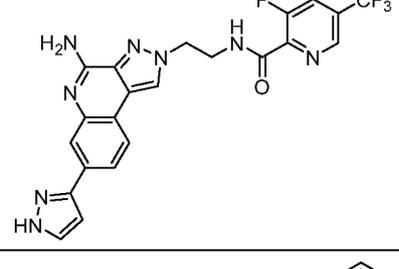
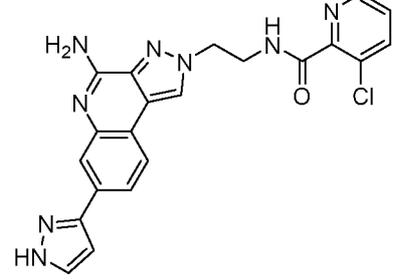
57		429.0	0.87	δ 9.10 - 9.03 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.50 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 2H), 4.60 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.90 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)
58		505.0	1.47	δ 8.96 (s, 1H), 8.93 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.08 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.95 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.59 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.71 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.90 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
59		429.0	1.23	δ 8.90 - 8.83 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.98 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.52 (br dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.65 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 5H)
60		433.1	1.25	δ 9.04 - 8.95 (m, 2H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.73 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.73 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.91 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H)
61		433.3	1.20	δ 9.18 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.75 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.73 (br t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.92 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)
62		467.1	1.37	δ 9.33 - 9.26 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.41 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.18 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.08 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 4.74 (br t, $J=5.5$

				Hz, 2H), 3.94 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)
63		457.4	1.01	δ 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 3H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.69 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)
64		424.4	0.98	δ 9.31 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.13 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.08 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 4.73 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.93 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
65		429.3	1.19	δ 8.72 (s, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.77 - 7.57 (m, 3H), 7.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.89 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)
66		435.3	0.96	δ 8.99 (s, 1H), 8.97 - 8.93 (m, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 3H), 7.89 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 3.88 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H)
67		483.3	1.26	δ 9.12 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.15 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.06 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.89 (br q, $J=5.5$ Hz, 2H)
68		417.3	1.12	δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.55 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 4.59 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.78 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

69		389.3	0.86	δ 9.07 - 8.97 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.05 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.68 (br t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.85 (br q, $J=5.3$ Hz, 2H)
70		400.3	0.79	δ 9.22 (br s, 1H), 8.94 (br d, $J=4.6$ Hz, 3H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.05 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.67 (br t, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 2H)
71		471.2	1.21	δ 8.96 (s, 1H), 8.89 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.10 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.90 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.68 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.84 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.52 (br s, 3H)
72		433.3	1.25	δ 9.09 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.02 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.65 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.88 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
73		400.2	0.97	δ 9.56 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.39 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.17 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.00 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.89 (br dd, $J=8.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 4.73 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.95 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
74		416.1	1.19	δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.63 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.82 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)

75		400.2	1.00	δ 9.30 (br s, 2H), 9.04 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.90 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
76		403.4	0.91	δ 8.69 (s, 1H), 8.49 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.60 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.80 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H)
77		415.8	1.23	δ 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.82 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
78		508.1	0.96	δ 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.89 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.40 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.89 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)
79		428.3	1.16	δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.07 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.81 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H)
80		520.1	1.41	δ 8.74 (s, 1H), 8.06 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.63 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.85 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)
81		428.1	1.23	δ 8.98 (s, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.11 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.89 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.08 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.00 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.79 (br s,

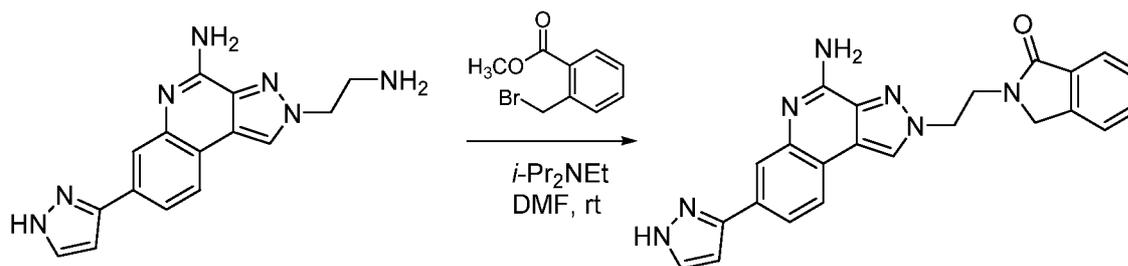
				1H), 4.71 (br t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.89 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)
82		432.0	1.24	δ 8.79 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.82 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)
83		400.3	1.02	δ 9.22 - 9.13 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H)
84		389.3	0.79	δ 8.99 (br s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.10 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J=19.5$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.83 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H)
85		451.3	1.36	δ 8.97 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.19 (br d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.85 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H)
86		482.2	0.95	δ 8.81 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.68 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.90 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H)

87		402.0	0.72	δ 8.95 (s, 1H), 8.27 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.89 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.67 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.84 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H)
88		439.2	1.16	δ 8.95 (s, 1H), 8.79 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.88 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.68 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.85 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)
89		451.0	1.27	δ 9.00 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.84 - 7.58 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.66 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.87 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
90		467.1	1.30	δ 8.99 (s, 2H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.10 (br dd, $J=13.7, 7.6$ Hz, 3H), 7.88 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.75 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.94 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
91		485.3	1.18	δ 9.09 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.65 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.88 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H)
92		432.9	1.05	δ 8.97 (s, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.53 (dd, $J=4.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.89 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=8.3, 4.7$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H)

93		406.4	1.02	δ 8.88 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.58 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.48 (br s, 4H), 3.39 (br t, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 3H), 1.29 - 1.17 (m, 1H)
94		413.0	1.04	δ 9.01 - 8.95 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (br s, 3H), 7.77 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.88 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)
95		405.1	0.88	δ 9.13 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.74 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.64 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.86 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H)
96		419.3	1.14	δ 9.00 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.81 (br dd, $J=15.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)
97		405.2	1.00	δ 9.14 - 9.07 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 4.72 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.89 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H)
98		466.3	1.05	δ 9.19 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.12 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.08 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.58 (br t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.99 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)

99		402.2	0.79	δ 8.76 - 8.62 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.61 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H)
100		452.3	0.98	δ 9.83 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (br dd, $J=12.5, 7.9$ Hz, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.41 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 2H), 4.07 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)
101		439.3	1.04	δ 9.25 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=6.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.67 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.96 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H)

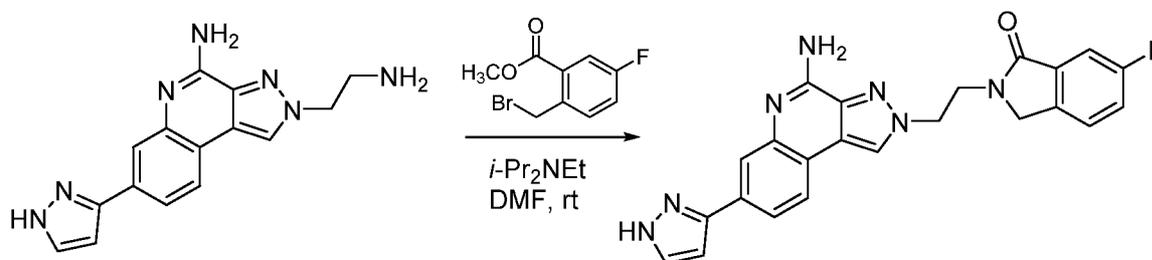
Пример 102. Получение 2-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (50 мг, 0,096 ммоль) в DMF (479 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл, 0,48 ммоль) и метил 2-(бромметил)бензоат (22,0 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS, используя

следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)изоиндолин-1-она (6,5 мг, 16%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.86 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.76 - 7.52 (m, 5H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 2H), 4.73 (br t, J=5.8 Гц, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (br t, J=5.5 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 410.0 [M+H]⁺; RT: 1.11 мин.

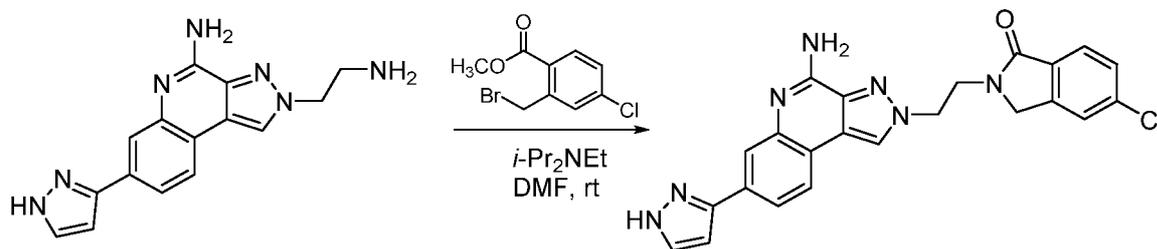
Пример 103. Получение 2-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-6-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (50 мг, 0,096 ммоль) в DMF (479 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл, 0,48 ммоль) и метил 2-(бромметил)-5-фторбензоат (23,7 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В:

95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдержка 0 минут при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-6-фторизоиндолин-1-она, TFA (16,1 мг, 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.3, 4.4 Гц, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.81 (br t, J=5.6 Гц, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (br t, J=5.5 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). *m/z* 428.3 [M+H]⁺; RT: 1,35 мин.

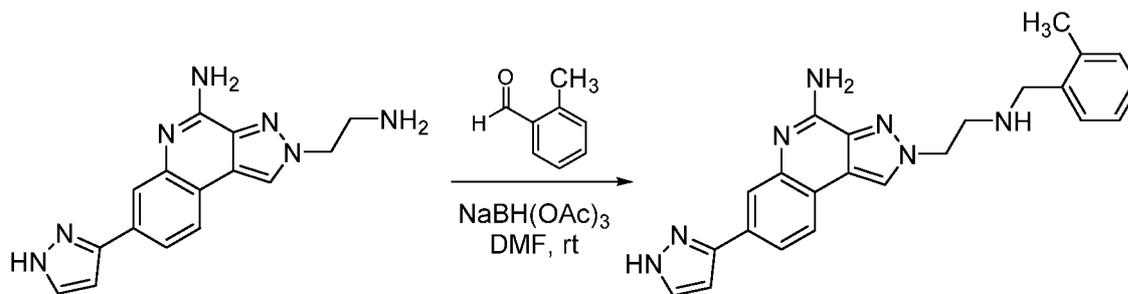
Пример 104. Получение 2-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-5-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (50 мг, 0,096 ммоль) в DMF (479 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл, 0,479 ммоль) и метил 2-(бромметил)-4-хлорбензоат (25,3 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-

(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-5-хлоризоиндолин-1-она (11,9 мг, 28%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 4H), 7.50 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.74 (br t, $J=5.5$ Гц, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (br t, $J=5.4$ Гц, 2H). Аналитический метод LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,0 при 100 % В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT: 1,37 мин.

Пример 105. Получение 2-(2-((2-метилфенил)метил)амино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (35 мг, 0,067 ммоль) в DMF (336 мкл) добавляли 2-метилбензальдегид (10,1 мкл, 0,087 ммоль), а затем триацетоксидборгидрид натрия (42,7 мг, 0,201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мкл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-60% В в течение 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-((2-метилбензил)амино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (17,5 мг, 40%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.92

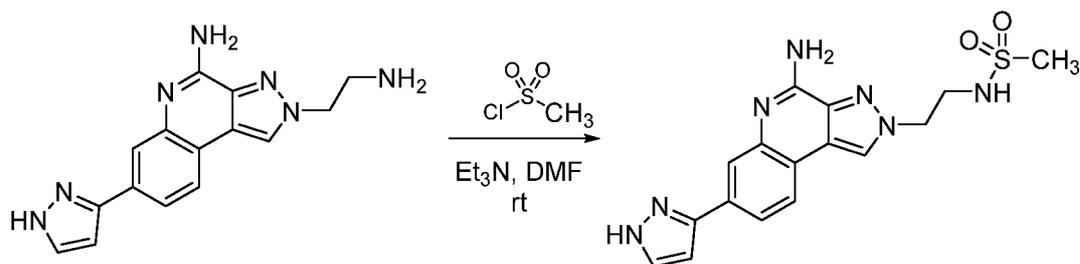
(br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.44 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 398.1 $[M+H]^+$; RT: 1,08 мин.

Соединения по примерам 106-112 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным для примера 105, из соответствующих исходных материалов. Для примеров 106 и 108 триэтиламин (2,5 экв.) добавляли к исходному материалу перед добавлением других реагентов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS $[M+H]^+$	RT (мин)	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6)
106		402.2	0.84	δ 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.99 (br t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.51 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.06 (t, $J=6.1$ Hz, 2H)
107		418.2	0.92	δ 8.66 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 4H), 6.71 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (t, $J=6.1$ Hz, 2H)

108		384.1	0.98	δ 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.73 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 2H), 4.50 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.04 (br t, $J=6.2$ Hz, 2H)
109		336.0	1.04	δ 8.67 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 6.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)
110		385.0	0.92	δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.51 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.04 (br t, $J=5.8$ Hz, 3H)
111		414.1	0.99	δ 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 4.51 (br t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H)
112		385.3	0.94	δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.95 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.66 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.22 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H)

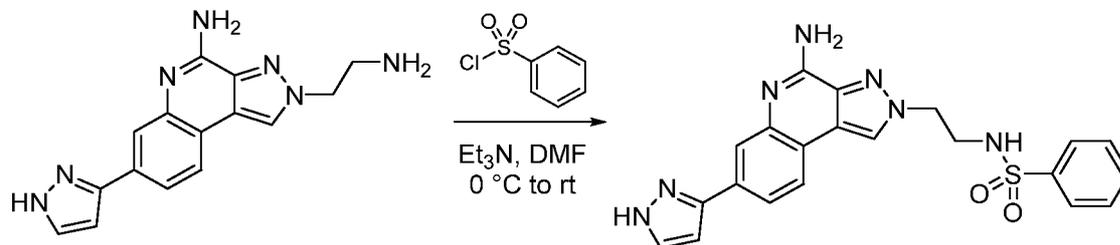
Пример 113. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}метансульфонамида



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (35 мг, 0,067 ммоль) в DMF (224 мкл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (37,4 мкл, 0,269 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (8,1 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции собирали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Продукт дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 13% В, 13-36% В в течение 25 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании UV-сигналов. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)метансульфонамида, TFA (6,1 мг, 19%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.33 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.62 (br t, J=5.6 Гц, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 2.90 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение

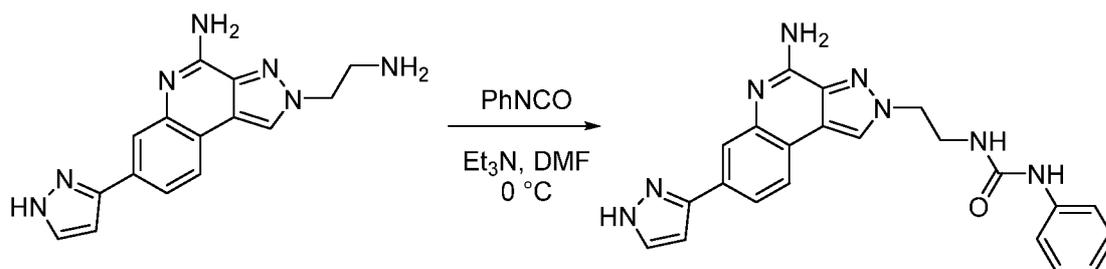
3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 372 $[M+H]^+$; RT: 0,94 мин.

Пример 114. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}бензолсульфонамида



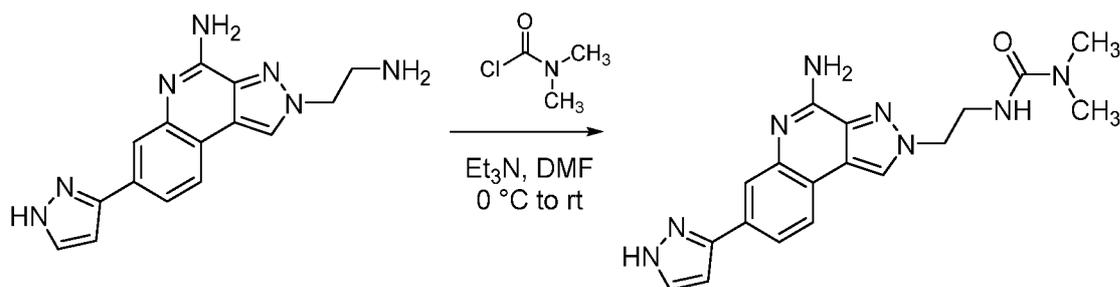
К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (51 мг, 0,098 ммоль) в DMF (326 мкл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (54,5 мкл, 0,391 ммоль), затем бензолсульфонилхлорид (13,1 мкл, 0,103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)бензолсульфонамида (34,3 мг, 80%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 6.72 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 2H), 4.49 (t, *J*=6.1 Гц, 2H), 3.40 (br t, *J*=6.1 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 434.3 $[M+H]^+$; RT: 1 мин.

Пример 115. Получение 3-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-1-фенилмочевины



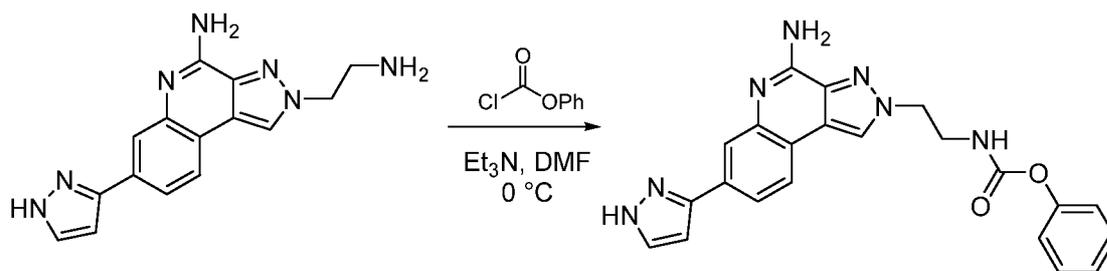
К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) в DMF (384 мкл) при 0°C добавляли триэтиламин (42,8 мкл, 0,307 ммоль), а затем фенилизотиоцианат (8,3 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,2 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 1-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил)этил)-3-фенилмочевины (16,5 мг, 52%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.37 (br d, J=7.7 Гц, 2H), 7.21 (t, J=8.0 Гц, 2H), 6.89 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.73 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.33 - 6.29 (m, 1H), 4.53 (br t, J=5.5 Гц, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H). Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). *m/z* 413.1 [M+H]⁺; RT: 1.14 мин.

Пример 116. Получение 1-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-3,3-диметилмочевины



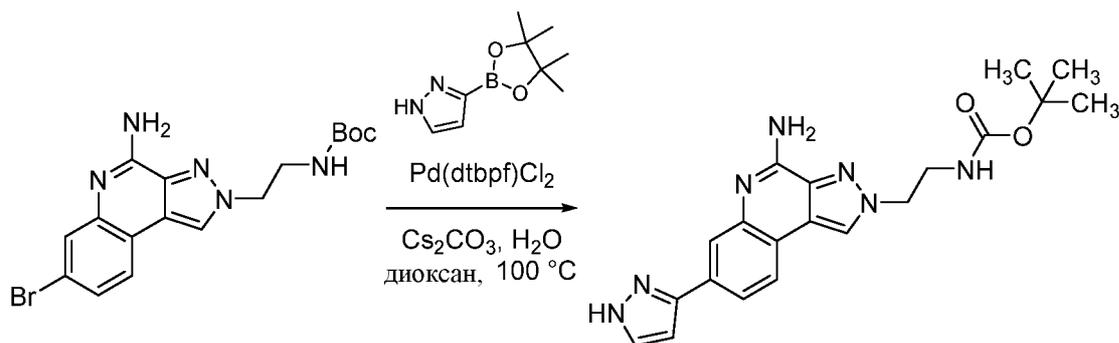
К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) в DMF (384 мкл) при 0°C добавляли триэтиламин (42,8 мкл, 0,307 ммоль), а затем диметилкарбамил хлорид (7,1 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,2 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 1% В, 1-41% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинала на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 3-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-1,1-диметилмочевины (20,5 мг, 73%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.94 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 6.73 (br s, 3H), 6.50 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 4.47 (br t, J=5.9 Гц, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.75 (s, 6H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). *m/z* 365.3 [M+H]⁺; RT: 0,89 мин.

Пример 117. Получение фенил N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил}карбамата



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) в DMF (384 мкл) при 0°C добавляли триэтиламин (42,8 мкл, 0,307 ммоль), а затем фенолхлорформиат (9,6 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,2 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 5%B, 5-45% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением фенол (2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата, TFA (4,9 мг, 12%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.95 - 9.67 (m, 1H), 9.34 - 9.20 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.15 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.96 (br t, J=5.9 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.30 (br t, J=7.6 Гц, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.02 (br d, J=7.7 Гц, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.64 (br t, J=5.4 Гц, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем удерживание в течение 0,75 минут при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детекция: UV при 220 нм. *m/z* 414.4 [M+H]⁺; RT: 1,26 мин.

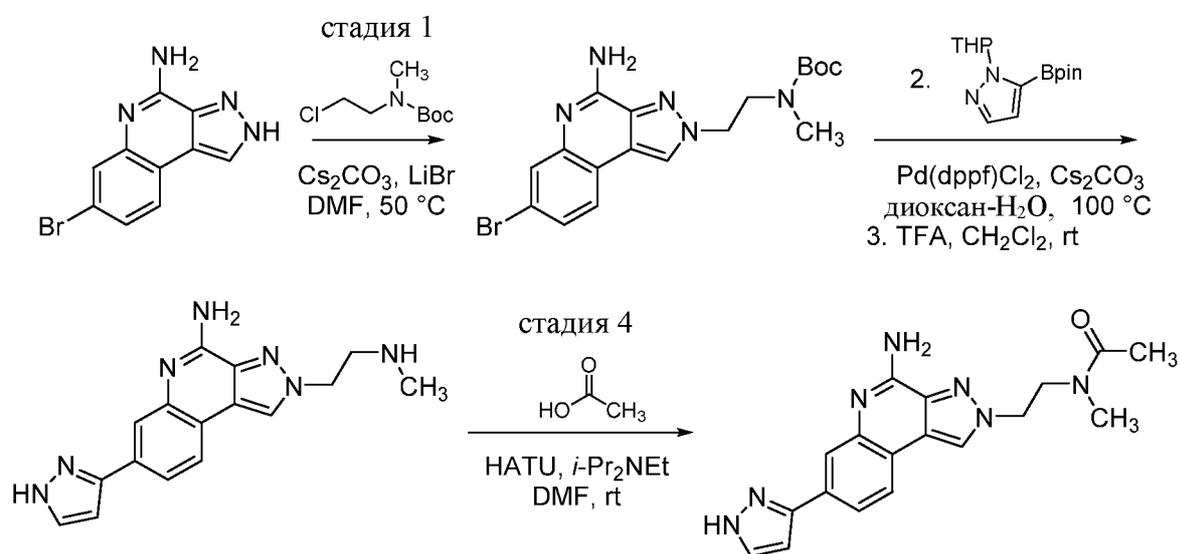
Пример 118. Получение трет-бутил-N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил}карбамата



Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамата (39 мг, 0,096 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (37,3 мг, 0,192 ммоль) и карбоната цезия (94 мг, 0,29 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (864 мкл) и H₂O (96 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен-палладий дихлорид (6,26 мг, 9,60 мкмоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H₂O (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 7% В, 7-45% В в течение 25 минут, затем 7-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Материал дополнительно очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 9% В, 9-49% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-

(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (5,7 мг, 15%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (br d, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.05 (br d, $J=4.7$ Гц, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.47 (br t, $J=5.0$ Гц, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT: 1,18 мин.

Пример 119. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-N-метилацетамида



Стадия 1. трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-(метил)карбамат

К раствору 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (513 мг, 1,36 ммоль) в DMF (4534 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (1330 мг, 4,08 ммоль), затем трет-бутил (2-хлорэтил)(метил)карбамат (290 мг, 1,50 ммоль) и бромид лития (11,8 мг, 0,136 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч, затем при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали 10% водн. LiCl (2 x 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Добавляли целит, и смесь концентрировали в вакууме. Этот материал загружали на колонку в сухом виде и очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля с картриджом для твердой загрузки

25 г; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)(метил)карбамата (321 мг, 56%) в виде желтой пены. ЯМР соответствует соотношению ротамеров ~2:1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.70 - 8.64 (m, 1H), 7.85 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.95 (br s, 2H), 4.54 (t, J=5.5 Гц, 2H), 3.70 (br d, J=3.0 Гц, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 3H), 1.29 (br s, 3H), 1.01 (s, 6H). LC-MS *m/z* 420/422 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)(метил)карбамат

Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)(метил)карбамата (320 мг, 0,761 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (318 мг, 1,14 ммоль) и карбоната цезия (744 мг, 2,28 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (6852 мкл) и H₂O (761 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 минут, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27,9 мг, 0,038 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)(метил)карбамата (305 мг, 81%) в виде желтой пены. ЯМР соответствует соотношению ротамеров ~2:1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.01 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 1.8 Гц, 1H), 6.85 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.30 (dd, J=9.9, 2.0 Гц, 1H), 4.57 (br t, J=5.5 Гц, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (br s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.79 (br d, J=12.3 Гц, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 3H), 1.32 (br s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 6H). LC-MS *m/z* 492 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(2-(метиламино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

К раствору трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)(метил)карбамата (304 мг, 0,618 ммоль) в CH₂Cl₂ (1546 мкл) при комнатной температуре добавляли TFA (1546 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

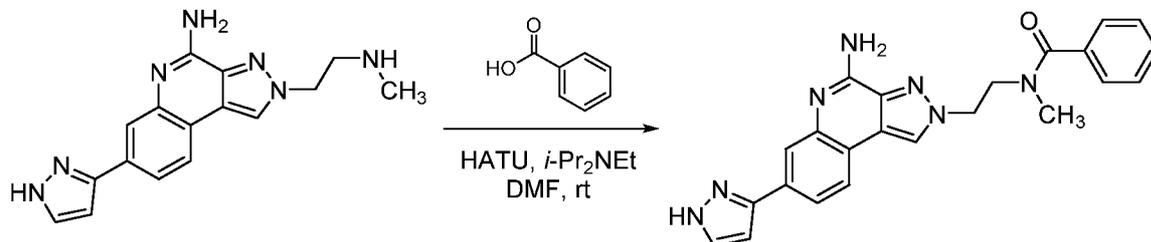
Реакционную смесь концентрировали в потоке N_2 , чтобы удалить примерно половину объема, затем ее по каплям добавляли к Et_2O (20 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et_2O (3×2 мл) с получением 2-(2-(метиламино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (272 мг, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.70 - 12.93 (m, 1H), 9.84 - 9.66 (m, 1H), 9.45 - 9.26 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 - 8.65 (m, 2H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.93 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.80 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.85 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.70 (br s, 3H). LC-MS m/z 308 $[M+H]^+$.

Стадия 4. N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]-этил}-N-метилацетамид

К раствору 2-(2-(метиламино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин, 2 TFA (20 мг, 0,037 ммоль) в DMF (208 мкл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (2,136 мкл, 0,037 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (26,0 мкл, 0,149 ммоль) и HATU (14,20 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-N-метилацетамида, TFA (14,1 мг, 80%). ЯМР соответствует соотношению ротамеров ~2:1. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.80 (br dd, $J=8.1$, 6.6 Гц, 1H), 7.75 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (br t, $J=5.9$ Гц, 0.67H), 4.61 (br t, $J=6.1$ Гц, 1.33H), 3.92 - 3.86 (m, 0.67H), 3.83 (br t, $J=6.1$ Гц, 1.33H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.91 (s, 1H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут,

затем удерживание 0,75 минут при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детекция: UV при 220 нм. m/z 350.3 $[M+H]^+$; RT: 0,87 мин.

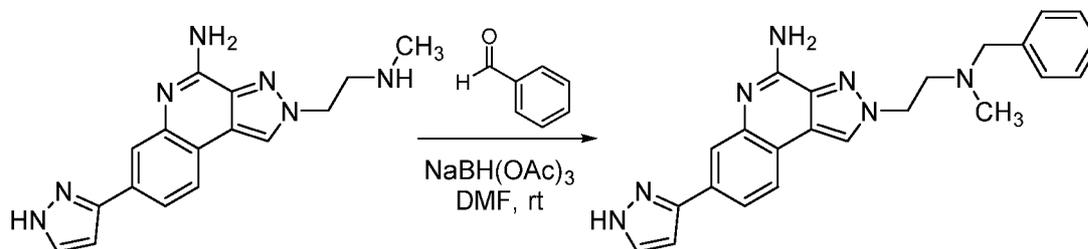
Пример 120. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-N-метилбензамида



К бензойной кислоте (12,6 мг, 0,103 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 М раствор в DMF) (0,374 мл, 0,187 ммоль), а затем HATU (0,4 М раствор в DMF) (0,233 мл, 0,093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем по каплям добавляли к раствору 2-(2-(метиламино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (0,25 М раствор в DMF с 0,75 М N,N-диизопропилэтиламином) (0,374 мл, 0,093 ммоль). Прозрачный оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 7% В, 7-47% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-N-метилбензамида (30,5 мг, 79%). ЯМР соответствует соотношению ротамеров ~2:1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (br s, 0.67H), 8.63 - 8.54 (m, 0.33H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (br d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.46 - 7.12 (m, 4H), 6.94 - 6.56 (m, 4H), 4.74 - 4.68 (m, 1.33H), 4.60 - 4.54 (m, 0.67H), 4.01 - 3.95 (m, 1.33H), 3.82 - 3.75 (m, 0.67H), 3.02 (br s, 1H), 2.74 (br s, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание

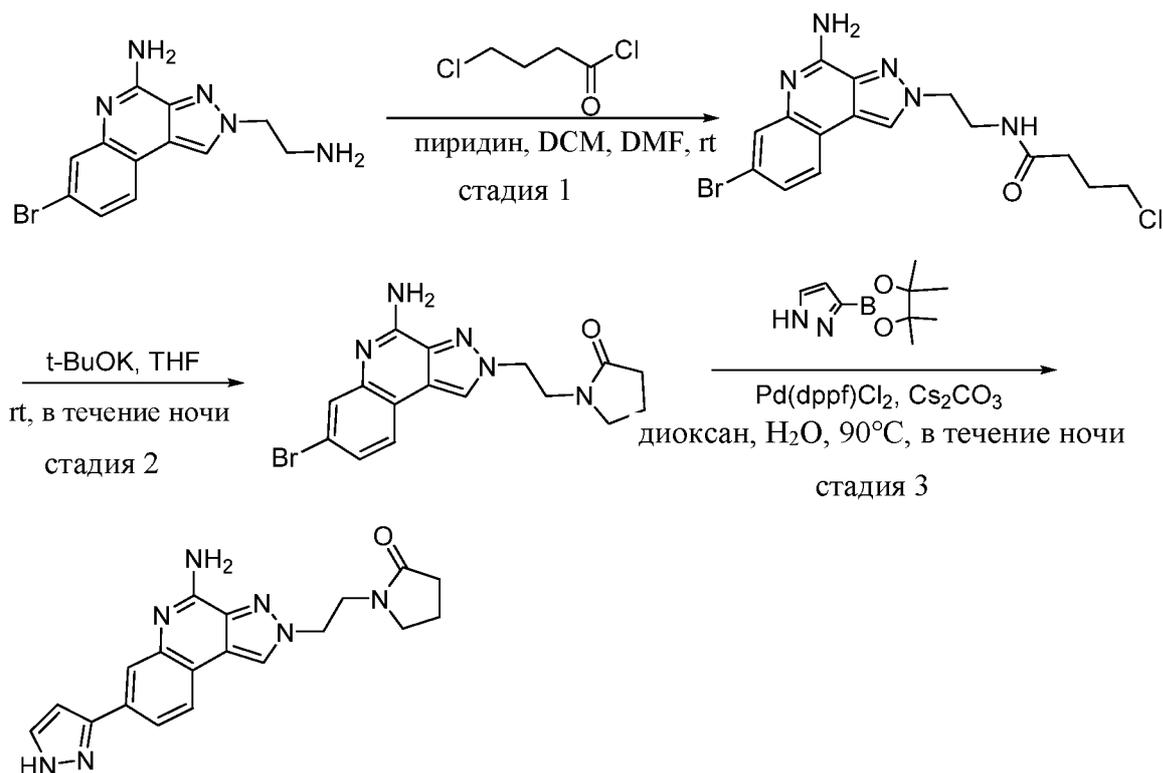
0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 412.1 $[M+H]^+$; RT: 1.21 мин.

Пример 121. Получение 2-{2-[бензил(метил)амино]этил}-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина



К раствору 2-(2-(метиламино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амина при комнатной температуре, 2 TFA (20 мг, 0,037 ммоль) в DMF (187 мкл) добавляли бензальдегид (5,0 мкл, 0,049 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (23,8 мг, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мкл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 12% В, 12-37% В в течение 25 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-(бензил(метил)амино)этил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амина, TFA (10,0 мг, 50%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 1.4$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 6.78 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 2H), 4.23 - 3.97 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0–100% В в течение 3 минут, затем удерживание 0,75 минут при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детекция: UV при 220 нм. m/z 398 $[M+H]^+$; RT: 1,03 мин.

Пример 122. Получение 1-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}пирролидин-2-она



Стадия 1. N-(2-[7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-4-хлорбутанамид.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл вносили 2-(2-аминоэтил)-7-бром-2H-пиразоло [3,4-с] хинолин-4-амин (900 мг, 2,94 ммоль, 1 экв.), DCM (30 мл), пиридин (697,6 мг, 8,82 ммоль, 3 экв.) и 4-хлорбутаноилхлорид (829,0 мг, 5,88 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением MeOH. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением N-(2-[7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-4-хлорбутанамид (240 мг, 21%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS m/z $[M+H]^+ = 390.1$.

Стадия 2. 1-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-пирролидин-2-он

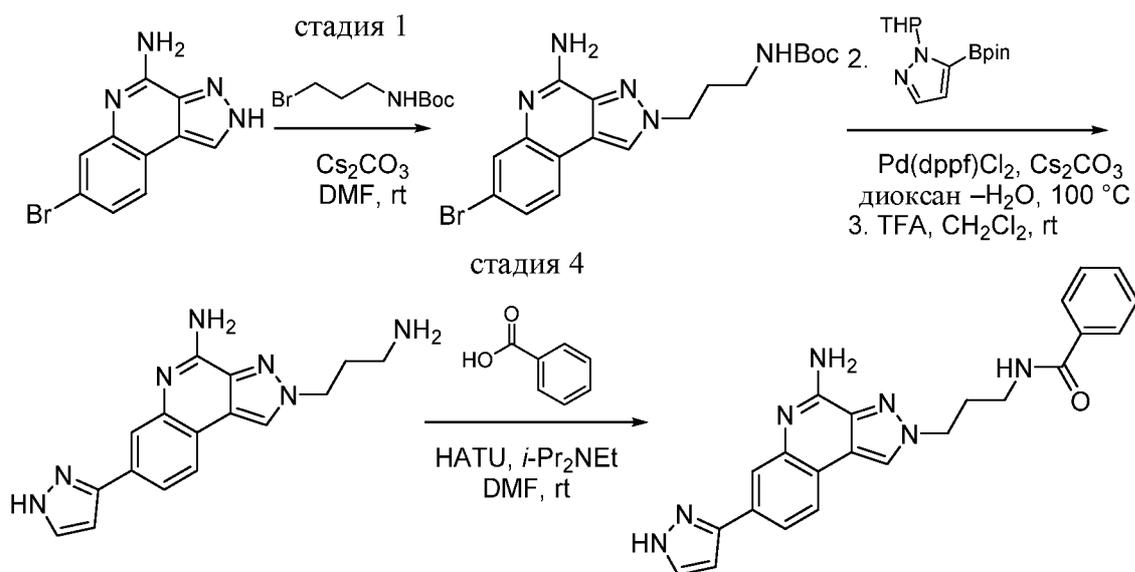
В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)-4-хлорбутанамид (300 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7 мл). Затем добавляли t-BuOK (163,9 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем,

элюируя смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением 1-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)пирролидин-2-она (200 мг, 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 374.1$.

167 Стадия 3. 1-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]-этил]пирролидин-2-он

В герметичную пробирку объемом 20 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили 1-(2-[4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)пирролидин-2-он (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (348,3 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (207,4 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (39,1 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1,25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (15% PhaseB до 40% за 7 мин); детектор, UV. Это обеспечило получение 1-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил]-пирролидин-2-она (35,4 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР: (300 МГц, $DMSO-d_6$, ppm): δ 13.32-12.85 (m br, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90-7.52 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.58-4.56 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H). Методы LC: Колонка: Kinetex EVO 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH_3H_2O ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,60 мин выдержка при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. m/z 362.2 $[M+H]^+$. RT: 0,939 мин.

Пример 123. Получение N-{3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]пропил}бензамида



Стадия 1. трет-бутил (3-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)-пропил)карбамат

К раствору 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина при комнатной температуре, TFA (0,40 г, 1,06 ммоль) в DMFA (3,54 мл) добавляли карбонат цезия (1,037 г, 3,18 ммоль). затем трет-бутил (3-бромпропил) карбамат (0,278 г, 1,17 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (3-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)карбамата (379 мг, 85%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.59 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 4.43 (t, *J*=7.0 Гц, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.04 (quin, *J*=6.9 Гц, 2H), 1.37 (s, 9H). LC-MS *m/z* 420/422 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-бутил (3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)карбамат

Смесь трет-бутил (3-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)-карбамата (378 мг, 0,899 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (375 мг, 1,35 ммоль) и карбоната цезия (879 мг, 2,70 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (8094 мкл) и H₂O (899 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 минут, затем

добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (32,9 мг, 0,045 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 1 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали H₂O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)карбамата (474 мг, колич.) в виде коричневой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=8.0, 1.7 Гц, 1H), 6.98 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.48 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.30 (dd, J=9.9, 2.0 Гц, 1H), 4.46 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.04 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 2.97 (q, J=6.5 Гц, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.79 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.38 (s, 9H). LC-MS *m/z* 492 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA.

К раствору трет-бутил (3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)карбамата (442 мг, 0,899 ммоль) в CH₂Cl₂ (2248 мкл) добавляли TFA (2248 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et₂O (50 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 2 мл) с получением 2-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (423 мг, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.51 (br s, 1H), 9.86 - 9.70 (m, 1H), 9.29 - 9.17 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 1.1 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.2 Гц, 4H), 6.80 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.63 (t, J=6.7 Гц, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H). LC-MS *m/z* 308 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-{3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]-пропил}бензамид.

К раствору 2-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин, 2 TFA (40 мг, 0,075 ммоль) и бензойной кислоты (9,1 мг, 0,075 ммоль) в DMF (374 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (52,1 мкл, 0,299 ммоль), а затем HATU (28,4 мг, 0,075 ммоль).

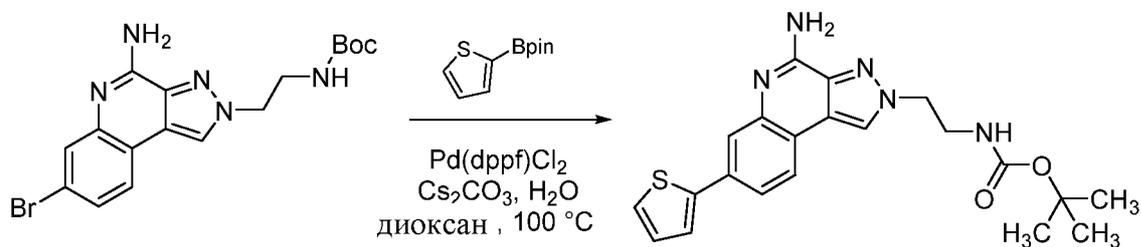
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,2 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 7% В, 7-47% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)пропил)бензамида (10,4 мг, 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.58 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (br d, J=7.4 Гц, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 6.99 - 6.76 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (br t, J=6.7 Гц, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). *m/z* 412.1 [M+H]⁺; RT: 1,17 мин.

Соединения по примерам 124-126 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными описанным для примера 123, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР
-------	-----------	-----------------------------	-------------	--------------------

124		413.3	1.01	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.37 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.2 Гц, 1H), 6.77 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.63 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.59 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.41 (quin, J=6.4 Гц, 2H)
125		431.1	1.16	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.00 (dd, J=8.7, 4.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.54 (td, J=8.5, 2.8 Гц, 1H), 6.76 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.63 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.58 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.41 (quin, J=6.3 Гц, 2H)
126		350.1	1.03	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13.70 - 12.87 (m, 1H), 9.91 - 9.08 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.90 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.53 (br t, J=6.9 Гц, 2H), 3.11 (q, J=6.1 Гц, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)

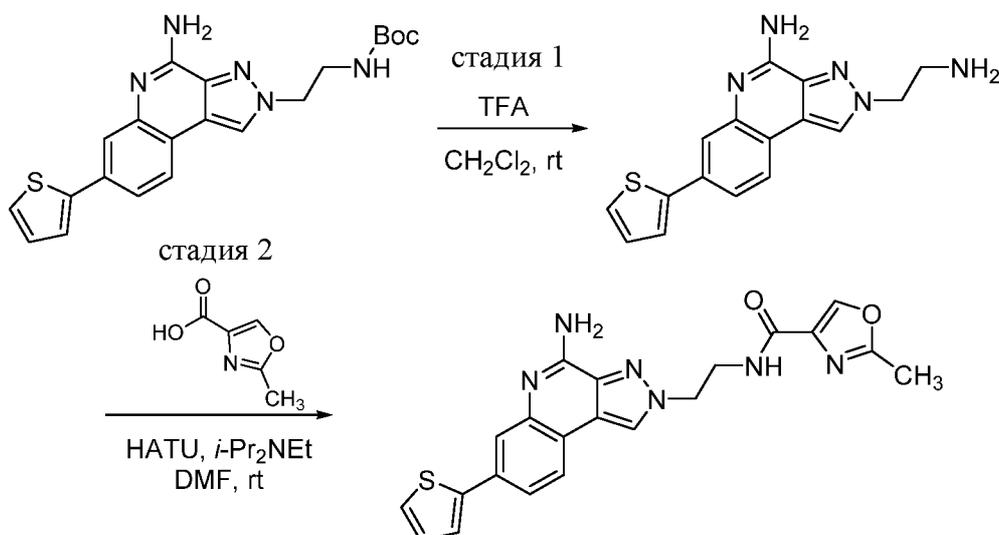
Пример 127. Получение трет-бутил-N-{2-[4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил}карбамата



Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамата (400 мг, 0,985 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (310 мг, 1,48 ммоль) и карбоната цезия (962 мг, 2,95 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (8861 мкл) и H₂O

(985 мкл). Полученную смесь продували N_2 в течение 10 минут, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (36,0 мг, 0,049 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H_2O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH- CH_2Cl_2) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (396 мг, 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=3.6, 1.0$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=5.1, 1.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=8.1, 1.9$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=5.0, 3.6$ Гц, 1H), 7.07 (br t, $J=5.7$ Гц, 1H), 6.82 (br s, 2H), 4.46 (br t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.49 (q, $J=6.0$ Гц, 2H), 1.34 (s, 9H); LC-MS m/z 410 $[M+H]^+$.

Пример 128. Получение N-{2-[4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Стадия 1. 2-(2-аминоэтил)-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA

К суспензии трет-бутил (2-(4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил)этил)карбамата (376 мг, 0,918 ммоль) в CH_2Cl_2 (2295 мкл) добавляли TFA (2295 мкл), в результате чего смесь превращалась в оранжевый раствор (отмечено быстрое выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et_2O (25 мл). Полученное

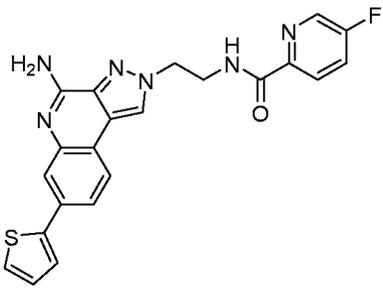
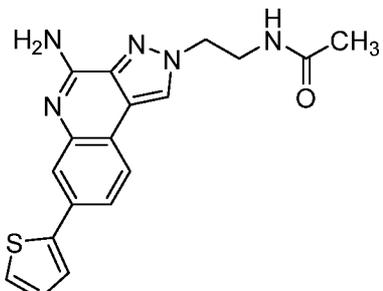
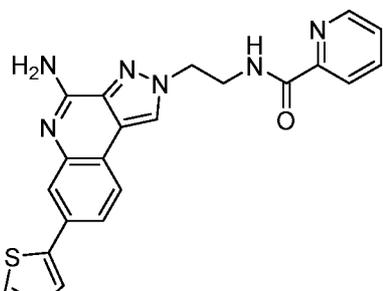
твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 10 мл) с получением 2-(2-аминоэтил)-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (428,6 мг, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.95 - 9.10 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 7.65 (dd, J=5.1, 1.0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=3.6, 1.1 Гц, 1H), 7.21 (dd, J=5.1, 3.7 Гц, 1H), 4.76 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H); LC-MS *m/z* 310 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-{2-[4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]-этил}-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид

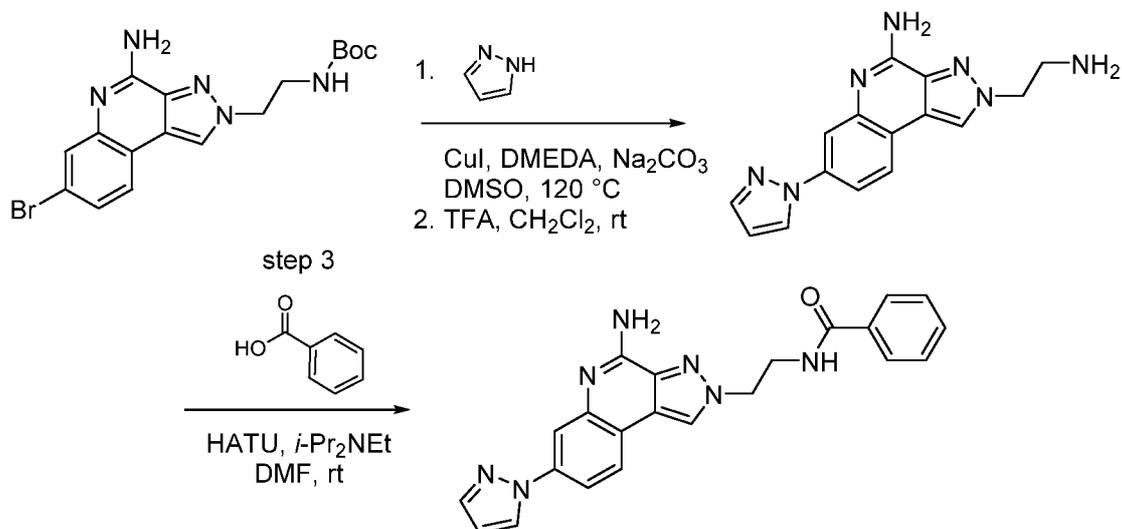
К 2-метилоксазол-4-карбоновой кислоте (13,0 мг, 0,092 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 М раствор в DMF) (0,335 мл, 0,167 ммоль), затем HATU (0,4 М раствор в DMF) (0,209 мл, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к суспензии 2-(2-аминоэтил)-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолина-4-амин, 2 TFA (0,25 М в DMF с 0,75 М N,N-диизопропилэтиламина (0,335 мл, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 16% В, 16-56% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-2-метилоксазол-4-карбоксамид (22,9 мг, 59%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.74 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.40 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (dd, J=5.0, 3.9 Гц, 1H), 4.61 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 3.80 (q, J=5.8 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание

0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 419 $[M+H]^+$; RT: 1,34 мин.

Соединения по примерам 129-131 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными описанным для примера 128, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS $[M+H]^+$	RT (мин)	1H ЯМР
129		433.2	1.44	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.02 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J=8.5, 4.4$ Гц, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.14 (t, $J=4.3$ Гц, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 4.64 (br t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.88 (q, $J=6.1$ Гц, 2H)
130		352.2	1.2	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНOL- d_4) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J=8.2, 1.7$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=3.6, 1.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=5.1, 0.9$ Гц, 1H), 7.17 (dd, $J=5.1, 3.7$ Гц, 1H), 4.64 (t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.79 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 1.91 (s, 3H)
131		415.2	1.42	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.08 - 9.02 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (br d, $J=3.9$ Гц, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.84 - 6.62 (m, 2H), 4.64 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 2H)

Пример 132. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}бензамида



Стадия 1. трет-бутил (2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат

Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (0,498 г, 1,23 ммоль), 1H-пиразола (0,125 г, 1,84 ммоль) и карбоната натрия (0,520 г, 4,90 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N_2 , затем добавляли DMSO (12,26 мл). Полученную смесь продували N_2 в течение 10 мин, затем добавляли N,N'-диметилендиамин (0,396 мл, 3,68 ммоль) и йодид меди(I) (0,350 г, 1,84 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали H_2O (200 мл), 1:1 H_2O -водн. NH_4OH (200 мл) и насыщ. водн. NaCl (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH- CH_2Cl_2) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (395 мг, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.07 (br t, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.55 - 6.53 (m, 1H), 4.46 (br t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.49 (q, $J=6.0$ Гц, 2H), 1.34 (s, 9H); LC-MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA.

К раствору трет-бутил (2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (396 мг, 1,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (2516 мкл) добавляли TFA

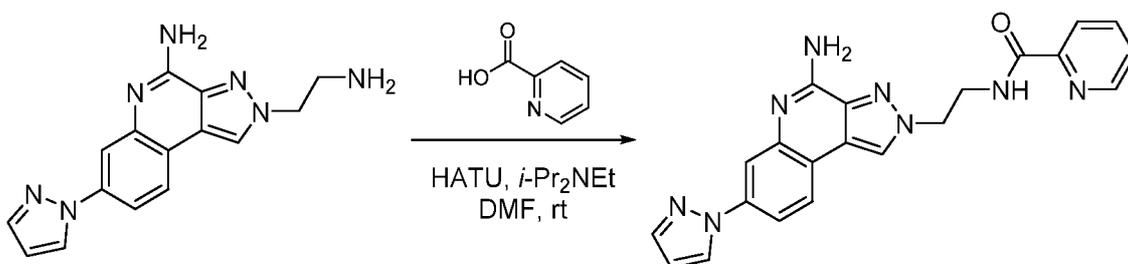
(2516 мкл) (было отмечено выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et₂O (25 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 10 мл) с получением 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амина, 2 TFA (464 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.94 - 9.69 (m, 1H), 9.52 - 9.28 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 8.16 - 8.06 (m, 3H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.77 (t, *J*=5.6 Гц, 2H), 3.51 (br d, *J*=3.8 Гц, 2H); LC-MS *m/z* 294 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил]-этил}бензамид

К бензойной кислоте (11,6 мг, 0,095 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 М раствор в DMF) (0,345 мл, 0,173 ммоль), а затем HATU (0,4 М раствор в DMF) (0,216 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к суспензии 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (0,25 М в DMF с 0,75 М N,N-диизопропилэтиламина) (0,345 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 8% В, 8-48% В в течение 25 минут, затем 7-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)бензамида (23,1 мг, 67%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.54 (br d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.89 (br s, 2H), 6.54 (br s, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 398.1 [M+H]⁺; RT: 1,24 мин.

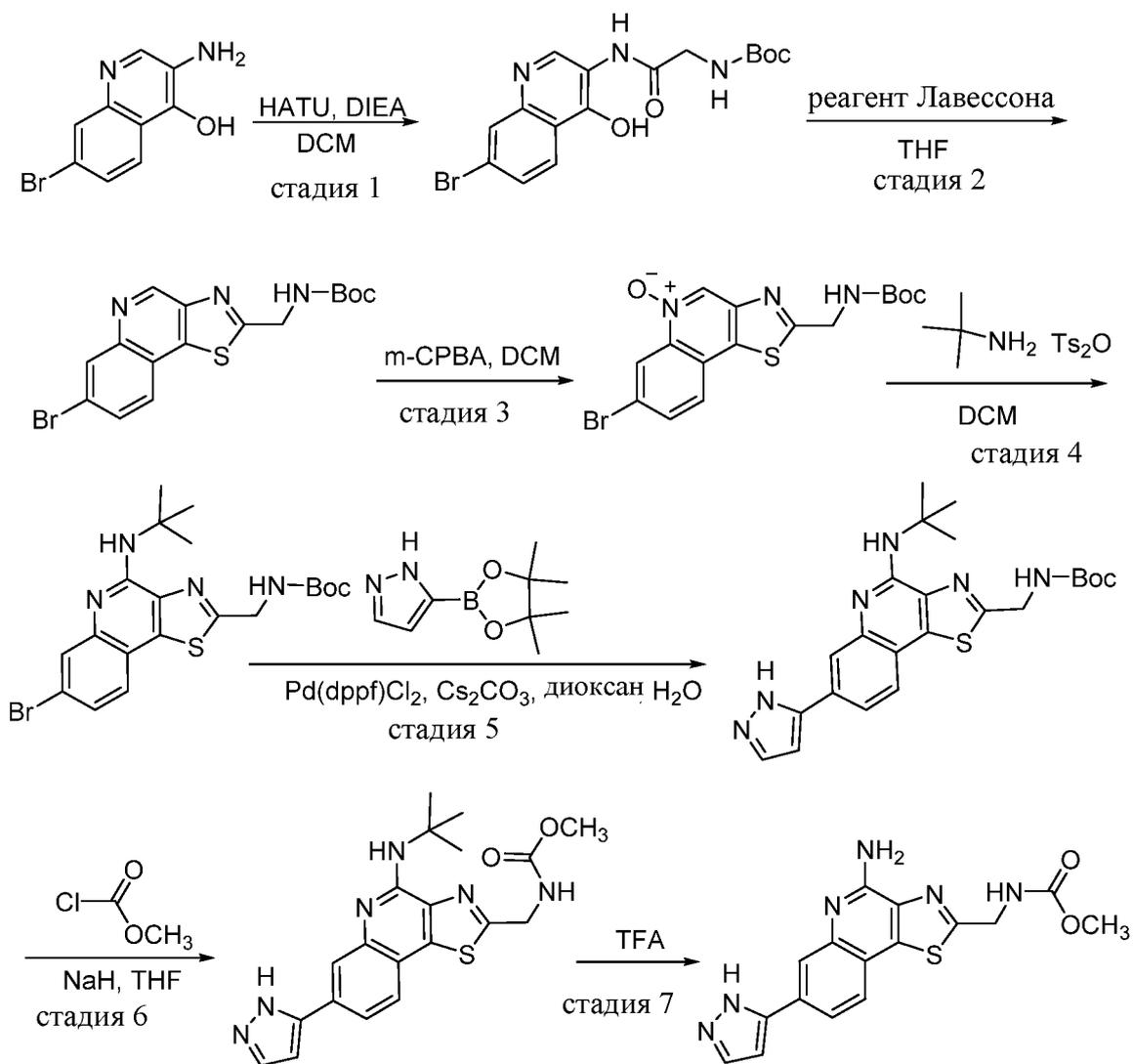
Пример 133. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил}пиридин-2-карбоксамида



К пиколиновой кислоте (11,7 мг, 0,095 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 М раствор в DMF) (0,345 мл, 0,173 ммоль), а затем HATU (0,4 М раствор в DMF) (0,216 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к суспензии 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (0,25 М в DMF с 0,75 М N,N-диизопропилэтиламина) (0,345 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 8% В, 8-48% В в течение 23 минут, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил)этил)пиколинамида (11,4 мг, 33%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.07 (br t, *J*=6.1 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.7 Гц, 1H), 8.52 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 1.9 Гц, 1H), 7.59 (br t, *J*=5.5 Гц, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 3.90 (q, *J*=5.9 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 399.0 $[M+H]^+$; RT: 0,98 мин.

Пример 134. Получение метил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло-[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата



Стадия 1. трет-бутил N-[[7-бром-4-гидроксихинолин-3-ил]карбамоил]метил]-карбамат

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 3-амино-7-бромхинолин-4-ол (10 г, 41,83 ммоль, 1 экв.), HATU (23,9 г, 62,74 ммоль, 1,5 экв.), 2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]уксусную кислоту (7,3 г, 41,83 ммоль, 1 экв.), DCM (100 мл), DIEA (16,2 г, 125,35 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при

комнатной температуре. Полученный раствор промывали 30 мл EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Это обеспечило получение 15 г (90,5%) трет-бутил N-[[7-бром-4-гидроксихинолин-3-ил]карбамоил]метил]карбамата в виде твердого вещества розового цвета.

Стадия 2. трет-бутил N-([7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-карбамат

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили трет-бутил N-[[7-бром-4-гидроксихинолин-3-ил]карбамоил]метил]карбамат (20 г, 50,47 ммоль, 1 экв.), THF (250 мл), реагент Лавессона (16,3 г, 40,38 ммоль, 0,8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Затем реакцию гасили добавлением 200 мл водн. NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Это обеспечивает получение 9 г (45,2%) трет-бутил N-([7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 386.1.

Стадия 3. 7-бром-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тиазоло[4,5-с]-хинолин-5-оксид

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили трет-бутил N-([7-бром-[1,3]-тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)карбамат (1,3 г, 3,30 ммоль, 1 экв.), DCM (20 мл), m-CPBA (3,3 г, 13,19 ммоль, 4 экв., 70%). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью дихлорметан/метанол (70:1). Это привело к получению 1 г (73,92%) 7-бром-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)метил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 412.1.

Стадия 4. трет-бутил N-[[7-бром-4-(трет-бутиламино)-[1,3]тиазоло[4,5-с]-хинолин-2-ил]метил]карбамат

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили 7-бром-2-(((трет-бутокси)-карбонил)амино)метил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат (700 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.), DCM (20 мл), 2-метилпропан-2-амин (623,9 мг, 8,53 ммоль, 5 экв.), (4-метилбензол)сульфонил-4-метилбензол-1-сульфонат (1,1 г, 3,41 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (PE/Ea = 2:1). Это обеспечило получение 680 мг (85,6%) трет-бутил N-[[7-бром-4-

(трет-бутиламино)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата. в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 466.2$.

Стадия 5. трет-бутил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамат

В 30-мл герметичную пробирку, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили трет-бутил N-[[7-бром-4-(трет-бутиламино)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамат (680 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (567,0 мг, 2,92 ммоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,38 ммоль, 3 экв.), диоксан (10 мл), H₂O (1 мл), Pd(dppf)Cl₂ (213,8 мг, 0,29 ммоль, 0,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (PE/EA = 1:2). Это обеспечило получение 420 мг (63,52%) трет-бутил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 453.2$.

Стадия 6. метил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамат

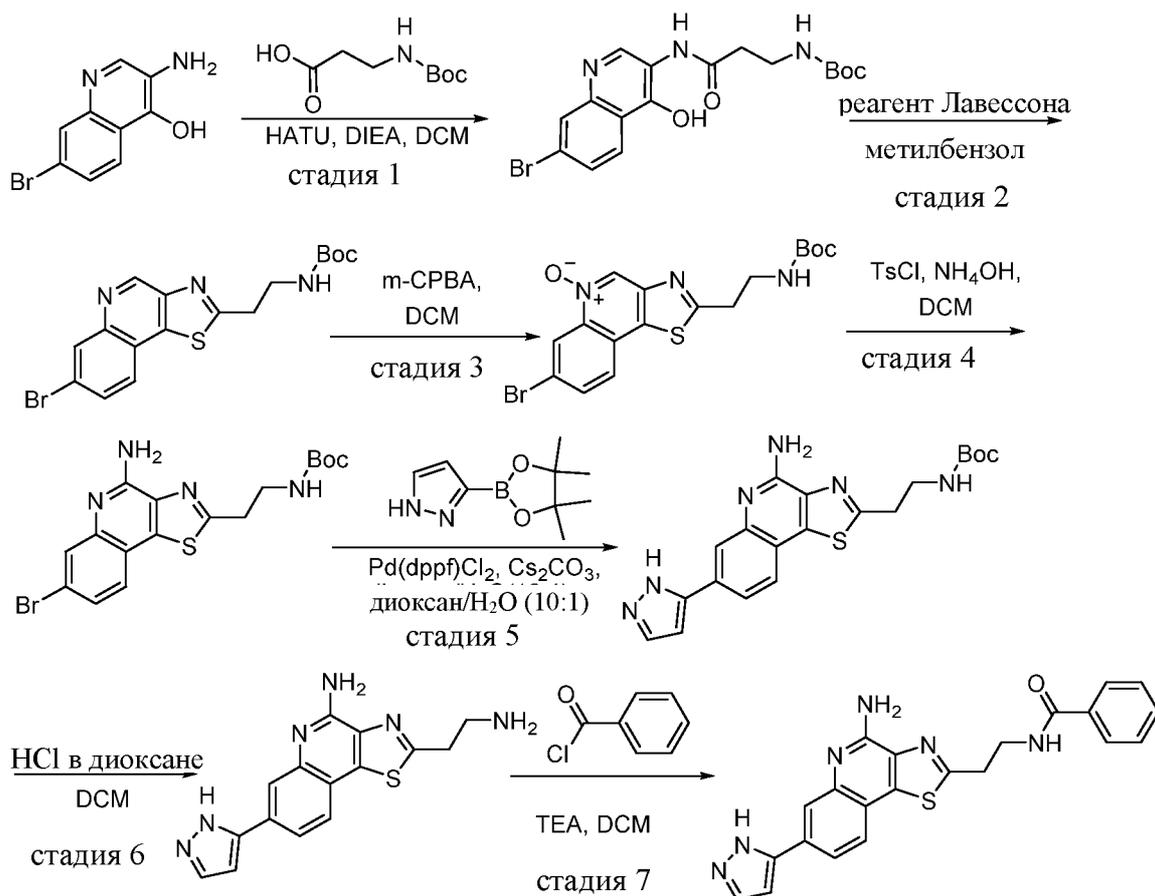
В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили раствор трет-бутил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата (150 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл). Добавляли NaN (26,5 мг, 0,66 ммоль, 2 экв., 60%), а затем метилкарбонхлоридат (62,6 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением MeOH. Полученную смесь концентрировали и нагревали с обратным холодильником в MeOH в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной TLC (EA:PE = 1:2). Это обеспечило получение 80 мг (58,80%) метил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 411.1$.

Стадия 7. метил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамат

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили метил N-[[4-(трет-бутиламино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамат (80 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) и TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной HPLC с

использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19x250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH₄HCO₃) и ACN (10% PhaseV до 60% за 7 мин); детектор, UV 254 нм. Это обеспечило получение 25,9 мг (37,50%) метил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]карбамата в виде белого твердого вещества. Методы LC: колонка: Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода-5 мМ NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2,1 мин, затем удерживание в течение 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 355.1. ¹H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ 13.45-12.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89-7.57 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 3.64 (s, 3H).

Пример 135. Получение N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)тиазоло[4,5-с]-хинолин-2-ил)этил)бензамида



Стадия 1. трет-бутил N-[2-[(7-бром-4-гидроксихинолин-3-ил)карбамоил]этил]-карбамат

Раствор 3-амино-7-бромхиолин-4-ола гидрохлорида (25 г, 90,73 ммоль, 1 экв.), 3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропановой кислоты (20,6 г, 108,87 ммоль, 1,20 экв.), НАТУ (51,7 г, 136,10 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (35,2 г, 272,20 ммоль, 3 экв.) в DCM (200 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1x200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток промывали EtOAc (3x100 мл) с получением трет-бутил N-[2-[(7-бром-4-гидроксихиолин-3-ил)карбамоил]этил]карбамата (35 г, 94,02%) в виде красного твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 410.1.

Стадия 2. трет-бутил N-(2-[7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хиолин-2-ил]этил)-карбамат

Раствор трет-бутил N-[2-[(7-бром-4-гидроксихиолин-3-ил)карбамоил]этил]-карбамата (3,7 г, 9,02 ммоль, 1 экв.) и реактива Лавессона (3,6 г, 8,90 ммоль, 0,99 экв.) в метилбензоле (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным водн. NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил N-(2-[7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хиолин-2-ил]этил)карбамата (830 мг, 22,54%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 408.0. ¹H-ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,35 (с, 1H), 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 3,65 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3. 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]-хиолин-5-иум-5-олат

Раствор трет-бутил N-(2-[7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хиолин-2-ил]этил)-карбамата (800 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) и m-CPBA (676,2 мг, 3,92 ммоль, 2 экв.) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/MeOH (50:1) с получением 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хиолин-5-иум-5-олата (432 мг, 51,96%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 424.0.

Стадия 4. трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]-этил)карбамат

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-этил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата (2 г, 4,71 ммоль, 1 экв.) и NH₄OH (10 мл) в DCM (30 мл) добавляли TsCl (1,8 г, 9,44 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата (1,2 г, 60,14%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 423.0. Н-ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.76 – 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 14.8 Гц, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Стадия 5. трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]карбамат

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата (1,1 г, 2,60 ммоль, 1 экв.), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,1 г, 5,67 ммоль, 2,18 экв.) и Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,80 ммоль, 3 экв.) в диоксане (15 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,4 г, 0,52 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]карбамата (690 мг, 64,69%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 411.2.

Стадия 6. 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амин.

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]карбамат (80 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), DCM (4 мл), HCl в диоксане (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (от 20% фазы В до 45% за 8 мин); детектор, UV 210/254нм. Это обеспечило получение 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]-тиазоло[4,5-

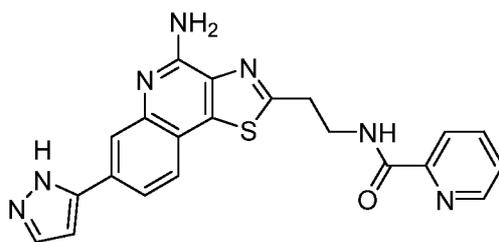
с]хинолин-4-амин (15 мг, 24,80%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 311.0$. Н-ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.04 - 12.91 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 – 7.62 (m, 3H), 6.94 – 6.82 (m, 3H), 3.29 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.07 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.86 (s, 2H).

Стадия 7. N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)этил)-бензамид

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (80 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), TEA (78,2 мг, 0,77 ммоль, 3 экв.), бензоилхлорид (43,5 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19x250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и CAN (от 10% фазы В до 60% за 7 мин); детектор, UV 210/254 нм. Это обеспечило получение 15,5 мг (11,38%) N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)этил)бензамида 2,2,2-трифторацетата в виде светло-розового твердого вещества. Методы LC: колонка: Agilent Poroshell HPLC-C18 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода/5 ммоль NH_4HCO_3 ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2,1 мин, затем удерживание в течение 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1,0 мл/мин. LC RT: 1,236 мин. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 415.2$. ^1H -ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ 9.29-9.08 (m, 1H), 8.78 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 3H), 7.56-7.45 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.83 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H).

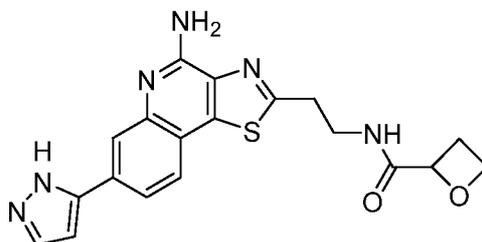
Соединения по примерам 136-141 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными описанным в примере 135, из соответствующих исходных материалов.

Пример 136. N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]пиридин-2-карбоксамид



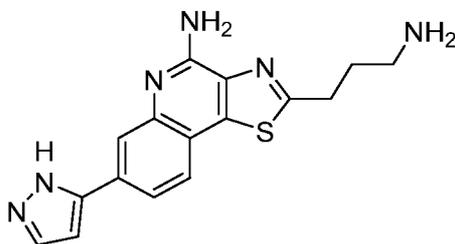
Методы LC: колонка: Kinetex EVO 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода/5 ммоль NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. LC RT: 1,207 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 416.0. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ 13.42-12.94 (m, 1H), 9.20 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.98-7.56 (m, 4H), 6.98-6.81 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H).

Пример 137. N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]оксетан-2-карбоксамид



Методы LC: колонка: Express C18 2,1 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода + 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин. LC RT: 0,829 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 395.1. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ 13.34 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 6.98-6.82 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H).

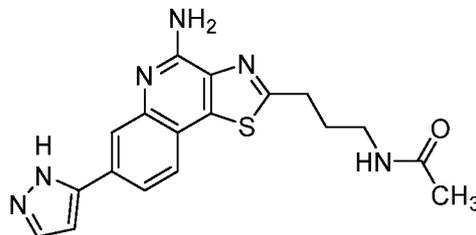
Пример 138. 2-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]-хинолин-4-амин



Методы LC: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин. LC RT : 0,776 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 325.3. ¹H ЯМР: (400 МГц, Метанол-*d*₄, ppm) δ 8.01 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.83-

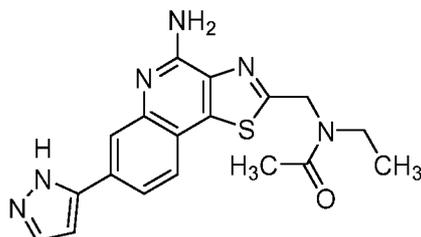
7.69 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 3.26 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H).

Пример 139. N-[3-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]пропил]ацетамид



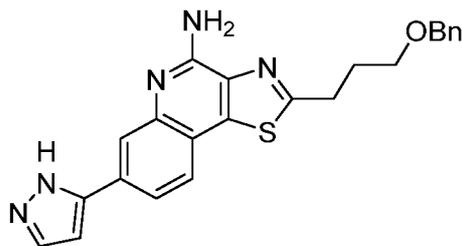
Методы LC: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 10 мМ NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. ЖХ RT: 1,020 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 366.95. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ 13.45-12.96 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 3H), 6.98-6.85 (m, 3H), 3.22-3.17 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.83 (s, 3H).

Пример 140. N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]-метил}-N-этилацетамид



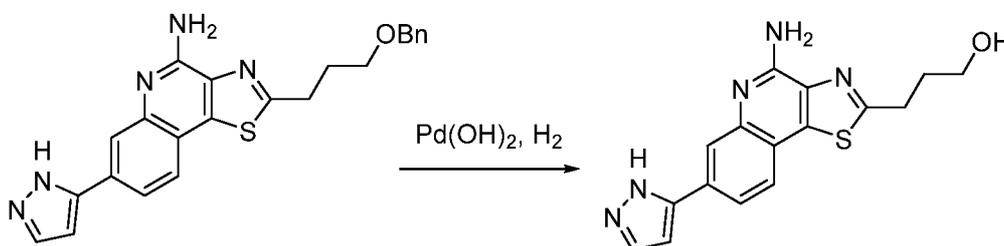
Методы LC: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% В за 2 минуты, от 50% В до 100% В за 0,3 минуты, затем удерживание 0,4 минуты при 100% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. LC RT: 1,679 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 367.1. ¹H-ЯМР: (CD₃OD, ppm): δ 8.061(s, 1H), 7.848-7.741(m, 3H), 6.785(s, 1H), 5.091-4.990(m, 2H), 3.654-3.572(m, 2H), 2.252(s, 3H), 1.301-1.166(m, 3H).

Пример 141. 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]-хинолин-4-амин



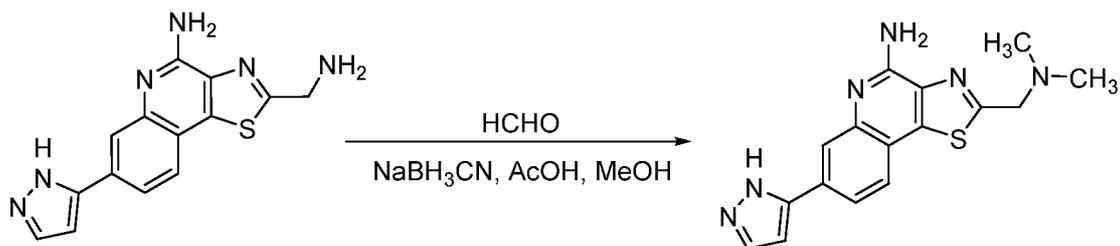
^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.07 (br s, 1H), 7.81 (br s, 3H), 7.37 - 7.14 (m, 5H), 6.80 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.66 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 2H). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.1$.

Пример 142. Получение 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]-хинолин-2-ил]пропан-1-ола



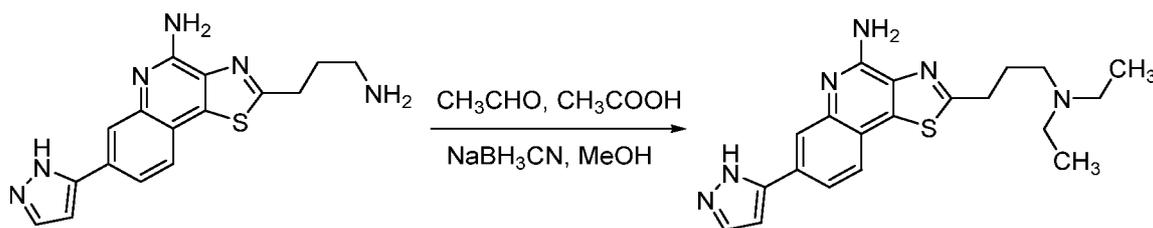
В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили раствор 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина (290 мг, 0,70 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30 мл). К раствору добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (29 мг). Полученный раствор дегазировали и снова заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C на масляной бане. Твердые вещества собирали фильтрацией. Полученную смесь концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (HPLC-10): колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (10,0% ACN до 36,0% за 8 мин); детектор, 254/210 нм. Это обеспечило получение 35,7 мг (16%) 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326.0$. ^1H -ЯМР: ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц, *ppm*): δ 8.02 (s, 1H), 7.82-7.58 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 3H), 4.65 (t, $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 5.1$ Гц, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).

Пример 143. Получение 2-[(диметиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина



В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили 2-(аминометил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), MeOH (5 мл), AcOH (0,1 мл), HCHO (41,1 мг, 0,51 ммоль, 3,00 экв., 37%), NaBH₄ (19,1 мг, 0,51 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (20% фазы В до 60% за 8 мин); детектор, UV 254нм. Это обеспечило получение 10,1 мг (18,45%) 2-[(диметиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина в качестве белого твердого вещества. Методы LC: колонка: Kinetex EVO C18 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода/5 ммоль NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. LC RT: 0,81 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 325.0. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83-7.57 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (s, 6H).

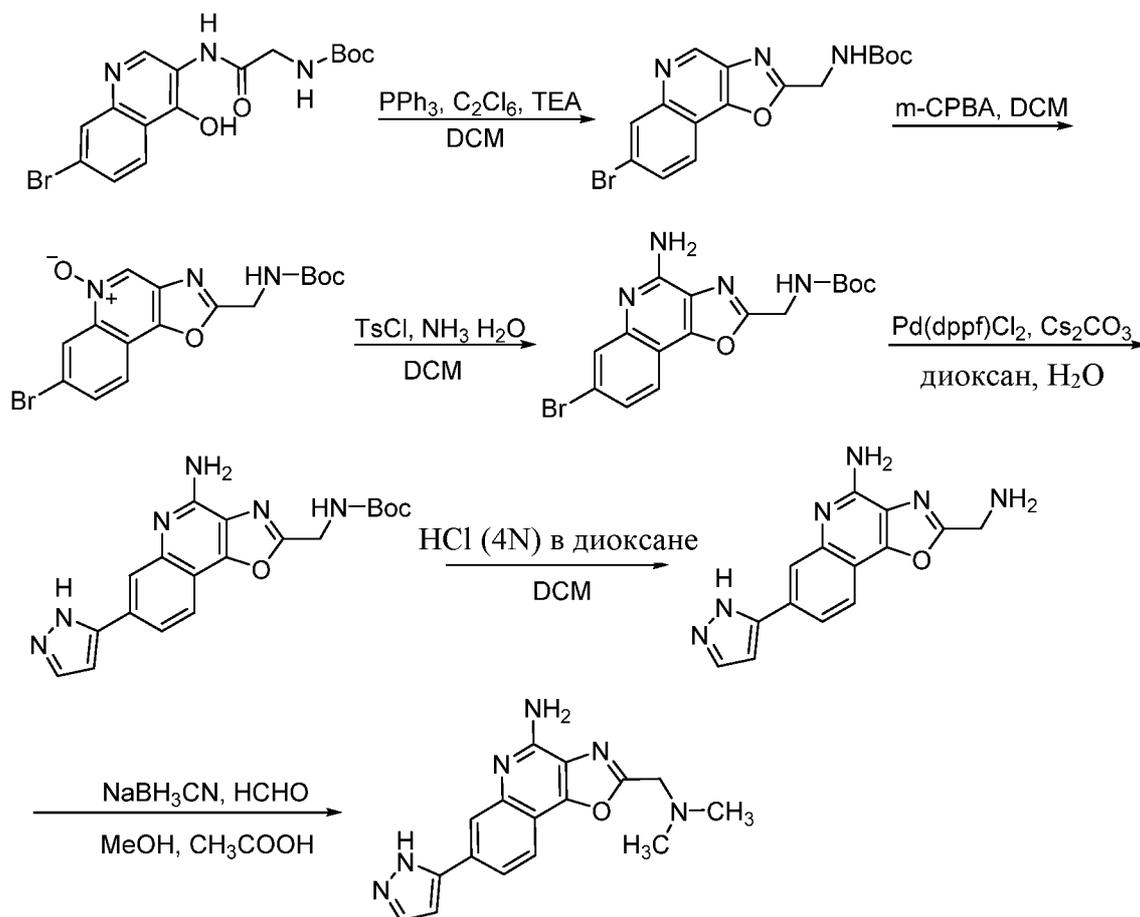
Пример 144. Получение 2-[3-(диэтиламино)пропил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]-тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина



Раствор 2-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина (70 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), ацетальдегида (14,3 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) и NaBH₃CN (27,1 мг, 0,43 ммоль, 2 экв.) в CH₃COOH (0,5 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30x150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃),

подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 45% В за 10 мин; 254/210 нм; RT: 8 мин) с получением 2-[3-(диэтиламино)пропил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]хинолин-4-амина (9,8 мг, 11,94%) в виде грязно-белого твердого вещества. Методы LC: колонка: Shim-pack XR-ODS 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 1,7 мин, затем удерживание в течение 1,0 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин. LC RT: 0.753 мин. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 381.4. ¹H-ЯМР: (300 МГц, CD₃OD, ppm) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 3.23 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.67-2.60 (m, 6H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 6H).

Пример 145. Получение 2-[(диметиламино)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-[1,3]-оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. трет-бутил N-((7-бром-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-карбамаат

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили трет-бутил N-[[[(7-бром-4-гидроксихинолин-3-ил)карбамоил]метил]карбамаат (10 г, 25,24 ммоль, 1 экв.), DCM (250

мл), CCl_3CCl_3 (9,0 г, 37,86 ммоль, 1,50 экв.), TEA (10,2 г, 100,80 ммоль, 3,99 экв.), PPh_3 (9,9 г, 37,75 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3×200 мл, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4) с получением 5 г (52,38%) трет-бутил N-([7-бром-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]-метил)карбамата в виде твердого вещества розового цвета. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.0$.

Стадия 2. 7-бром-2-([[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил N-([7-бром-[1,3]-оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)карбамат (4,2 г, 11,10 ммоль, 1 экв.), DCM (50 мл), *m*-CPBA (9,6 г, 55,63 ммоль, 5,01 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Полученную смесь концентрировали с получением 1,8 г (41,12%) 7-бром-2-([[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]-хинолин-5-иум-5-олат в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.0$.

Стадия 3. трет-бутил N-([4-амино-7-бром-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]-метил)карбамат

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили 7-бром-2-([[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат (1,8 г, 4,57 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (5 мл). Затем добавляли TsCl (1,8 г, 9,44 ммоль, 2,07 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (50:1). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечило получение 950 мг (52,91%) трет-бутил N-([4-амино-7-бром[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)карбамата в виде оранжевого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.0$.

Стадия 4. трет-бутил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]-хинолин-2-ил]метил]карбамат.

В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил N-([4-амино-7-бром-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)карбамат (900 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,9 г, 4,58 ммоль, 2,00 экв.), Cs₂CO₃ (2,2 г, 6,87 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (334,9 мг, 0,46 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 105°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4) с получением 680 мг (78,10%) трет-бутил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]карбамата в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 381.2.

Стадия 5. 2-(аминометил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амин

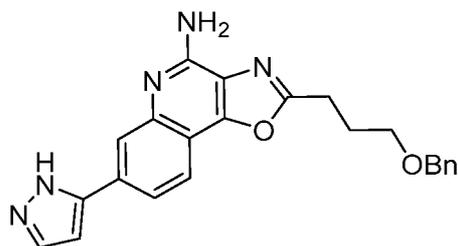
В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили трет-бутил N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]карбамат (100 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) и HCl (4 N) в диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (от 15% фазы В до 33% за 8 мин); детектор, UV 254 нм. Это обеспечило получение 8,9 мг (12,08%) 2-(аминометил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амин в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 281.1. ¹H-ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.35 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 34.5 Гц, 3H), 4.16 (s, 2H), 1.24 (s, 1H).

Стадия 6. 2-[(диметиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]-хинолин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили 2-(аминометил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (40 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), HCHO (12,9 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (2 мл) и CH₃COOH (0,2 мл). Затем добавляли NaBH₃CN (26,9 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 40% В за 7,5 мин; 254/210 нм; RT: 7,1 мин. Это обеспечило получение 10 мг (22,73%) 2-

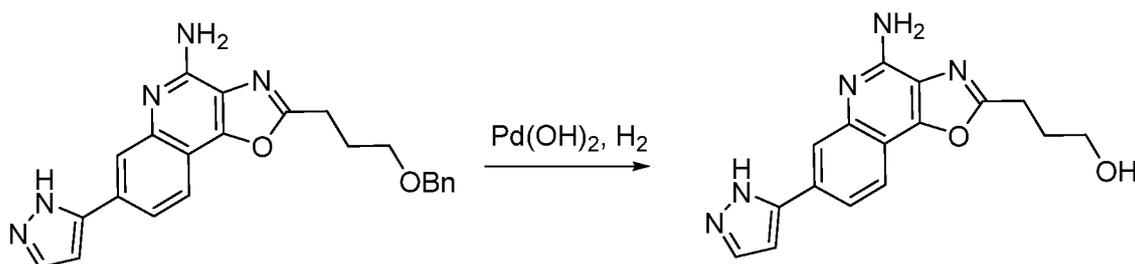
[(диметиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амина в виде белого твердого вещества. Методы LC: колонка: Kinetex EVO C18 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода/5 ммоль NH₄HCO₃; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. LC RT: 1,039 мин. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 309.1. ¹H-ЯМР: (300 МГц, CD₃OD, ppm) δ 8.16 – 7.98 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 37.3 Гц, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.48 (s, 6H).

Пример 146. 2-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]-хинолин-4-амин



Соединение по примеру 146 получали согласно методикам синтеза, аналогичным методикам, описанным в примере 145, с использованием соответствующих исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 8.02 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.64 (br d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 6.74 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 400.2.

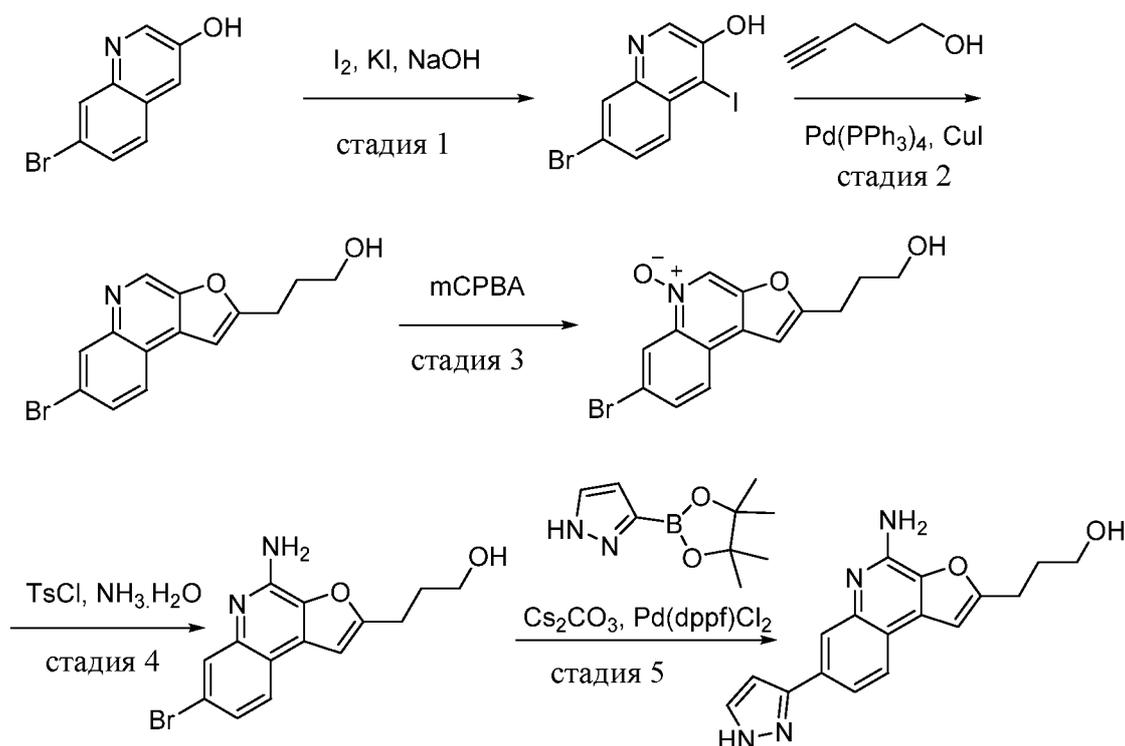
Пример 147. Получение 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]-хинолин-2-ил]пропан-1-ола



В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили раствор 2-[3-(бензилокси)-пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-4-амина (200 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30 мл). К раствору добавляли Pd(OH)₂ (100 мг). Полученный раствор дегазировали и снова заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при 70°C на масляной бане. Твердые вещества удаляли фильтрацией. Раствор концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (HPLC-10): колонка X

Bridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH₄HCO₃) и ACN (от 10,0% ACN до 36,0% за 8 мин); детектор, UV 254/210 нм. Это обеспечило получение 45 мг (29%) 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 310,1. ¹H-ЯМР: (CD₃OD, 300 МГц, *ppm*): δ 8.14-7.96 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.17 (t, *J* = 4.5 Гц, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H).

Пример 148. Получение 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)фууро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола



Стадия 1: 7-бром-4-йодохинолин-3-ол

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 7-бромхинолин-3-ола (2000 мг, 8,93 ммоль, 1,00 экв.) в 2 N растворе NaOH (40 мл). К этой смеси по каплям добавляли раствор йода (4536 мг, 17,86 ммоль) в 20% водном йодиде калия (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Затем значение pH раствора довели до 6-7 уксусной кислотой. Твердые вещества собирали фильтрованием и трижды промывали 15 мл H₂O. Это обеспечило получение 2740 мг (88%) 7-бром-4-йодохинолин-3-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 350.0.

Стадия 2. 3-[7-бромфууро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ол

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили раствор 7-бром-4-йодохинолин-3-ола (1575 мг, 4,50 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (20 мл) и TEA (10 мл). К раствору добавляли пент-4-ин-1-ол (378 мг, 4,50 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (156 мг, 0,14 ммоль, 0,03 экв.) и CuI (27 мг, 0,14 ммоль, 0,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 70°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Это обеспечило получение 681 мг (49%) 3-[7-бромфуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола в виде желтого твердого вещества LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.2$.

Стадия 3: 7-бром-2-(3-гидроксипропил)фуоро[2,3-с]хинолин-5-иум-5-олат

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили раствор 3-[7-бромфуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]-пропан-1-ола (681 мг, 2,22 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). К раствору добавляли м-CPBA (824 мг, 4,77 ммоль, 2,15 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (25/1). Это обеспечило получение 470 мг (66%) 7-бром-2-(3-гидроксипропил)фуоро[2,3-с]хинолин-5-иум-5-олата в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.2$.

Стадия 4: 3-[4-амино-7-бромфуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ол

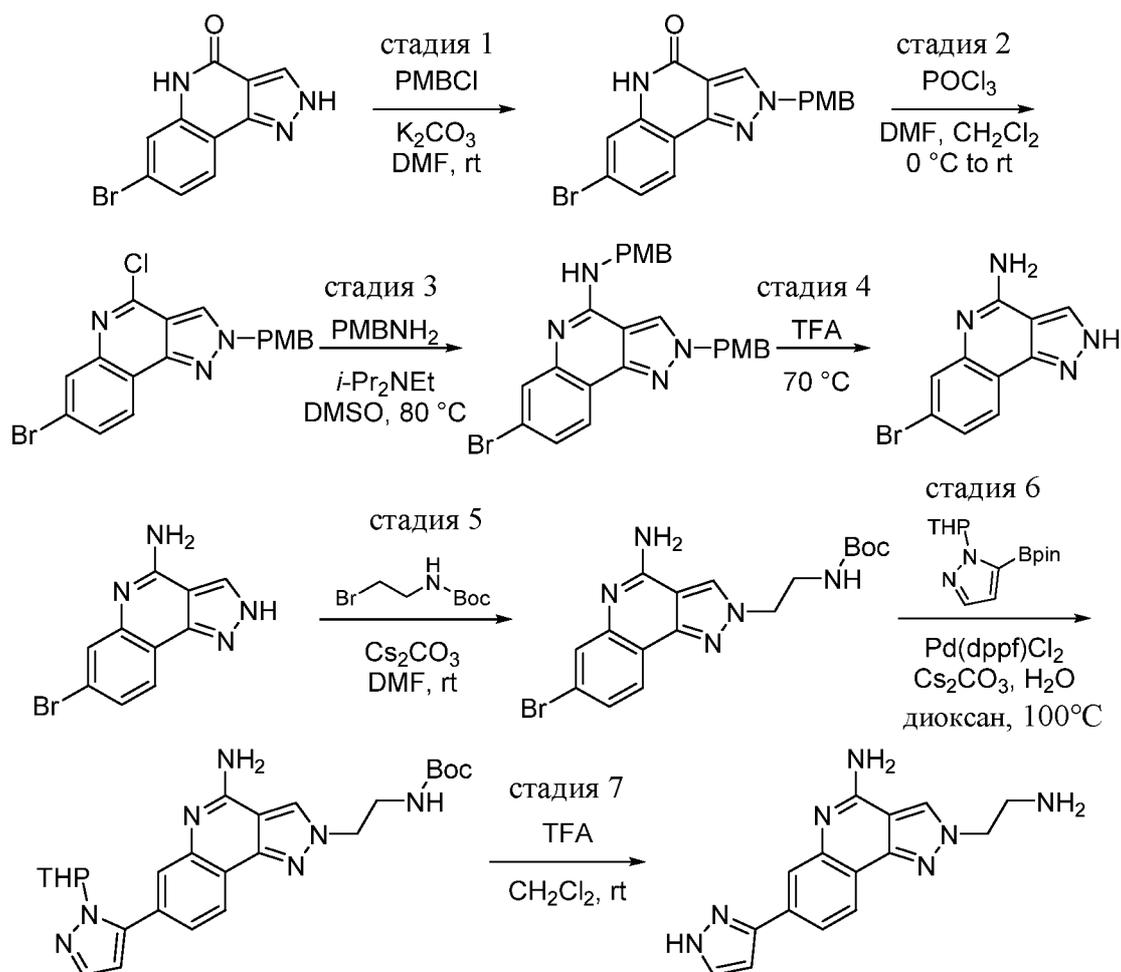
В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили раствор 7-бром-2-(3-гидроксипропил)фуоро[2,3-с]хинолин-5-иум-5-олата (470 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). К раствору добавляли $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (10 мл) и TsCl (416 мг, 2,18 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (10/1). Это обеспечило получение 390 мг (83%) 3-[4-амино-7-бромфуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.2$.

Стадия 5: 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)фуоро [2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ол

В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили раствор 3-[4-амино-7-бромфуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола (390 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в смеси диоксан/вода (15/3 мл). К раствору добавляли 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (350 мг, 1,80 ммоль, 1,49 экв.), Cs_2CO_3 (785 мг, 2,45 ммоль, 2,01 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (200 мг,

0,24 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (10/1). Полученный неочищенный продукт (250 мг) очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (HPLC-10): колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH₄HCO₃) и ACN (от 15,0% ACN до 35,0% за 9 мин); детектор, UV 254/210 нм. Это обеспечило получение 77 мг (21%) 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)фуоро[2,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 309.1. Н-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц, *ppm*): δ 8.10-8.01 (m, 2H), 7.86-7.64 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H).

Пример 149. Получение 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. 7-бром-2-(4-метоксибензил)-2,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]хинолин-

К суспензии 7-бром-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-она (256 мг, 0,969 ммоль) (полученной согласно WO 2013/045400) в DMF (9694 мкл) добавляли карбонат калия (402 мг, 2,91 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (158 мкл, 1,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли 10% MeOH-EtOAc (200 мл), промывали H₂O (200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Использовали без дополнительной очистки. LC-MS *m/z* 384/386 [M+H]⁺. По-видимому, присутствовало незначительное количество региоизомерного продукта, и использовали на следующих трех стадиях синтеза.

Стадия 2. 7-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин.

К смеси 7-бром-2-(4-метоксибензил)-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-она (неочищенный продукт из предыдущей реакции) в CH₂Cl₂ (4548 мкл) и DMF (227 мкл) при 0°C добавляли по каплям фосфорилхлорид (107 мкл, 1,146 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли дополнительное количество POCl₃ (53,5 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество DMF (0,5 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили медленным добавлением при перемешивании 1,5 М водн. K₂HPO₄ (100 мл). Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в смеси CH₂Cl₂ и MeOH, смешивали с целитом и концентрировали *в вакууме*. Этот материал загружали на колонку методом «сухого» ввода и повторно очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-CH₂Cl₂) с получением 7-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (108 мг, 28%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS *m/z* 402/404 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-бром-N,2-бис(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К раствору 7-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (108 мг, 0,268 ммоль) в DMSO (894 мкл) при комнатной температуре добавляли (4-метоксифенил)метанамин (70,1 мкл, 0,536 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 0,805 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Этот продукт использовали без дополнительной очистки. LC-MS *m/z* 503/505 [M+H]⁺.

Стадия 4. 7-бром-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин, TFA

Раствор 7-бром-N,2-бис(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (143 мг, 0,284 ммоль) в TFA (568 мкл) герметично закрывали и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт концентрировали из CH₂Cl₂ (2 × 2 мл). Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (0,5 мл), фильтровали и промывали CH₂Cl₂ (3 × 0,5 мл) с получением 7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (99 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. LC-MS *m/z* 263/265 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.26 - 12.95 (m, 1H), 9.81 - 9.57 (m, 1H), 8.95 - 8.56 (m, 2H), 8.18 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H).

Стадия 5. трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамат

К раствору 7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (98 мг, 0,26 ммоль) в DMF (742 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (254 мг, 0,780 ммоль) с последующим трет-бутил (2-бромэтил)карбаматом (64,1 мг, 0,286 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Добавляли целит, и смесь концентрировали *in vacuo*. Этот материал загружали на колонку методом «сухого» ввода и очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля с 5 г картриджа для загрузки методом «сухого» ввода; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (54,2 мг, 51%). Продукт соответствовал второму из двух наблюдаемых региоизомерных пиков, элюированных из колонки; это был менее полярный продукт, наблюдаемый в условиях LC-MS. LC-MS *m/z* 406/408 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.57 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.29 (dd, *J*=8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (br t, *J*=5.6 Гц, 1H), 4.43 (br t, *J*=5.9 Гц, 2H), 3.43 (q, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.33 (s, 9H).

Стадия 6. трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат

Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)-карбамата (53,2 мг, 0,131 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (54,6 мг, 0,196 ммоль) и карбоната цезия (128 мг, 0,393 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан

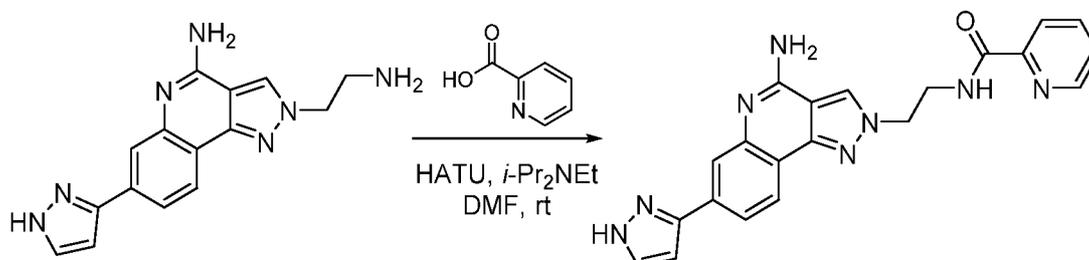
(1178 мкл) и H₂O (131 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 15 мин, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (4,79 мг, 6,55 мкмоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата. LC-MS *m/z* 478 [M+H]⁺.

Стадия 7. 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К раствору трет-бутил (2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (62,6 мг, 0,131 ммоль) в CH₂Cl₂ (328 мкл) добавляли TFA (328 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et₂O (4 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 1 мл) с получением 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (64,3 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. Часть этого продукта (10 мг) дополнительно очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (7,1 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.24 - 13.03 (m, 1H), 9.52 - 8.98 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.92 (br d, *J*=5.9 Гц, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 4.73 (br t, *J*=5.6 Гц, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В:

95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 294.0 $[M+H]^+$; RT: 0,52 мин.

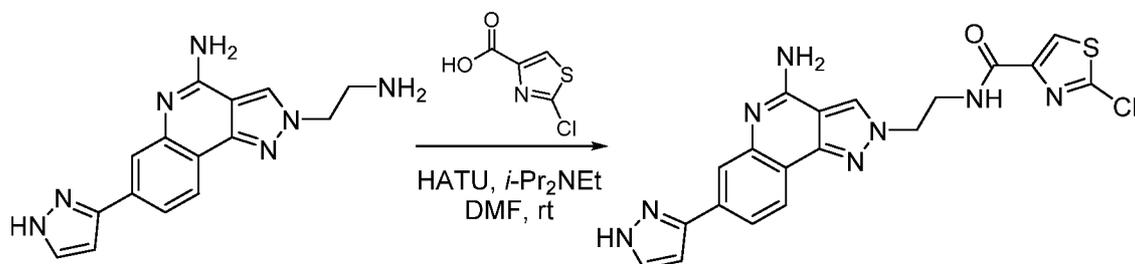
Пример 150. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил]этил}пиридин-2-карбоксамида



К раствору пиколиновой кислоты (7,06 мг, 0,057 ммоль) в DMF (174 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18,17 мкл, 0,104 ммоль), а затем HATU (19,84 мг, 0,052 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (27,2 мг, 0,052 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (27,3 мкл, 0,157 ммоль) в DMFA (174 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)пиколинамида (14,2 мг, 68%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.10 (t, *J*=5.9 Гц, 1H), 8.62 (d, *J*=4.7 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, *J*=1.3 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.07 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 4.63 (t, *J*=6.0 Гц, 2H), 3.86 (q, *J*=5.9 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 399. $[M+H]^+$; RT: 0,92 мин.

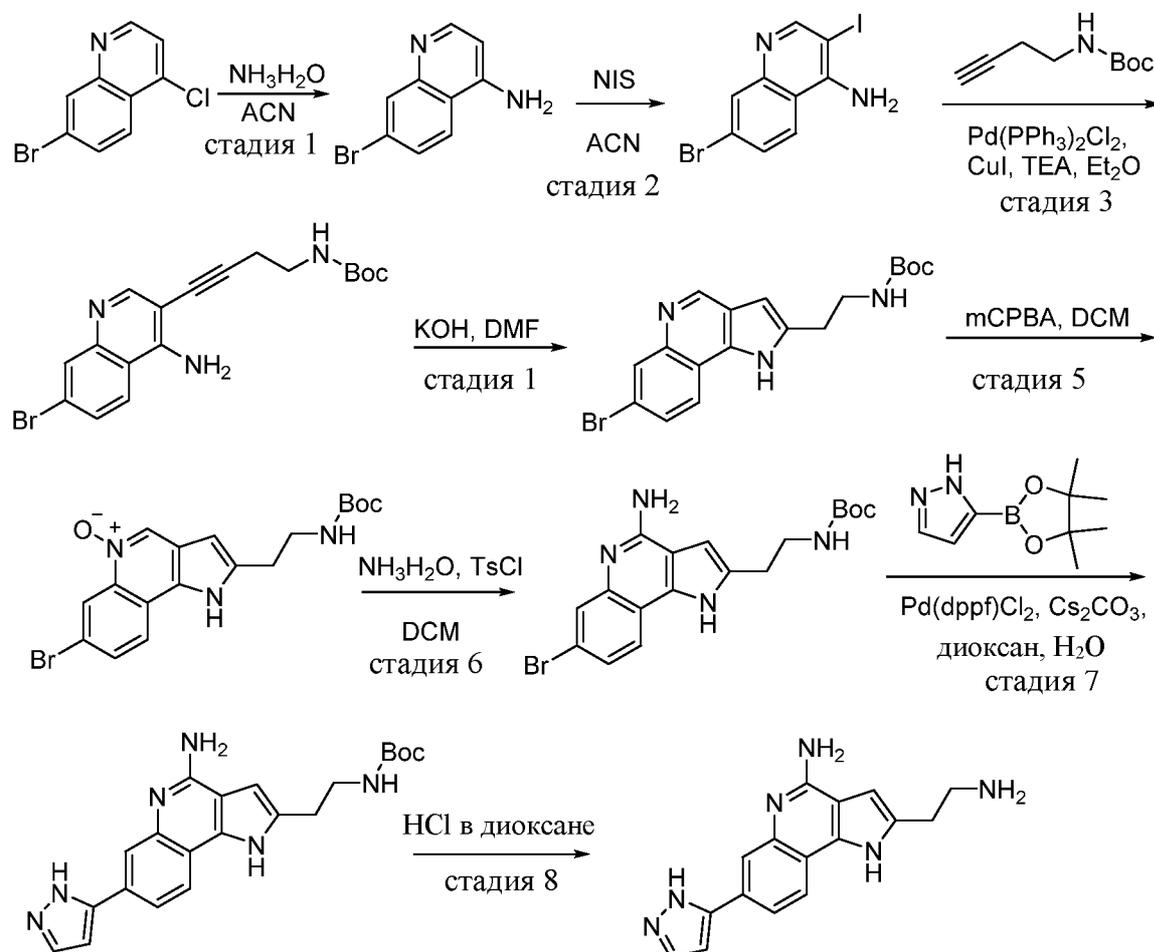
Пример 151. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил]этил}-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамида



К раствору 2-хлортиазол-4-карбоновой кислоты (9,39 мг, 0,057 ммоль) в DMF (130 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18,17 мкл, 0,104 ммоль), а затем HATU (19,84 мг, 0,052 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (27,2 мг, 0,052 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (27,3 мкл, 0,157 ммоль) в DMF (130 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 7% В, 7-47% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)-2-хлортиазол-4-карбоксамида (14,7 мг, 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.83 (br t, *J*=5.5 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, *J*=7.7 Гц, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 4.60 (br t, *J*=5.6 Гц, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). m/z 439.0 $[M+H]^+$; RT: 1,16 мин.

Пример 152. Получение 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. Синтез 7-бромхинолин-4-амина

Раствор 7-бром-4-хлорхинолина (6,8 г, 28,04 ммоль, 1 экв.) в водном растворе аммиака (20 мл) и CH_3CN (50 мл) перемешивали в течение 2 дней при 120°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (5:1) с получением 7-бромхинолин-4-амина (1,1 г, 17,59%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 223.0/225.0$.

Стадия 2. Синтез 7-бром-3-йодохинолин-4-амина

Раствор 7-бромхинолин-4-амина (1,1 г, 4,93 ммоль, 1 экв.) и NIS (1029 мг, 5,92 ммоль, 1,2 экв.) в CH_3CN (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 65°C. Полученную

смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1) с получением 7-бром-3-йодохиолин-4-амина (850 мг, 49%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 249.9/251.9$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Гц, 1H), 7.01 (s, 2H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил N-[4-(4-амино-7-бромхиолин-3-ил)бут-3-ин-1-ил]карбамата

Раствор 7-бром-3-йодохиолин-4-амина (3 г, 8,6 ммоль, 1 экв.), трет-бутил N-(бут-3-ин-1-ил)карбамата (1745 мг, 10,3 ммоль, 1,2 экв.), CuI (163,7 мг, 0,86 ммоль, 0,1 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (603,4 мг, 0,86 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (4349 мг, 42,9 ммоль, 5 экв.) в Et₂O (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1) с получением трет-бутил N-[4-(4-амино-7-бромхиолин-3-ил)бут-3-ин-1-ил]карбамата (1,4 г, 41,7%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 390.1/392.1$.

Стадия 4. Синтез трет-бутил N-(2-[7-бром-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил]-этил)карбамата

Раствор трет-бутил N-[4-(4-амино-7-бромхиолин-3-ил)бут-3-ин-1-ил]карбамата (1,8 г, 4,612 ммоль, 1 экв.) и KOH (5,17 г, 9,2 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (20 мл) перемешивали в течение ночи при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил N-(2-[7-бром-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил]этил)карбамата (540 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 390.1/392.1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.04 (t, $J = 5.5$ Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.37 (s, 9H).

Стадия 5. Синтез 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-5-иум-5-олата

Раствор трет-бутил N-(2-[7-бром-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил]этил)карбамата (360 мг, 0,922 ммоль, 1 экв.) и mCPBA (318,3 мг, 1,85 ммоль, 2 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с

силикагелем, элюируя смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-5-иум-5-олата (120 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406.1/408.1$.

Стадия 6. Синтез трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил)карбаната

Раствор 7-бром-2-(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)-1Н-пирроло[3,2-с]-хинолин-5-иум-5-олата (180 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) и TsCl (168,9 мг, 0,88 ммоль, 2 экв.) в $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (5 мл) и DCM (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1) с получением трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]-этил)карбамата (175 мг, 97,5%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.1/407.1$.

Стадия 7. Синтез трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил]карбамата

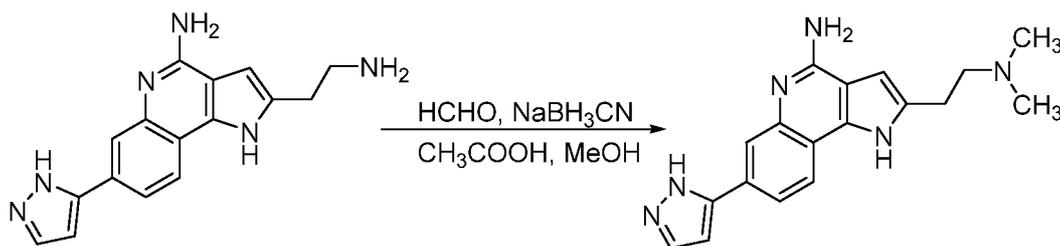
Раствор трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата (175 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4Н-пиразола (167,6 мг, 0,86 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63,19 мг, 0,086 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (422 мг, 1,295 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил]карбамата (152 мг, 89,7%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.2$.

Стадия 8. Синтез 2-(2-аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]-хинолин-4-амина

Раствор трет-бутил N-[2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]-хинолин-2-ил]этил]карбамата (152 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (4 N, 5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, а затем очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 1-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное

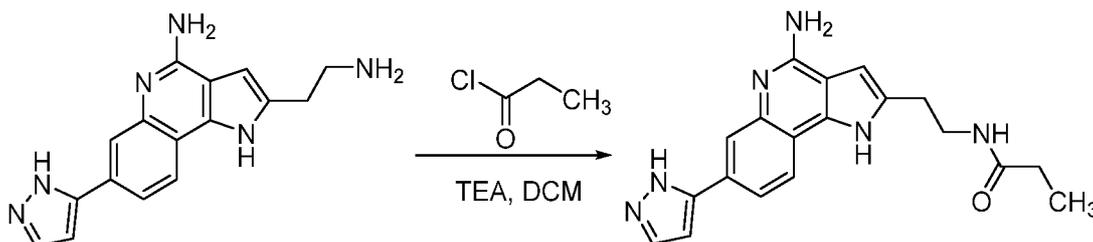
удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 293.0$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.94 - 8.55 (m, 1H), 8.23 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.17 (br d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.97 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 3.42 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.14 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H).

Пример 153. Получение 2-[2-(диметиламино)этил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина



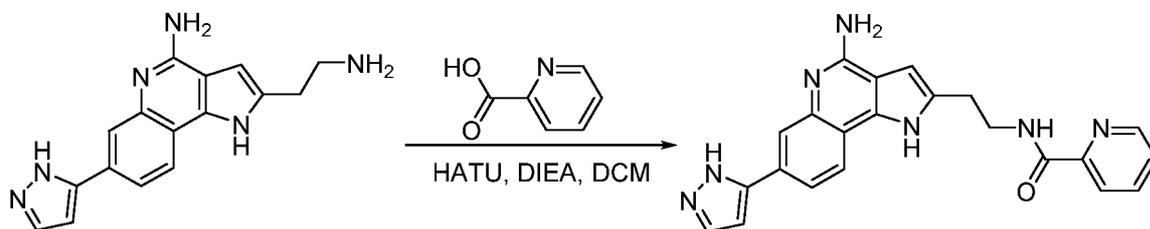
Раствор 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), HCHO (15,4 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) и NaBH₃CN (21,5 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) в MeOH (10 мл) и CH₃COOH (0,5 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 * 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 30% В за 8 мин; 254/210 нм; Rt: 6,37 мин) с получением 2-[2-(диметиламино)этил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина; бис(трифторуксусной кислоты) (13,4 мг, 14,29%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 321.2$ 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , ppm) δ 8.17 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 8.06 (dt, $J = 3.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.95 (dt, $J = 8.3, 1.6$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.9, 6.8$ Гц, 2H), 3.36 (t, $J = 7.9$ Гц, 2H), 3.01 (s, 6H).

Пример 154. Получение N-{2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-2-ил]этил}пропанамида



Раствор 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пирразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), пропаноил хлорида (19,0 мг, 0,21 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (34,6 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 * 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 30% В за 8 минут; 254/210 нм; RT: 6,37 мин) с получением 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ола N-[2-[4-амино-7-(1H-пирразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил]-пропанамида гидрата (8,5 мг, 10,39%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 349.2$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , ppm) δ 8.16 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.05 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H).

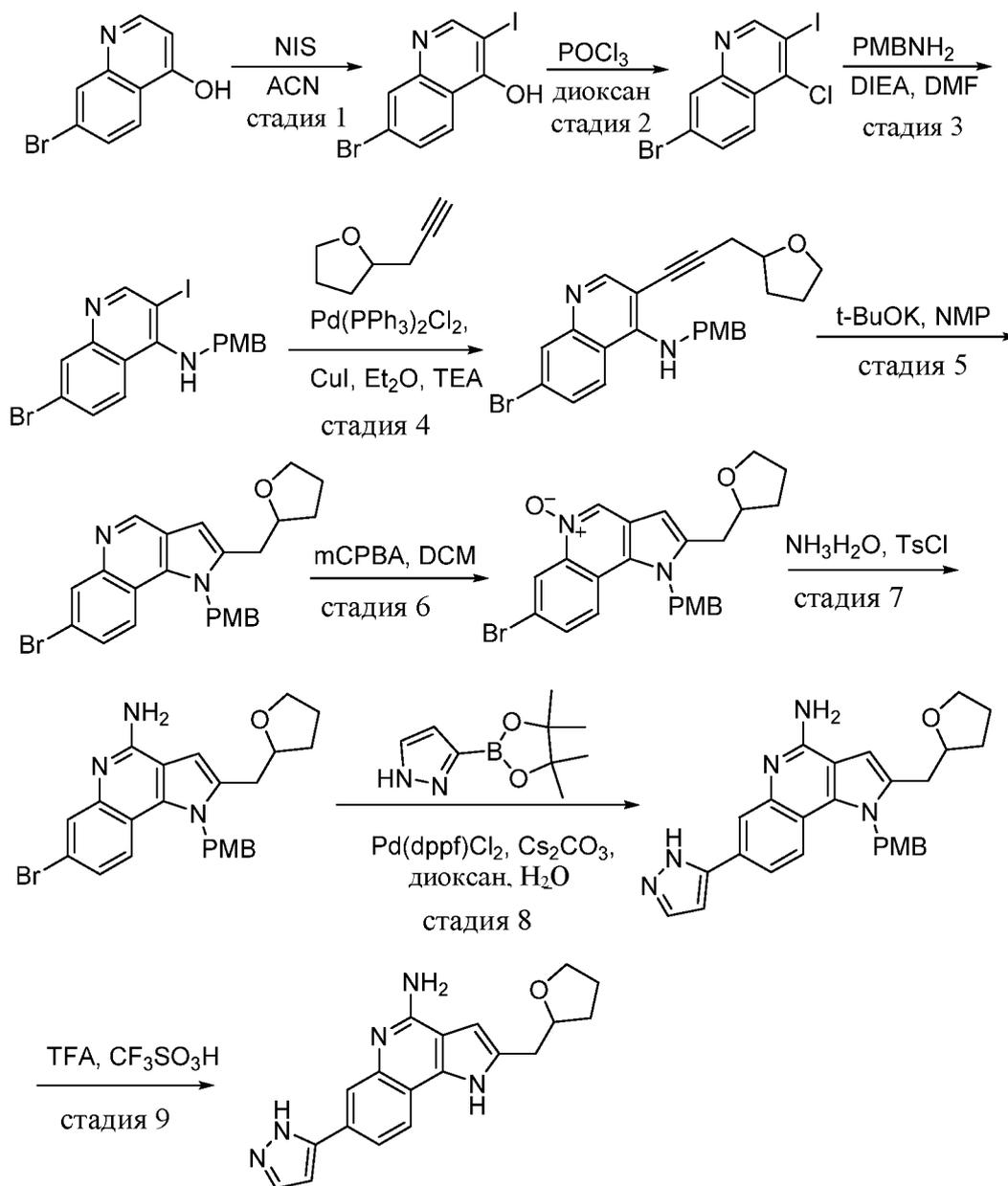
Пример 155. Получение N-[2-[4-амино-7-(1H-пирразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил]пиридин-2-карбоксамиды



Раствор 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пирразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), пиридин-2-карбоновой кислоты (25,2 мг, 0,21 ммоль, 1,2 экв.), HATU (130 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) и DIEA (66,3 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 * 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 40% В за 8 минут; 254/210 нм; RT: 7,5 мин) с получением N-[2-[4-амино-7-(1H-пирразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил]этил]-пиридин-2-карбоксамиды; бис(трифторуксусной кислоты) (11,1 мг, 10,4%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 398.2$. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4 , ppm) δ 8.62 (s, 1H), 8.09 (t, $J = 6.7$ Гц, 2H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 2.2$

Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.86 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.18 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H).

Пример 156. Получение 2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. Синтез 7-бром-3-йодохинолин-4-ола

Раствор 7-бромхинолин-4-ола (11 г, 49,095 ммоль, 1 экв.) и йод(сульфанил)-амина (10,25 г, 58,9 ммоль, 1,2 экв.) в CH_3CN (200 мл) перемешивали в течение 2 ч при 65°C . Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом (3×10 мл). Это привело к получению 7-бром-3-йодохинолин-4-ола

(15,7 г, 91,4%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 349.9$.

Стадия 2. Синтез 7-бром-4-хлор-3-йодохинолина

Раствор 7-бром-3-йодохинолин-4-ола (15,7 г, 44,8 ммоль, 1 экв.) и трихлорида фосфора (20,64 г, 134,59 ммоль, 3 экв.) в диоксане (400 мл, 4721,6 ммоль, 105 экв.) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакцию гасили водой/льдом. Смесь нейтрализовали до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3 × 10 мл). Это привело к получению 7-бром-4-хлор-3-йодохинолина (16 г, 96,8%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 367.8$.

Стадия 3. Синтез 7-бром-3-йод-N-[(4-метоксифенил)метил]хинолин-4-амина

Раствор 7-бром-4-хлор-3-йодохинолина (16 г, 43,43 ммоль, 1 экв.) и 1-(4-метоксифенил)метанамина (11,9 г, 86,8 ммоль, 2 экв.), основания Хунига (18,67 г, 130,3 ммоль, 3 экв.) в DMF (400 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали EtOAc (3 × 10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это привело к получению 7-бром-3-йод-N-[(4-метоксифенил)метил]хинолин-4-амина (7 г, 34,36%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 468.9$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Гц, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.45 (t, *J* = 6.6 Гц, 1H), 4.83 (d, *J* = 6.6 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 7-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-[3-(оксолан-2-ил)проп-1-ин-1-ил]хинолин-4-амина

Раствор 7-бром-3-йод-N-[(4-метоксифенил)метил]хинолин-4-амина (1 г, 2,1 ммоль, 1 экв.), 2-(проп-2-ин-1-ил)оксолана (704 мг, 6,4 ммоль, 3 экв.), CuI (40 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (748 мг, 1,06 ммоль, 0,5 экв.) и триэтиламина (1,08 г, 10,66 ммоль, 5 экв.) в этоксиэтаноле (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1) с получением 7-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-[3-(оксолан-2-ил)проп-1-ин-1-ил]хинолин-4-амина (560 мг, 58,2%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 451.1$.

Стадия 5. Синтез 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолина

Раствор 7-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-[3-(оксолан-2-ил)проп-1-ин-1-ил]-хинолин-4-амина (560 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) и t-BuOK (278,44 мг, 2,48 ммоль, 2 экв.) в 1-метилпирролидин-2-оне (5 мл) перемешивали в течение ночи при 65°C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) при 0°C. Остаток очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, UV 254 нм. Это привело к получению 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолина (320 мг, 57,1%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 451.1 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.77 (q, *J* = 6.9 Гц, 1H), 3.62 (q, *J* = 7.4 Гц, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.8, 4.0 Гц, 2H), 2.01 (ddd, *J* = 12.1, 6.8, 4.4 Гц, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 1H).

Стадия 6. Синтез 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-5-иум-5-олата

Раствор 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолина (320 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) и mCPBA (349 мг, 1,42 ммоль, 2 экв., 70%) в дихлорметане (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) с получением 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-5-иум-5-олата (200 мг, 60,4%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 467.1.

Стадия 7. Синтез 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина

Раствор 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-5-иум-5-олата (200 мг, 0,428 ммоль, 1 экв.) и NH₄OH (3,00 мл, 85,601 ммоль, 180,03 экв.) в дихлорметане (9 мл) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем добавляли TsCl (163,17 мг, 0,856 ммоль, 2 экв.) к вышеуказанной смеси и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 7-бром-1-[(4-метоксифенил)-

метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (160 мг, 80,17%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 466.1$.

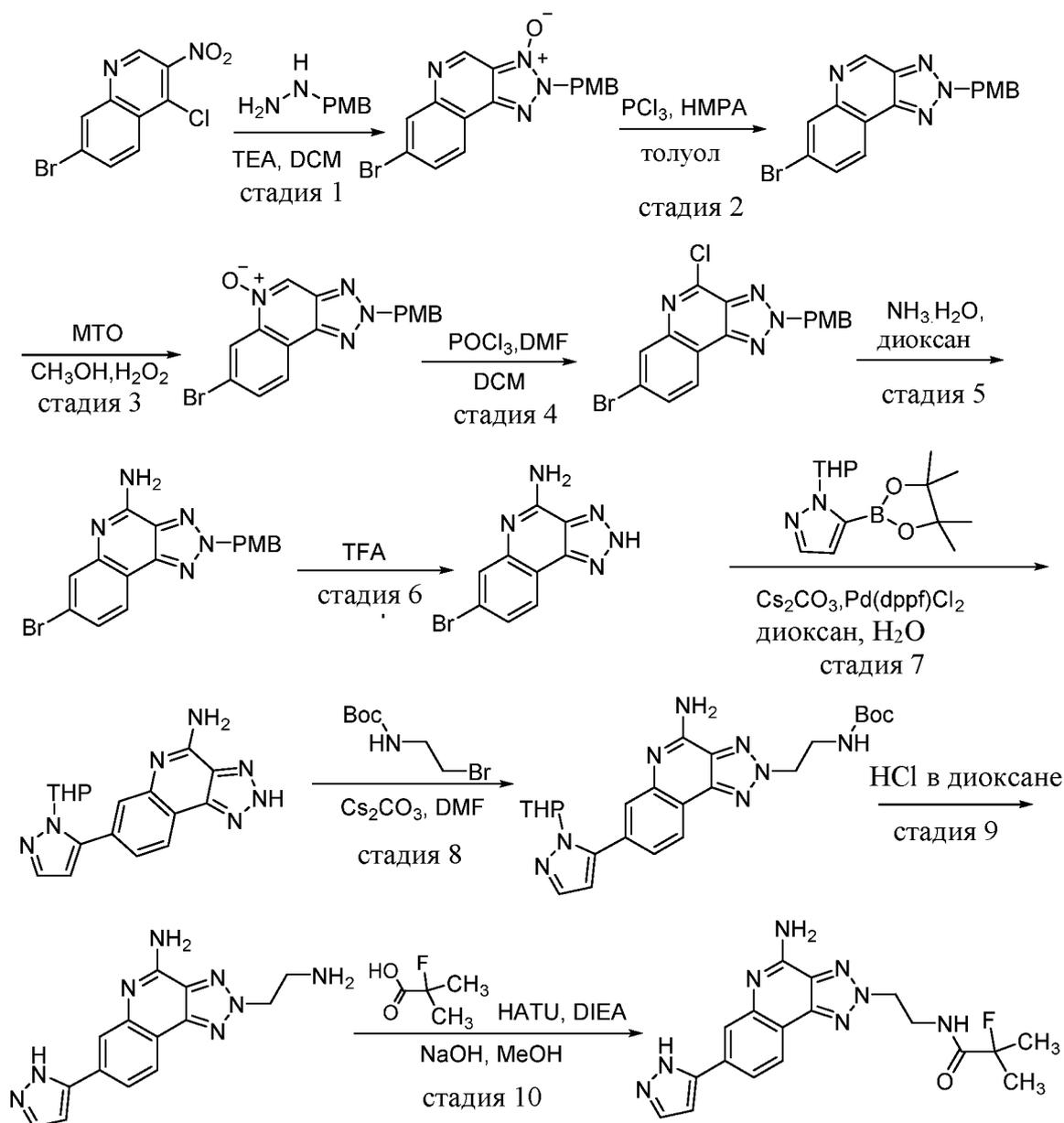
Стадия 8. Синтез 1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина

Раствор 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (160 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (133 мг, 0,68 ммоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (335 мг, 1,0 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (56 мг, 0,069 ммоль, 0,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл), воде (0,5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (CH₂Cl₂/MeOH 8:1) с получением 1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (100 мг, 64,27%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 454.2$.

Стадия 9. Синтез 2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина

Раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (40 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.) и трифторметансульфиновой кислоты (0,5 мл) в 2,2,2-трифторацетальдегиде (2 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий (колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 35% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,37 мин) с получением 2-[(оксолан-2-ил)метил]-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (3,7 мг, 12,58%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 334.2$. ¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-*d*₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H).

Пример 157. Получение N-{2-[4-амино-7-(1Н-пиразол-5-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]хинолин-2-ил]этил}-2-фтор-2-метилпропанамида



Стадия 1. Синтез 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-3-иум-3-олата

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 7-бром-4-хлор-3-нитрохинолин (10,64 г, 37 ммоль, 1 экв.) и TEA (22,47 г, 222 ммоль, 6 экв.) в DCM (200 мл), затем добавляли [(4-метоксифенил)метил]гидразина дигидрохлорид (12,5 г, 55,5 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 дня при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3×200 мл, органические слои объединяли и концентрировали. Это привело к получению 11 г (77%) 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-3-иум-3-олата в виде красного

твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M + H]^+ = 385.2$.

Стадия 2. Синтез 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолина

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-3-иум-3-олат (11 г, 28,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле (100 мл) и $CHCl_3$ (100 мл), затем последовательно добавляли НМРА (20 мл) и PCl_3 (31,07 г, 228 ммоль, 8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 дня при 100°C. Полученную смесь концентрировали. Значение рН раствора доводили до 7-8 с помощью $NaHCO_3$. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью дихлорметан/этилацетат (30:1). Это привело к получению 5,7 г (54%) 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолина в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M + H]^+ = 369.2$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.74 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-5-иум-5-олата

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин (6,8 г, 18,4 ммоль, 1 экв.) в MeOH (70 мл) и H_2O_2 (70 мл), затем добавляли МТО (2,30 г, 9,2 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/этилацетат (15:1). Это привело к получению 5,7 г (80%) 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M + H]^+ = 385.2$.

Стадия 4. Синтез 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолина

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат (4,2 г, 10,9 ммоль, 1 экв.) и DMF (2 мл) в DCM (100 мл), затем добавляли $POCl_3$ (2,51 г, 16,354 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 40°C. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3x100 мл, органические слои объединяли и концентрировали. Это привело к получению 4,5 г 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолина в виде коричневого неочищенного твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[M + H]^+ = 403.0$.

Стадия 5. Синтез 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-4-амина

В герметично закрытую пробирку объемом 250 мл вносили 7-бром-4-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин (4,5 г, 11,148 ммоль, 1 экв.) в диоксане (50 мл) и $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ночи при 110°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/этилацетат (10:1). Полученную смесь концентрировали. Это привело к получению 2,7 г (63%) 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амина в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 384.2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез 7-бром-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амина

В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили 7-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (1,12 г, 2,9 ммоль, 1 экв.) и TFA (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали. Это привело к получению 1,3 г 7-бром-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-4-амина в виде коричневого неочищенного твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 264.0$.

Стадия 7. Синтез 7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-хинолин-4-амина

В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, вносили 7-бром-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (1,3 г, 4,923 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (4,81 г, 14,768 ммоль, 3 экв.), 1-(оксан-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,74 г, 9,845 ммоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (804,00 мг, 0,985 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (8:1). Это привело к получению 1,2 г (72%) 7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолина-4-амина в виде темно-зеленого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 336.1$.

Стадия 8. Синтез трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (1,5 г, 4,47 ммоль, 1 экв.) в DMF (30 мл), затем трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамат (2,00 г, 8,9 ммоль, 2 экв.) и Cs₂CO₃ (4,37 г, 13,4 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Твердые вещества собирали фильтрованием. Это привело к получению 1,5 г (70%) трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]-этил)карбамата в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M + H]⁺ = 479.2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.07 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4 Гц, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 7.7 Гц, 3H), 2.49 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.69 – 1.49 (m, 3H), 1.31 (s, 9H).

Стадия 9. Синтез 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амина

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил)карбамат (1,2 г, 2,508 ммоль, 1 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (4 N, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3 × 100 мл и водные слои объединяли. Это привело к получению 1,1 г 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амина в виде коричневого неочищенного твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M + H]⁺ = 295.1.

Стадия 10. Синтез N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]этил]-2-фтор-2-метилпропанамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-4-амин (40 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и 2-фтор-2-метилпропановую кислоту (14,4 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл), затем HATU (103,3 мг, 0,27 ммоль, 2 экв.) и DIEA (52,6 мг, 0,4 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (4 мл), добавляли NaOH (10,8 мг, 0,27 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной HPLC с

использованием следующих условий: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 45% В за 7 минут; 254/210 нм; RT: 6,45 мин. Это привело к получению 4 мг (7,70%) N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]хинолин)-2-ил]этил]-2-фтор-2-метилпропанамида в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, *m/z*): [M + H]⁺ = 383.4. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.00 – 4.94 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.7 Гц, 2H), 1.45 (d, *J* = 21.8 Гц, 6H).

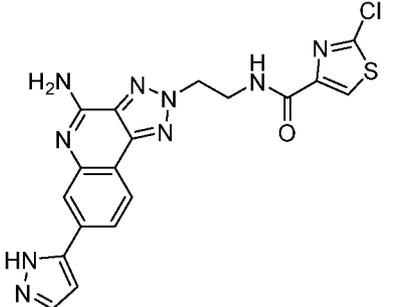
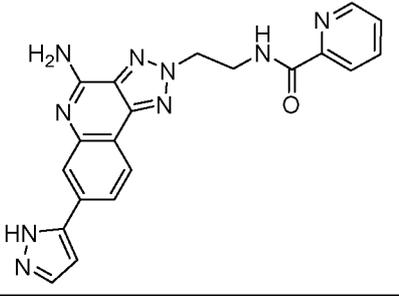
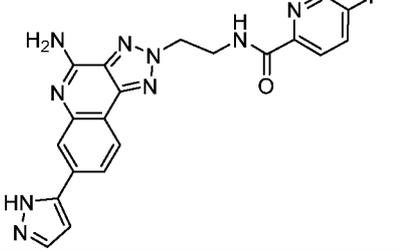
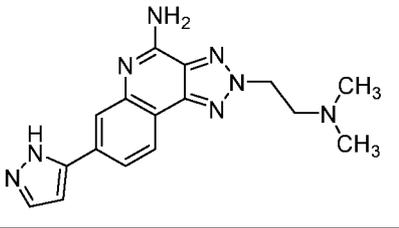
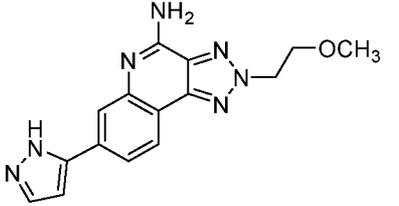
Соединения по примерам 158-162 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 157, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS:

А: Колонка: Ascentis Express C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; детекция: MS и UV.

В: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% В за 3 мин, затем до 95% В за 0,2 мин, затем удерживание 1,0 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV.

С: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV.

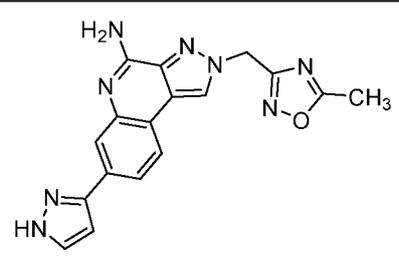
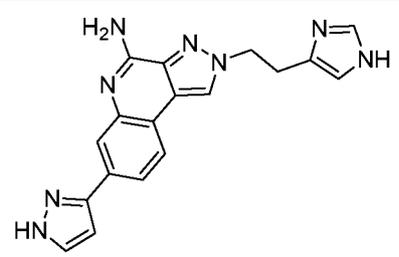
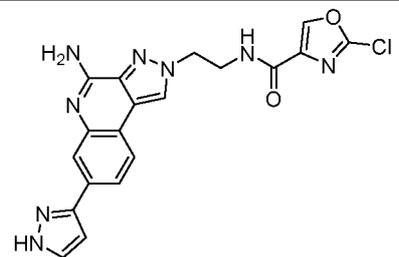
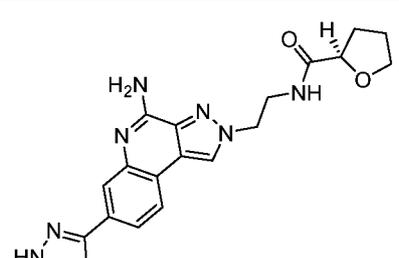
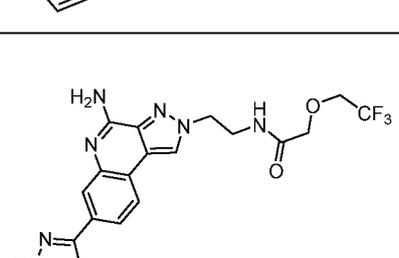
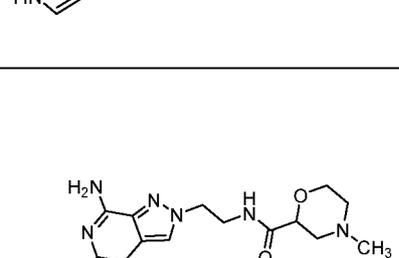
Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)/ усл-я LC	¹ H ЯМР, если не указано иное, 400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄
-------	-----------	-----------------------------	-----------------------------	---

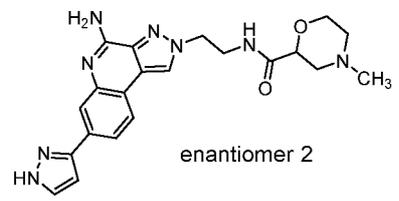
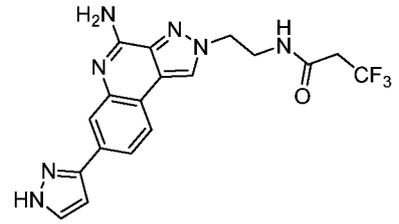
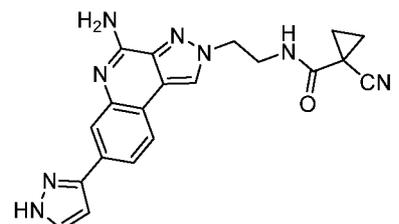
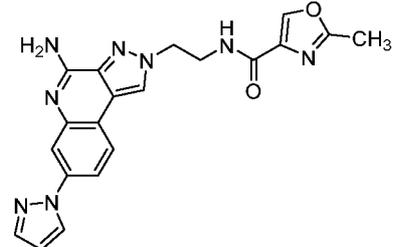
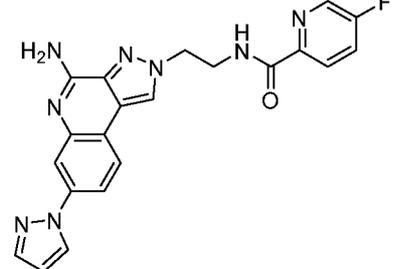
158		440.1	0.97/A	δ 8.20 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 32.9 Гц, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 – 4.98 (m, 2H), 4.08 (t, J = 5.8 Гц, 2H)
159		400.2	2.29/B	^1H ЯМР (300 МГц, Methanol- d_4) δ 8.60 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Гц, 2H)
160		418.4	1.42/B	δ 8.49 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 4.6 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (td, J = 8.6, 2.8 Гц, 3H), 6.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.04 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 4.14 (t, J = 5.8 Гц, 2H)
161		323.2	1.53/B	δ 8.24 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.57 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.37 (s, 6H)
162		310.1	1.24/C	^1H ЯМР (300 МГц, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 18.1 Гц, 2H), 6.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.00-4.97 (m, 2H), 4.11 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H)

Соединения по примерам 163-184 получали согласно методикам синтеза, аналогичным методикам, описанным в примере 20, примере 31 или примере 132, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
163		356.1	0.93	δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (br d, J=4.1 Гц, 1H), 7.87 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.84 (br t, J=7.0 Гц, 2H); сигналы двух СН-протонов не наблюдаются, видимо вследствие перекрывания с пиком, соответствующим воде
164		402.2	1.18	δ 10.32 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.78 (br s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.49 (s, 2H)
165		342.2	0.57	δ 13.79 - 13.51 (m, 1H), 13.24 - 12.90 (m, 1H), 9.84 - 9.26 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.8 Гц, 2H), 8.14 (br d, J=8.0 Гц, 2H), 7.91 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.27 (d, J=5.8 Гц, 2H), 6.79 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H)
166		372.9	1.13	δ 8.40 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 6.72 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.78 (br t, J=5.8 Гц, 2H), 4.48 (br t, J=5.8 Гц, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)
167		342.1	0.75	δ 8.85 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=7.6, 4.5 Гц, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 6.74 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.74 (s, 2H)

168		348.1	0.87	δ 13.12 - 12.66 (m, 1H), 9.10 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.82 - 7.56 (m, 3H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.81 (s, 2H)
169		409.1	1.36	δ 13.42 - 12.74 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.52 (m, 5H), 6.85 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.26 (s, 2H)
170		357.3	0.93	δ 8.81 (s, 1H), 7.94 (br d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.85 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 6.84 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.90 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.90 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.98 (s, 3H)
171		371.2	0.98	δ 13.70 - 12.89 (m, 1H), 9.84 - 9.11 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.79 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.67 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 2H)
172		409.1	1.22	δ 13.04 - 12.70 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.00 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.83 - 7.56 (m, 5H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (s, 2H)
173		346.1	1.11	δ 13.44 - 12.75 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.57 (m, 2H), 6.98 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)

174		347.3	0.84	δ 13.43 - 12.77 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.97 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 6.84 - 6.71 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 3H)
175		345.1	0.89	δ 8.67 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 - 6.96 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.69 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H), 3.21 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H)
176		423.2	1.12	δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 4.66 (br t, $J=5.5$ Гц, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H)
177		392.2	0.79	δ 8.62 (s, 1H), 7.97 (br t, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.84 - 6.71 (m, 3H), 4.52 (br t, $J=5.8$ Гц, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 3H)
178		434.1	0.95	δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 4.53 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 4H), 3.69 - 3.64 (m, 2H)
179	 enantiomer 1	421.4	0.62	δ 8.63 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 3H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 3.86 (dd, $J=10.0, 2.6$ Гц, 1H), 3.82 (br d, $J=11.3$ Гц, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.78 (br d, $J=11.0$ Гц, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (td, $J=11.3, 2.9$ Гц, 1H), 1.80 (t, $J=10.7$ Гц, 1H)

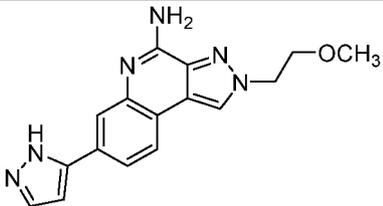
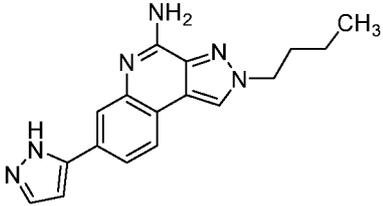
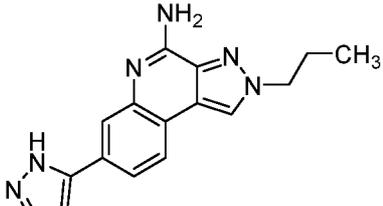
180	 <p>enantiomer 2</p>	421.1	0.62	δ 8.64 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 3H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 3.86 (dd, $J=10.0$, 2.6 Гц, 1H), 3.82 (br d, $J=11.3$ Гц, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (td, $J=11.1$, 2.3 Гц, 1H), 2.78 (br d, $J=11.8$ Гц, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (td, $J=11.2$, 2.9 Гц, 1H), 1.80 (t, $J=10.7$ Гц, 1H)
181		404.1	1.02	δ 8.65 (s, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 3H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H)
182		387.2	1.01	δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 3H), 4.53 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 2H).
183		403.1	1.13	δ 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (br t, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8.4$, 1.9 Гц, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.62 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.83 (q, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.43 (s, 3H)
184		417.1	1.24	δ 8.89 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 8.47 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J=8.8$, 4.7 Гц, 1H), 7.97 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3$, 1.8 Гц, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.67 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.91 (q, $J=6.3$ Гц, 2H)

Соединения по примерам 185-193 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 20, примере 31 или примере 132, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS:

А: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV.

В: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; Подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV.

С: Колонка: Kinetex EVO C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и UV.

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)/ LC усл.	¹ H ЯМР, если не указано иное, 300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄
185		309.2	0.98/A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 10.2 Гц, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H)
186		307.2	1.13/B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Гц, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 3H)
187		293.1	1.17/A	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (d, <i>J</i> = 135.0 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11-7.89 (m, 2H), 7.88-7.49 (m, 2H), 6.93 – 6.62 (m, 3H), 4.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 2.18-1.78 (m, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 3H)

188		279.1	1.08/C	δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.70 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 4.54 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.66 (t, J = 7.3 Гц, 3H)
189		322.1	0.84/C	δ 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Гц, 2H)
190		323.2	1.12/C	δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (t, J = 9.0 Гц, 2H), 7.70 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.98 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.54 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Гц, 3H)
191		308.1	0.76/A	δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (t, J = 11.1 Гц, 2H), 7.70 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.25 (s, 2H)
192		315.1	1.10/C	δ 8.64 (s, 1H), 8.12-7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.60 – 6.21 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H)
193		297.1	1.01/A	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.71-8.42 (m, 1H), 8.21 – 7.56 (m, 4H), 6.91-6.52 (m, 1H), 5.20 – 4.92 (m, 3H), 4.81-4.71 (m, 1H)

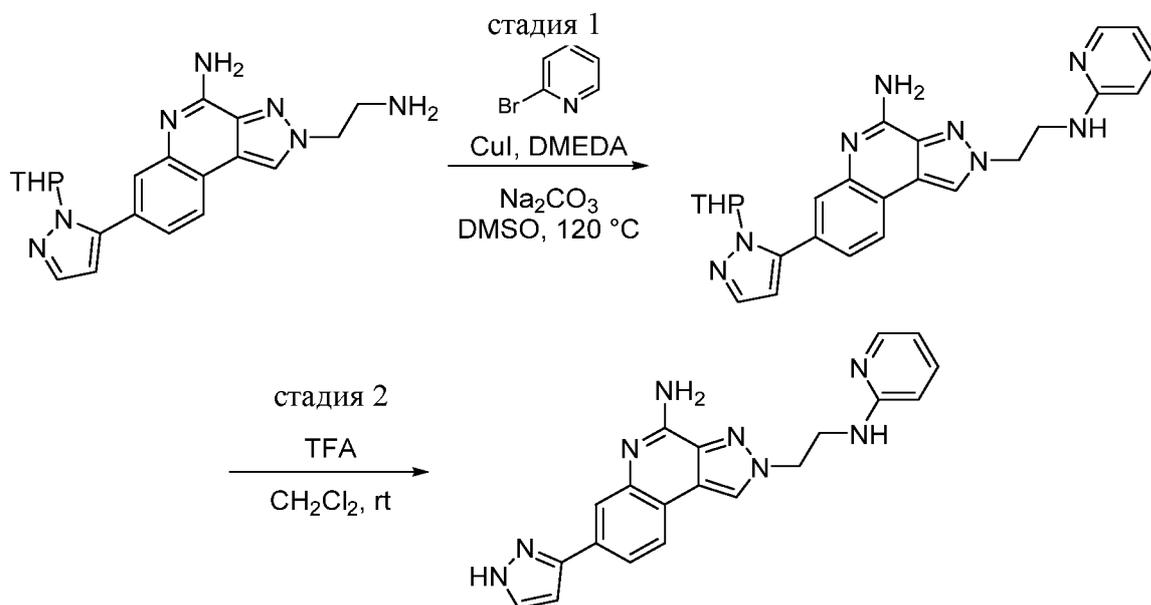
Пример 179 и Пример 180

Рацемический продукт получали из соответствующих исходных соединений и очищали препаративной хиральной SFC с использованием следующих условий с получением соединения по примеру 179 и соединения по примеру 180 в виде отдельных не определенных изомеров: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AS, 30 x 250 мм. 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 179

(первый элюируемый изомер), время удерживания: 3,87 мин. Соединение по примеру 180 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 12,58 мин.

Условия аналитической хиральной SFC: Прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiralpak AS, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 179 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 2,5 мин. Соединение по примеру 180 (второй элюируемый изомер). Время удерживания: 5,6 мин.

Пример 194. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-(2-(пиридин-2-иламино)этил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. 2-(2-(пиридин-2-иламино)этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

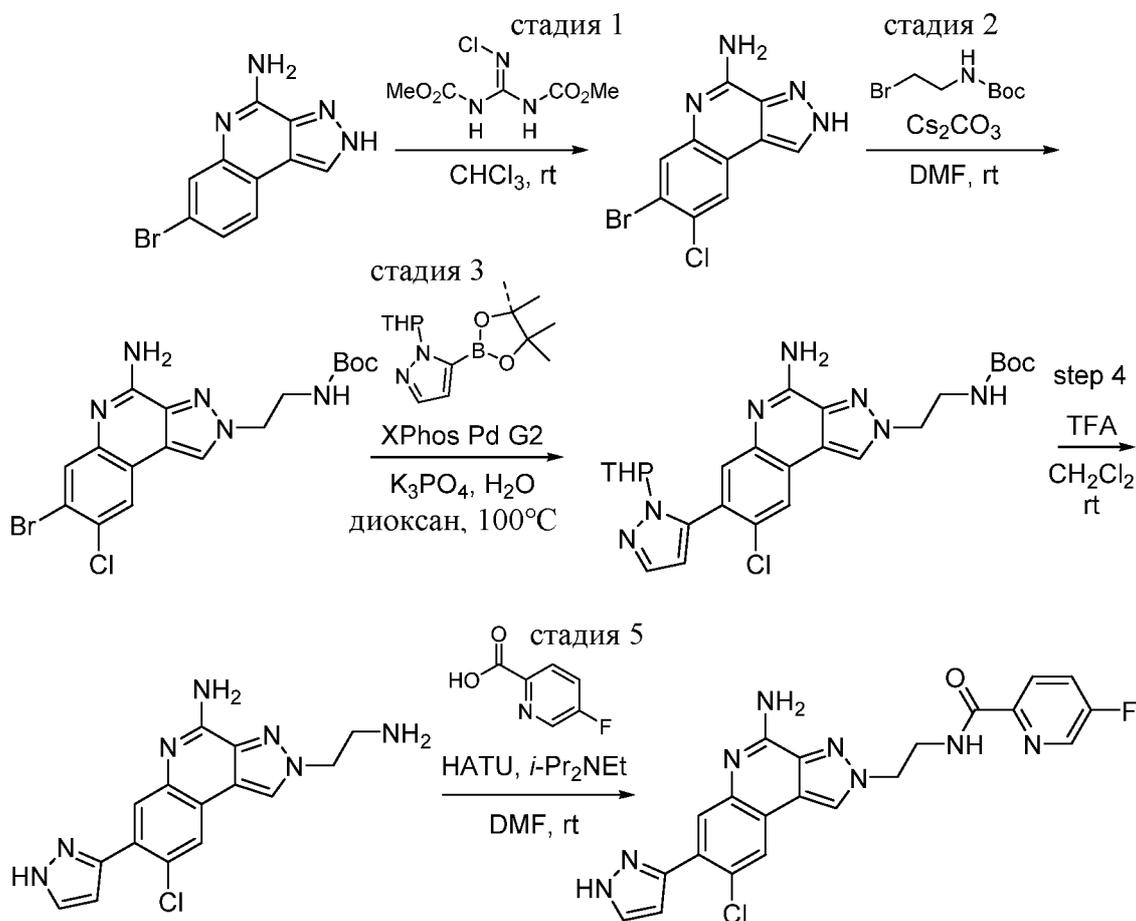
Смесь 2-(2-аминоэтил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (40 мг, 0,106 ммоль) и карбоната натрия (44,9 мг, 0,424 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли DMSO (1060 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли 2-бромпиридин (11,12 мкл, 0,117 ммоль), N,N'-диметилэтилендиамин (34,2 мкл, 0,318 ммоль) и йодид меди(I) (30,3 мг, 0,159 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 2-бромпиридина (11,12 мкл, 0,117 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 2-бромпиридина (25 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл), 1:1 H₂O-водн. NH₄OH (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 2-(2-(пиридин-2-иламино)-этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (4,3 мг, 9%). LC-MS *m/z* 455 [M+H]⁺.

Стадия 2. 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-(2-(пиридин-2-иламино)этил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

К раствору 2-(2-(пиридин-2-иламино)этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (4,3 мг, 9,46 мкмоль) в CH₂Cl₂ (0,1 мл) добавляли TFA (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 2-минутное удерживание при 1% В, 1-23% В в течение 25 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)-2-(2-(пиридин-2-иламино)этил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (2,6 мг, 46%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 7.99 (br d, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.90 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 4.73 (t, *J*=5.9 Гц, 2H), 3.94 (br t, *J*=5.8 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 371.1 [M+H]⁺; RT: 0,92 мин.

Пример 195. Получение N-(2-(4-амино-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил)этил)-5-фторпиколинамид



Стадия 1. 7-бром-8-хлор-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин

К суспензии 7-бром-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина, TFA (0,500 г, 1,326 ммоль) в CHCl_3 (13,26 мл) при комнатной температуре добавляли 2-хлор-1,3-бис-(метоксикарбонил)гуанидин (0,333 г, 1,591 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли 10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл). Водный слой экстрагировали 10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Добавляли целит, и смесь концентрировали *in vacuo*. Этот продукт загружали на колонку и очищали флэш-хроматографией (RediSep Gold с 80 г силикагеля с картриджем с «сухой» загрузкой 25 г; линейный градиент 0-7% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 7-бром-8-хлор-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (31 мг, 8%). LC-MS m/z 297/299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-8-хлор-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат

К раствору 7-бром-8-хлор-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амина (31 мг, 0,104 ммоль) в DMF (417 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (102 мг, 0,313 ммоль), а затем трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (25,7 мг, 0,115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляли дополнительное количество карбоната цезия (51 мг, 0,16 ммоль) и трет-бутил (2-бромэтил)карбамата (11,7 мг, 0,0522 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Добавляли целит, и смесь концентрировали *in vacuo*. Этот продукт загружали на колонку методом «сухого» ввода и очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля с 5 г картриджей с «сухой» загрузкой; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-8-хлор-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамата (37 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. LC-MS *m/z* [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.10 (br s, 2H), 7.05 (br t, *J*=5.8 Гц, 1H), 4.45 (br t, *J*=6.0 Гц, 2H), 3.47 (q, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.33 (s, 9H).

Стадия 3. трет-бутил (2-(4-амино-8-хлор-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[3, 4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат

Смесь трет-бутил (2-(4-амино-7-бром-8-хлор-2Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)-этил)карбамата (20 мг, 0,045 ммоль), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (15,15 мг, 0,054 ммоль) и трехосновного фосфата калия (28,9 мг, 0,136 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (189 мкл) и H₂O (37,8 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 15 минут, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (1,785 мг, 2,269 мкмоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (2-(4-амино-8-хлор-

7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)-этил)карбамата (17,3 мг, 75%). LC-MS m/z 512 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-(2-аминоэтил)-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-4-амин, 2 TFA

К раствору трет-бутил (2-(4-амино-8-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил))-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат (17,3 мг, 0,034 ммоль) в CH₂Cl₂ (169 мкл) при комнатной температуре добавляли TFA (169 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления примерно половины объема, затем ее по каплям добавляли к Et₂O (2 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 1 мл). Твердые вещества растворяли в CH₂Cl₂-MeOH и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(2-аминоэтил)-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (17,2 мг, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z 328 [M+H]⁺.

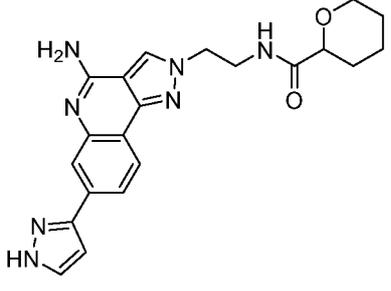
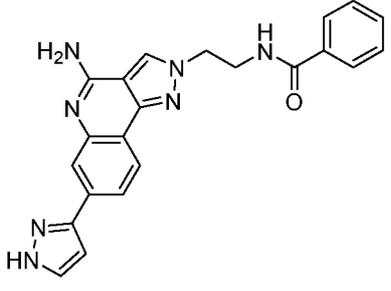
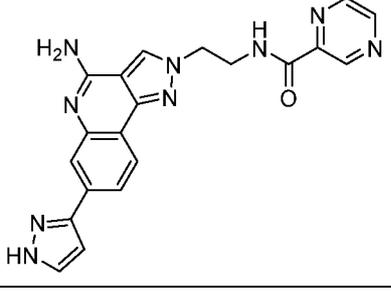
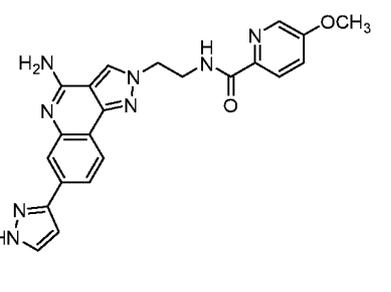
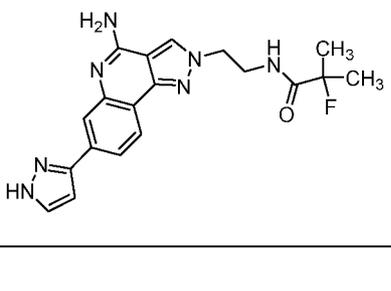
Стадия 5. N-(2-(4-амино-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]-хинолин-2-ил)этил)-5- фторпиколинамид

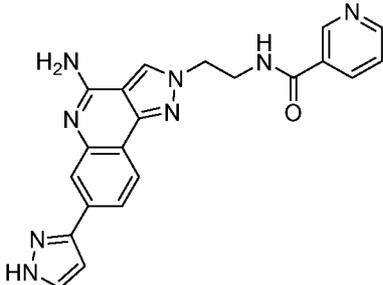
К раствору 5-фторпиколиновой кислоты (4,80 мг, 0,034 ммоль) в DMF (155 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10,78 мкл, 0,062 ммоль), а затем HATU (11,77 мг, 0,031 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем по каплям добавляли к раствору 2-(2-аминоэтил)-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-амин, 2 TFA (17,2 мг, 0,031 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (16,17 мкл, 0,093 ммоль) в DMF (155 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-8-хлор-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]хинолин-2-ил)этил)-5-фторпиколинамида (4,2 мг, 29%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.33 - 12.92 (m, 1H), 9.06 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.79

(s, 1H), 8.61 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.88 (td, $J=8.7, 2.8$ Гц, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 6.96 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 4.65 (br t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.88 (q, $J=6.1$ Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 451.0 $[M+H]^+$; RT: 1,15 мин.

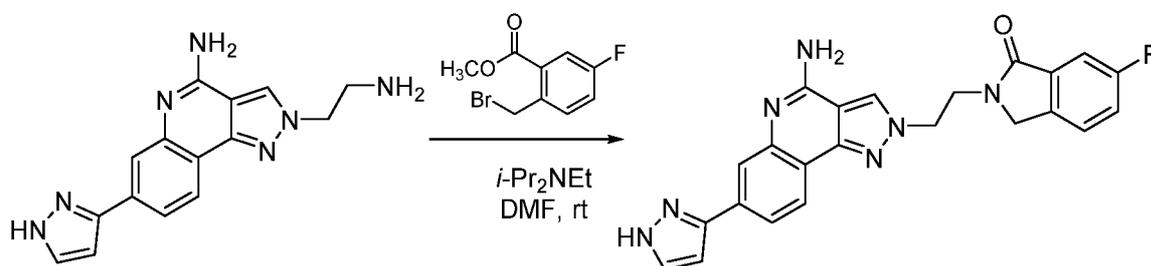
Соединения по примерам 196-204 получали согласно методикам синтеза, аналогичным методикам, описанным в примерах 150 и 151, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS $[M+H]^+$	RT (мин)	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6)
196		417.1	1.19	δ 9.06 (br t, $J=5.9$ Гц, 1H), 8.64 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.63 (br t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.85 (q, $J=6.1$ Гц, 2H)
197		433.2	1.11	δ 9.18 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.65 (br t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.85 (q, $J=6.0$ Гц, 2H)
198		403.0	0.87	δ 8.85 (s, 1H), 8.50 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.64 (br t, $J=5.5$ Гц, 2H), 3.77 (q, $J=5.9$ Гц, 2H), 2.43 (s, 3H)

199		405.9	1.15	δ 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.50 (br t, $J=5.4$ Гц, 2H), 3.92 (br d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.69 (dd, $J=10.9, 2.3$ Гц, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.74 (br d, $J=10.7$ Гц, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 1H)
200		398.2	1.16	δ 8.68 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.61 (br t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.78 (q, $J=5.7$ Гц, 2H)
201		399.9	1.06	δ 9.22 (br t, $J=5.9$ Гц, 1H), 9.15 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.86 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.64 (br t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.86 (q, $J=5.9$ Гц, 2H)
202		428.9	1.17	δ 8.90 (br t, $J=5.9$ Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.05 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.61 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H)
203		382.2	0.89	δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (br d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.51 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)

204		399.2	1.00	δ 8.93 (br s, 1H), 8.87 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.68 (br d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.61 (br t, $J=5.1$ Гц, 2H), 3.79 (q, $J=5.9$ Гц, 2H)
-----	---	-------	------	---

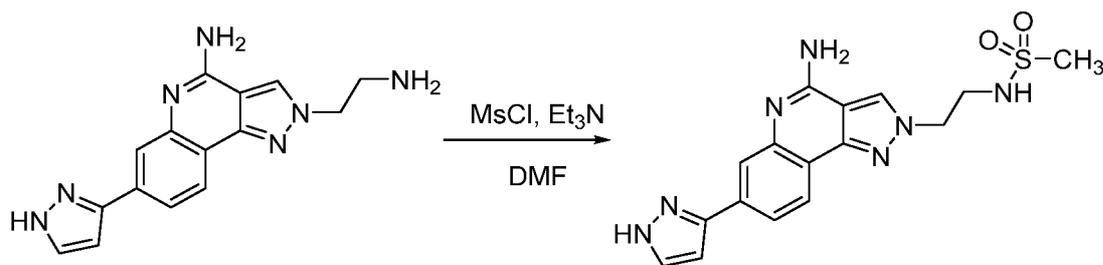
Пример 205. Получение 2-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)этил)-6-фторизоиндолин-1-она



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) в DMF (384 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (66,8 мкл, 0,384 ммоль) и метил 2-(бромметил)-5-фторбензоат (18,95 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 21% В, 21-61% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)-6-фторизоиндолин-1-она (23,1 мг, выход 70%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.30 - 12.70 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 6.91 (br d, $J=0.7$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.72 (br t, $J=5.4$ Гц, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (br t, $J=5.7$ Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95

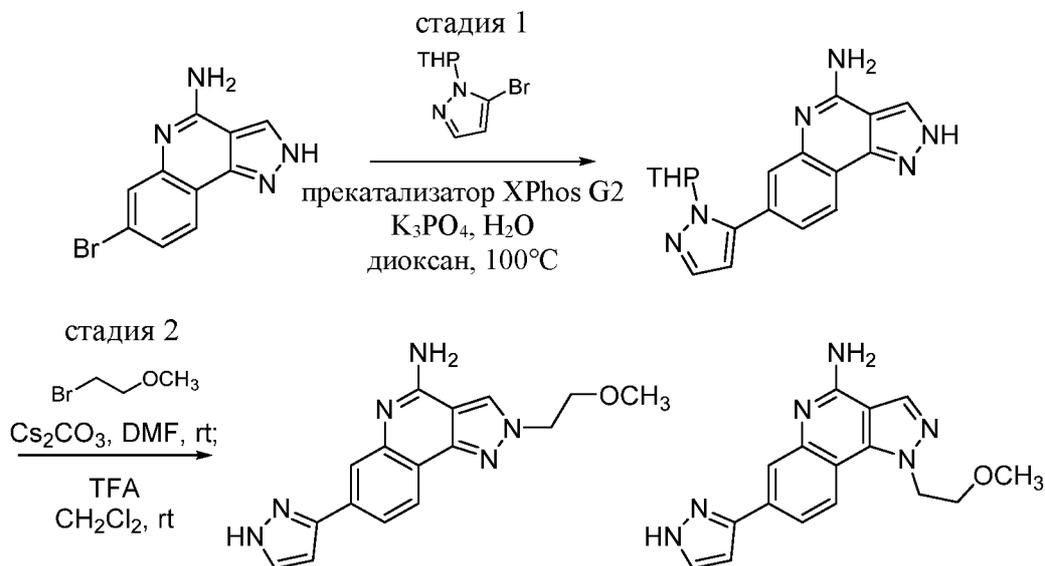
ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 428 $[M+H]^+$; RT: 1,18 мин.

Пример 206. Получение N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)этил)метансульфонамида



К раствору 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина при 0°C, 2 TFA (40 мг, 0,077 ммоль) в DMF (256 мкл) добавляли триэтиламин (42,8 мкл, 0,307 ммоль) и метансульфонилхлорид (6,23 мкл, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H₂O (0,1 мл) и DMF (до общего объема 2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этил)метансульфонамида (18,3 мг, 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.82 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.76 (d, *J*=1.1 Гц, 1H), 4.50 (br t, *J*=5.4 Гц, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.85 (d, *J*=2.4 Гц, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 372.2 $[M+H]^+$; RT: 0,93 мин.

Примеры 207 и 208. Получение 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина и 1-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-4-амина



Стадия 1. 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (0,932 г, 2,47 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,031 г, 3,71 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,574 г, 7,41 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N_2 , затем ее смешивали с 1,4-диоксаном (10,30 мл) и H_2O (2,059 мл). Полученную суспензию продували N_2 в течение 15 минут, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,039 г, 0,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл). Эту смесь фильтровали, и твердое вещество промывали H_2O (2 x 2 мл) и EtOAc (2 x 2 мл), затем сушили в вакууме с получением 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (670 мг, 81%). LC-MS m/z 335 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.32 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.37 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.52 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 5.31 (dd, $J=9.8, 1.9$ Гц, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.80 (br d, $J=12.9$ Гц, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 3H).

Стадия 2. 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин и 1-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (29 мг, 0,087 ммоль) в DMF (289 мкл) добавляли карбонат цезия (85 мг, 0,260 ммоль), а затем 2-бромэтилметиловый эфир (8,97 мкл, 0,095 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои концентрировали.

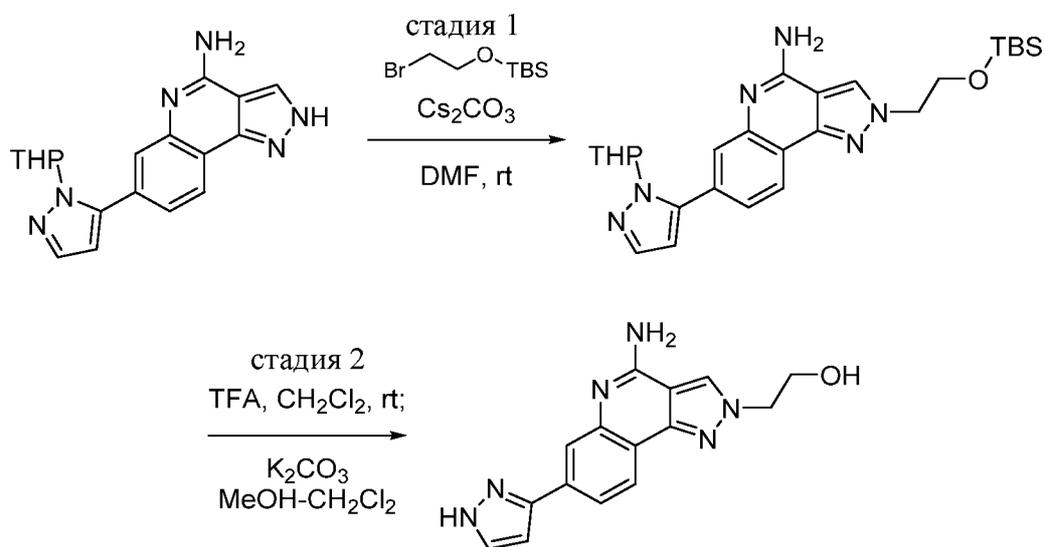
Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (200 мкл) и TFA (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 2% В, 2-42% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (7,3 мг, 27%). Другой региоизомер также выделяли и дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 1-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (3,8 мг, 9,8%).

Характеристические данные для 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (Пример 207): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.08 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.9 Гц, 1H),

7.13 - 6.95 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.25 (s, 3H).
Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 309.2 [M+H]⁺; RT: 1.02 мин.

Характеристические данные для 1-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (Пример 208): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.97 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.86 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.97 (t, $J=5.1$ Гц, 2H), 3.88 (t, $J=5.1$ Гц, 2H), 3.18 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 309.0 [M+H]⁺; RT: 0,97 мин.

Пример 209. Получение 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)этан-1-ола



Стадия 1. 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (80 мг, 0,239 ммоль) в DMF (797 мкл) добавляли карбонат цезия (234 мг, 0,718 ммоль), а затем (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (56,5 мкл, 0,263 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля RediSep Gold; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂). Выделяли второй элюируемый региоизомер с получением 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (58,5 мг, 50%). LC-MS *m/z* 493 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) Сдвиг 8.57 (br s, 1H), 8.18 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.37 (br d, J=6.9 Гц, 1H), 7.53 – 7.07 (m, 2H), 6.52 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.32 (dd, J=10.0, 2.2 Гц, 1H), 4.54 (t, J=4.8 Гц, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.80 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 0.80 – 0.74 (m, 9H), -0.13 (s, 6H).

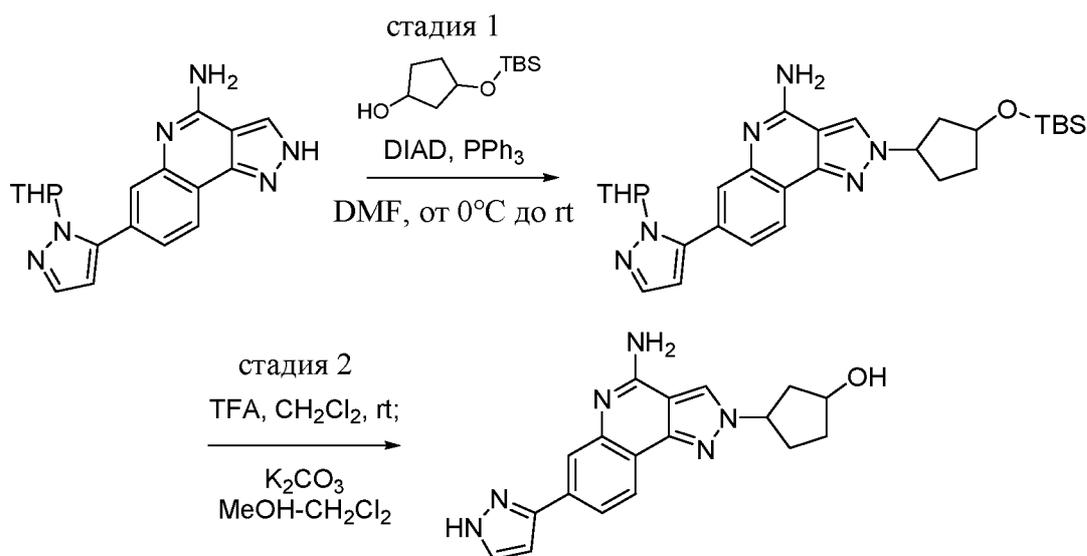
Стадия 2. 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-этан-1-ол

К суспензии 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (58 мг, 0,118 ммоль) в CH₂Cl₂ (294 мкл) добавляли TFA (294 мкл). Полученный прозрачный оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (500 мкл) и концентрировали.

Этот продукт растворяли в смеси CH₂Cl₂ (300 мкл) и MeOH (300 мкл), и добавляли карбонат калия (81 мг, 0,589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Слои разделяли, и органический слой экстрагировали 5% MeOH-EtOAc (5 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в MeOH-CH₂Cl₂ и добавляли целит. Смесь концентрировали *в вакууме*, загружали на колонку методом «сухого» ввода и очищали флэш-хроматографией

(RediSep Gold с 12 г силикагеля с картриджем с твердой фазой 5 г; линейный градиент 0-60% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этан-1-ола (23 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.38 - 12.79 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (br d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.83 - 7.47 (m, 2H), 7.04 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.04 (t, *J*=5.3 Гц, 1H), 4.45 (t, *J*=5.1 Гц, 2H), 3.87 (q, *J*=5.2 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). *m/z* 295.0 [M+H]⁺; RT: 0,62 мин.

Пример 210. Получение *цис*-3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)циклопентан-1-ола



Стадия 1. 2-(*цис*-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (30 мг, 0,090 ммоль), трифенилфосфина (24,71 мг, 0,094 ммоль) и *транс*-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентан-1-ола (20,39 мг, 0,094 ммоль) в DMF (897 мкл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (17,66 мкл, 0,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли дополнительное количество *транс*-3-

((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентан-1-ола (20,39 мг, 0,094 ммоль), трифенилфосфина (24,71 мг, 0,094 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (17,66 мкл, 0,090 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (RediSep gold с 12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂). Второй элюируемый региоизомер выделяли с получением 2-(цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклопентил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (17,6 мг, 37%). LC-MS *m/z* 533 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.1, 1.5 Гц, 2H), 7.31 (dd, *J*=8.1, 1.6 Гц, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.50 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 5.30 (dd, *J*=10.0, 2.0 Гц, 1H), 5.00 (quin, *J*=7.7 Гц, 1H), 4.41 (quin, *J*=5.8 Гц, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.26 (qd, *J*=7.5, 3.8 Гц, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 3H), 0.86 (d, *J*=1.0 Гц, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

Стадия 2. цис-3-(4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)циклопентан-1-ол

К раствору 2-(цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (17 мг, 0,032 ммоль) в CH₂Cl₂ (160 мкл) добавляли TFA (160 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (300 мкл) и концентрировали *в вакууме*.

Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (150 мкл) и MeOH (150 мкл) и добавляли карбонат калия (22 мг, 0,16 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли 1:1 MeOH-CH₂Cl₂ (1 мл), фильтровали и промывали 1:1 MeOH-CH₂Cl₂ (2 × 0,5 мл). Фильтрат концентрировали *в вакууме*, затем его смешивали с DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 3% В, 3-43% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на

основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением цис-3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ила)циклопентан-1-ола (6,3 мг, 59%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT: 0,87 мин.

Соединения по примерам 211-246 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примерах 207 и 208, 209 или 210 из соответствующих исходных соединений - алкилгалогенида, мезилата или спирта. Температура реакций алкилирования варьировалась от комнатной до 90°C, и в некоторых случаях добавляли дополнительные эквиваленты алкилирующего реагента. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

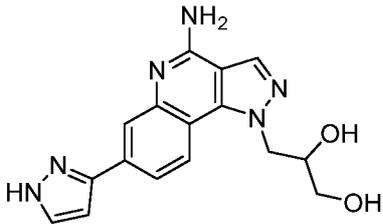
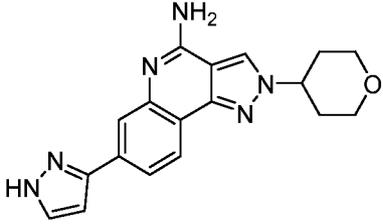
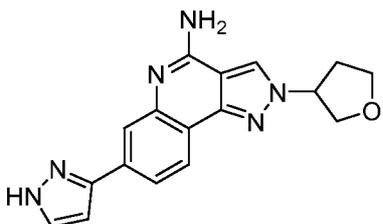
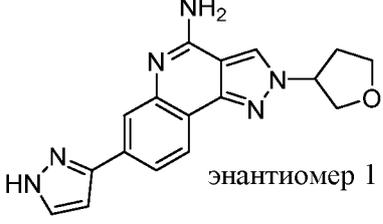
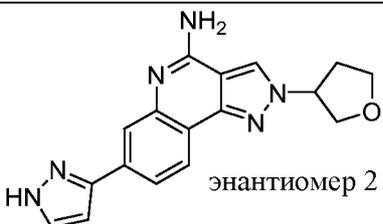
Пр. №	Структура	LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	RT (мин)	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6)
211		371.1	1.04	δ 13.22 – 13.01 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=6.9$ Гц, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.63 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 2H)

212		371.1	0.951	δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.99 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.87 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.94 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.35 (quin, $J=7.2$ Гц, 2H)
213		378.2	0.67	δ 8.64 – 8.58 (m, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.48 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.57 (br t, $J=4.3$ Гц, 4H), 2.40 – 2.24 (m, 6H), 2.09 (dt, $J=13.5, 6.5$ Гц, 2H)
214		378.2	0.56	δ 8.39 (br t, $J=7.3$ Гц, 1H), 8.29 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.81 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.54 (br s, 4H), 2.47 – 2.27 (m, 6H), 2.11 – 2.02 (m, 2H)
215		309.1	1.04	δ 8.91 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 6.81 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.55 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.09 (quin, $J=6.5$ Гц, 2H)
216		308.9	1.01	δ 8.54 (br s, 1H), 8.35 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.23 – 8.10 (m, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H)
217		295.2	0.86	δ 13.26 – 13.09 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.86 (br t, $J=5.4$ Гц, 2H), 3.93 (br s, 2H)

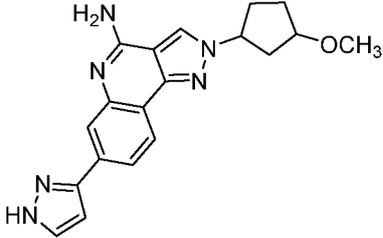
218		337.2	1.03	δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (br d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.43 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.34 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.95 (quin, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 2H)
219		337.4	0.99	δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.74 (br t, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.33 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H)
220		293.1	1.02	δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.23 – 6.93 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 0.86 (br t, $J=7.1$ Гц, 3H)
221		293.0	1.00	δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.85 – 7.66 (m, 2H), 7.06 (br d, $J=4.4$ Гц, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.69 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
222		323.2	1.12	δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.64 (br t, $J=4.7$ Гц, 2H), 3.86 (br t, $J=4.7$ Гц, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.0$ Гц, 3H)
223		323.1	1.21	δ 8.48 (br s, 1H), 8.37 (br d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.86 (br dd, $J=6.4, 1.2$ Гц, 1H), 7.80 (br s, 1H), 6.84 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.92 (br t, $J=4.8$ Гц, 2H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 0.94 – 0.86 (m, 3H)

224		315.1	0.95	δ 9.01 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.93 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.70 – 6.43 (m, 1H), 5.11 (td, $J=15.1, 2.3$ Гц, 2H)
225		315.1	1.00	δ 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.97 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.88 (br d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.88 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.74 – 6.49 (m, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 2H)
226		346.3	1.00	δ 9.00 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.90 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)
227		356.1	0.66	δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.43 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.99 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.67 (td, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J=7.4, 5.2$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.18 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 2H)
228		323.2	0.95	δ 13.19 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.84 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.13 (quin, $J=6.5$ Гц, 2H)
229		335.2	0.96	δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 3.78 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 1H)

230		335.2	1.09	δ 8.70 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.73 (dd, $J=8.7, 3.2$ Гц, 1H), 4.01 (br d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 2H)
231		363.9	0.93	δ 8.72 – 8.65 (m, 1H), 8.46 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 6.87 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.27 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 2H), 2.79 (br s, 3H)
232		323.3	1.01	δ 8.58 (br s, 1H), 8.41 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br dd, $J=5.8, 3.9$ Гц, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 2H), 4.48 (dd, $J=14.3, 9.4$ Гц, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 0.86 (d, $J=6.6$ Гц, 3H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
233		339.2	0.73	δ 8.61 (s, 1H), 8.45 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.95 (br t, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.96 (br t, $J=5.1$ Гц, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 3.34 (br d, $J=4.7$ Гц, 2H)
234		325.1	0.68	δ 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.31 (br d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.60 (br d, $J=13.7$ Гц, 1H), 4.35 (dd, $J=13.5, 8.7$ Гц, 1H), 3.94 (br s, 1H)

235		325.1	0.64	δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.87 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.26 (br d, $J=0.6$ Гц, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.02 (br d, $J=1.6$ Гц, 1H)
236		335.1	0.97	δ 13.10 – 12.78 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.83 – 7.58 (m, 2H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.02 (br dd, $J=11.0, 2.9$ Гц, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H); four CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
237		321.1	0.89	δ 13.42 – 13.09 (m, 1H), 9.68 – 9.47 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.13 – 8.92 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.47 (td, $J=5.4, 2.9$ Гц, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 3H), 3.92 (td, $J=8.5, 5.4$ Гц, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H)
238		321.3	1.04	δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.36 – 5.31 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 3H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H)
239		321.3	1.04	δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.36 – 5.32 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 3H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.34 (br dd, $J=9.2, 5.4$ Гц, 1H)

240		321.1	1.03	δ 8.68 – 8.62 (m, 1H), 8.45 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 6.88 (br d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H)
241		307.2	0.84	δ 8.82 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.79 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.80 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.92 (quin, $J=6.7$ Гц, 1H), 5.08 – 5.04 (m, 2H), 5.03 – 5.00 (m, 2H)
242		307.1	0.98	δ 8.76 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.97 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.86 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.39 (quin, $J=6.2$ Гц, 1H), 5.20 – 5.17 (m, 2H), 5.15 – 5.11 (m, 2H)
243		347.0	0.78	δ 8.67 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)
244		347.1	0.80	δ 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.88 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)
245		363.2	1.00	δ 8.64 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.04 – 6.91 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 2H)

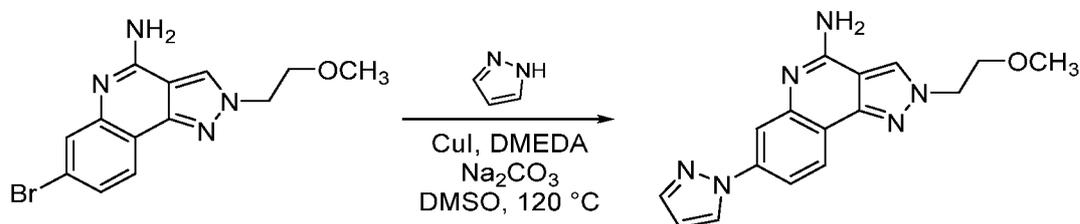
246		349.1	1.13	δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.12 – 6.91 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H)
-----	---	-------	------	--

Пример 238 и Пример 239

Рацемический продукт, соединение по примеру 237, получали из соответствующих исходных соединений и очищали препаративной хиральной SFC с использованием следующих условий, чтобы получить соединение по примеру 238 и соединение по примеру 239 в виде отдельных не определенных изомеров: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 238 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 25,73 мин. Соединение по примеру 239 (второй элюируемый изомер). Время удерживания: 30,37 мин.

Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiralpak AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 80% CO₂/20% IPA с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 238 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 11,4 мин. Соединение по примеру 239 (второй элюируемый изомер). Время удерживания: 13,3 мин.

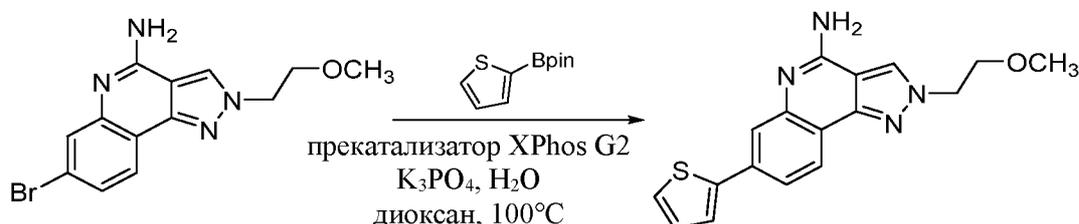
Пример 247. Получение 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина



Смесь 7-бром-2-(2-метоксиэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (33 мг, 0,103 ммоль), 1H-пиразола (10,49 мг, 0,154 ммоль) и карбоната натрия (43,6 мг, 0,411 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли DMSO (1027 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли N,N'-диметилендиамин (33,2 мкл, 0,308 ммоль) и йодид меди (I) (29,4 мг, 0,154 ммоль).

Смесь продували N_2 в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при $120^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H_2O (20 мл), 1:1 H_2O -водн. NH_4OH (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Xbridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 3% В, 3-43% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: $25^\circ C$. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (17,4 мг, 52%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=8.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.57 (t, $J=5.0$ Гц, 2H), 3.81 (t, $J=5.0$ Гц, 2H), 3.25 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: $50^\circ C$; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 308.9 $[M+H]^+$; RT: 1,13 мин.

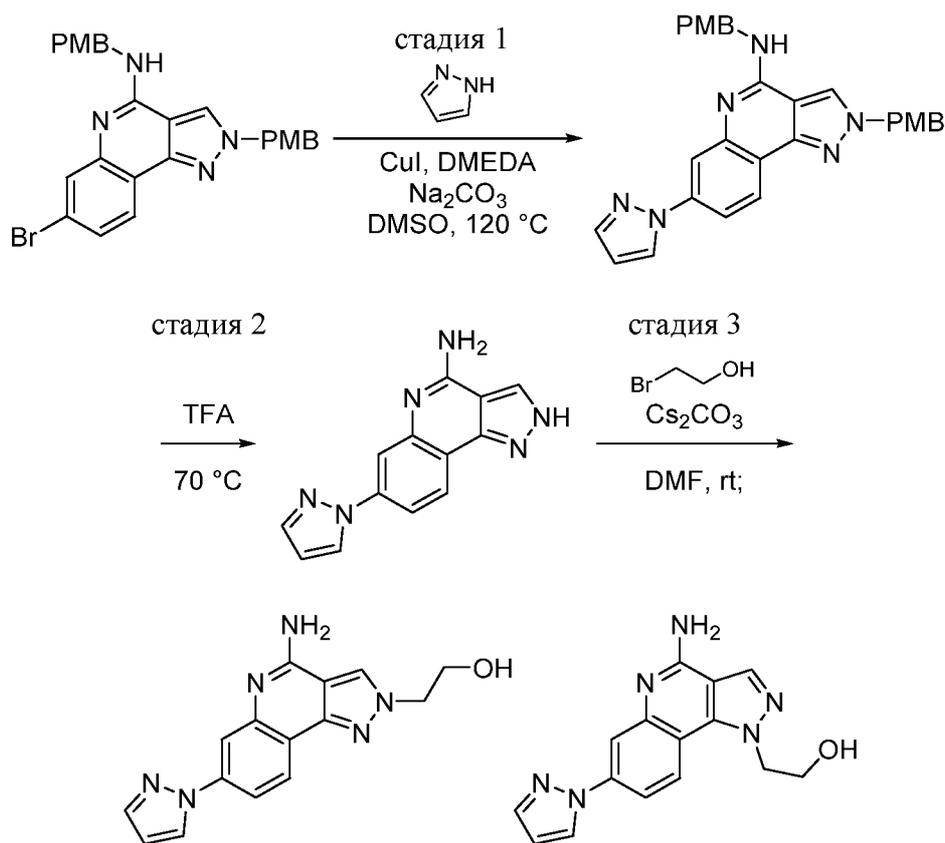
Пример 248. Получение 2-(2-метоксиэтил)-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-4-амина



Смесь 7-бром-2-(2-метоксиэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (33 мг, 0,103 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (32,4 мг, 0,154 ммоль) и трехосновного фосфата калия (65,4 мг, 0,308 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N_2 , затем добавляли 1,4-диоксан (428 мкл) и H_2O (86 мкл). Полученную смесь продували N_2 в течение 15 мин, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-

2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2- (2'-амино-1,1'- бифенил)]палладий(II) (2,021 мг, 2,57 мкмоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали H₂O (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 14% В, 14-54% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(2-метоксиэтил)-7-(тиофен-2-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (26,9 мг, 81%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.55 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.15 (dd, J=5.0, 3.7 Гц, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 4.56 (t, J=4.9 Гц, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.24 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм. *m/z*: 325.2 [M+H]⁺; RT: 1,28 мин.

Примеры 249 и 250. Получение 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этан-1-ола и 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)этан-1-ола



Стадия 1. N,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-N,2-бис(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (102 мг, 0,203 ммоль), 1H-пиразола (20,69 мг, 0,304 ммоль) и карбоната натрия (86 мг, 0,810 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем добавляли DMSO (2026 мкл). Полученную смесь продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли N,N'-диметилендиамин (65,4 мкл, 0,608 ммоль) и йодид меди(I) (57,9 мг, 0,304 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 1 мин, затем герметично закрывали и перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл), 1:1 H₂O-водн. NH₄OH (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-CH₂Cl₂) с получением N,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (83,5 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS *m/z* 491 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.95 (br t, *J*=5.3 Гц, 1H), 7.90 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.75 (d, *J*=1.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.35 (d,

$J=7.8$ Гц, 4H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

Стадия 2. 7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин, TFA

Раствор N,2-бис(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (82,5 мг, 0,168 ммоль) в TFA (336 мкл) герметично закрывали и перемешивали при 70°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт концентрировали из CH₂Cl₂ (4 × 2 мл). Неочищенный продукт растирали с CH₂Cl₂, смешивая его с CH₂Cl₂ (1 мл), фильтровали и затем промывали CH₂Cl₂ (3 × 1 мл) с получением 7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (52,8 мг, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z 251 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.35 - 13.08 (m, 1H), 9.78 - 9.51 (m, 1H), 8.88 - 8.59 (m, 3H), 8.34 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H).

Стадия 3. 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этан-1-ол и 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)этан-1-ол

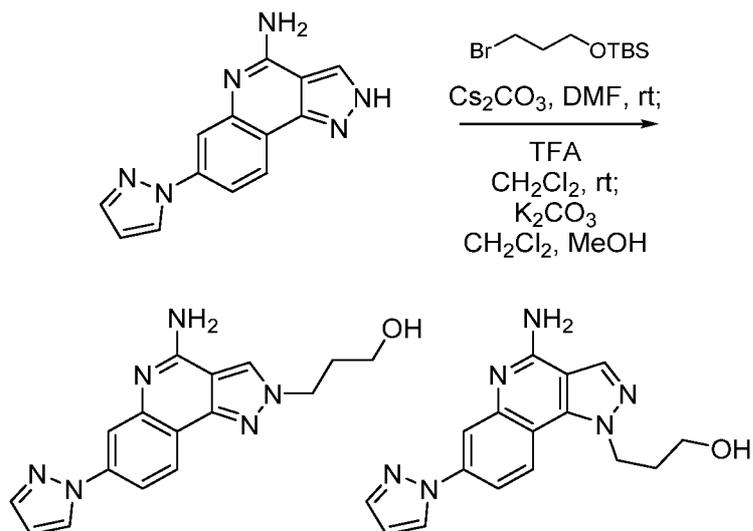
К суспензии 7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло [4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (26 мг, 0,071 ммоль) в DMF (238 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (69,8 мг, 0,214 ммоль), а затем 2-бромэтан-1-ол (5,56 мкл, 0,079 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 25 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)этан-1-ола, TFA (4,1 мг, 14%). Другой региоизомер также выделяли и дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной

кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этан-1-ола, TFA (4 мг, 13%).

Характеристические данные для 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)этан-1-ола (Пример 249): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.16 (br d, J=1.9 Гц, 1H), 4.50 (br t, J=5.0 Гц, 2H), 3.88 (br s, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 295.1 [M+H]⁺; RT: 0,81 мин.

Характеристические данные для 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)этан-1-ола (Пример 250): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.3 Гц, 1H), 7.87 (d, J=1.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 4.86 (br t, J=5.1 Гц, 2H), 3.93 (br t, J=4.8 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 295.2 [M+H]⁺; RT: 0,97 мин.

Примеры 251 и 252. Получение 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола и 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пропан-1-ола



К суспензии 7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина, TFA (26 мг, 0,071 ммоль) в DMF (238 мкл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (69,8 мг, 0,214 ммоль), а затем (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (18,19 мкл, 0,079 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои концентрировали *в вакууме*.

Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (150 мкл) и добавляли TFA (150 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт концентрировали из CH₂Cl₂ (300 мкл).

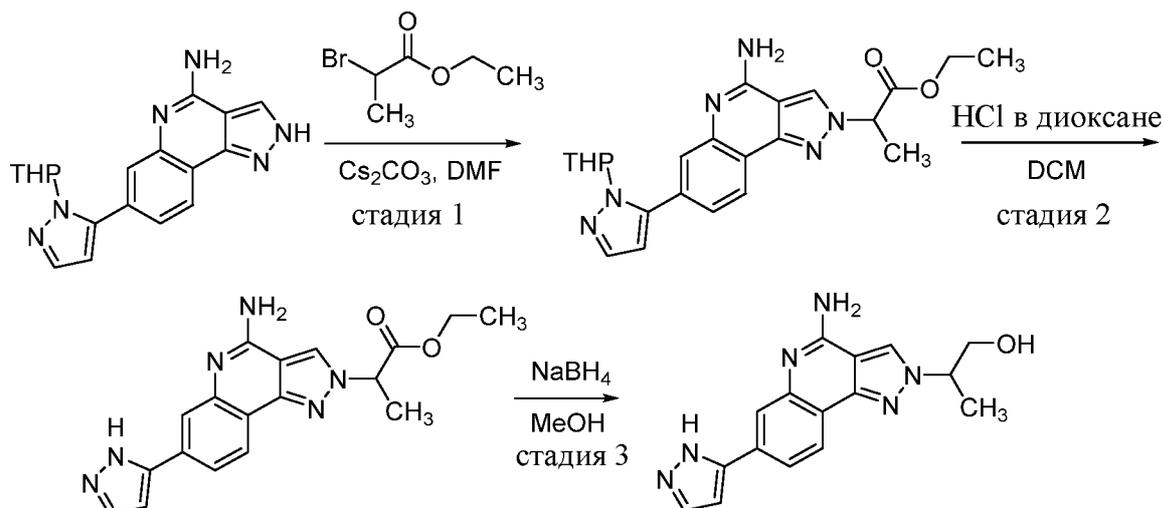
Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (150 мкл) и MeOH (150 мкл) и добавляли карбонат калия (49 мг, 0,36 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли 1:1 MeOH-CH₂Cl₂ (1 мл) и фильтровали (фильтрующая пипетка). Фильтрат концентрировали *в вакууме*, затем его смешивали с DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 1% В, 1-41% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Каждый продукт дополнительно очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-20% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола, TFA (12,2 мг, 41%) и 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пропан-1-ола, TFA (4,1 мг, 14%).

Характеристические данные для 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола (Пример 251): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.95 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 1H), 4.54 (br t, J=7.0 Гц, 2H), 3.45 (br t, J=6.0 Гц, 2H), 2.08 (quin, J=6.4 Гц, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 309.1 [M+H]⁺, RT: 0,83 мин.

Характеристические данные для 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пропан-1-ола (Пример 252): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.26 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=8.9, 1.7 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.85 (br t, J=7.2 Гц, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 309.2 [M+H]⁺, RT: 0,75 мин.

Пример 253. Получение 2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола



Стадия 1. Синтез этил 2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ила]пропаноата

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили 7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин (100 мг, 0,299 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (292 мг, 0,89 ммоль, 3 экв.), DMF (5 мл), этил-2-бромпропаноат (64,9 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65°C . Остаток растворяли в 15 мл H_2O . Полученный раствор экстрагировали 2x15 мл этилацетата и концентрировали. Это привело к получению 100 мг (77%) этил 2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропаноата в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.5$.

Стадия 2. Синтез этил 2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропаноата

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили этил 2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропаноат (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), HCl в диоксане (0,5 мл, 16,4 ммоль, 71,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это привело к получению 60 мг (74%) этил 2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропаноата в виде желтого вещества желтого цвета. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.4$.

Стадия 3. Синтез 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола

В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили этил 2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]пропаноат (60 мг, 0,171 ммоль, 1 экв.), MeOH

(10 мл), NaBH_4 (16,20 мг, 0,428 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19x250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и ACN (от 15% PhaseB до 25% за 9 мин); детектор, 254/210 нм. Это привело к получению 20 мг (27%) 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)пропан-1-ола в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.2$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.83-6.82 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 1.69-1.68 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H).

Соединения по примерам 254-285 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примерах 150, 151, 209 или 253, из соответствующих исходных соединений. Условия аналитической LC/MS:

A: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза A: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% B до 95% B в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% B; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

B: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза A: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза B: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% B до 95% B в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% B; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

C: Колонка: Kinetex EVO C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза A: вода с 5 mM бикарбоната аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% B до 95% B в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% B; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

D: Колонка: Kinetex XB-C18, 2,1 мм x 30 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза A: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза B: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% B до 35% B в течение 1,7 мин, затем до 100% в течение 0,5 мин, затем удерживание 0,6 мин при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

E: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза A: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 0% B до 30% B в течение 3 минут, затем до 95% в течение 0,2 минуты, затем 1,0 мин удерживание при 95% B; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

F: Колонка: XSelect HSS T3, 4,6 мм x 100 мм, частицы 3,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 6,0 мин, затем удерживание 2,0 мин при 100% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: UV.

G: Колонка: Ascentis Express C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2,0 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

H: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% в течение 3 минут, а затем до 95% В в течение 0,3 минуты, затем удерживание 0,4 минуты при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

I: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 40% в течение 3 минут, а затем до 100% В в течение 0,3 минут, затем удерживание 0,4 минуты при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

J: Колонка: PoroShell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 3,2 мин, затем удерживание 1,0 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

K: Колонка: PoroShell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 40% В за 3,0 мин, затем до 95% В за 0,2 мин, затем 1,0 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

L: Колонка: PoroShell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 1,7 мин, затем 1,0 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

M: Колонка: Titan C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,9 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 50% в течение 2,2 мин, затем до 100% В в течение 0,8 мин, затем удерживание 0,8 мин при 95% В; скорость потока: 0,7 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

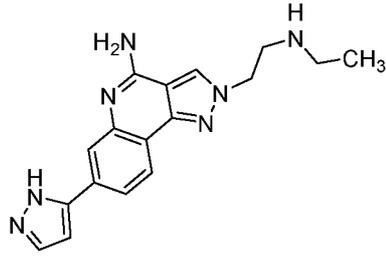
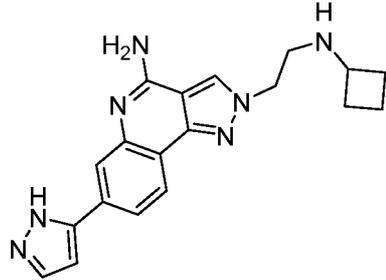
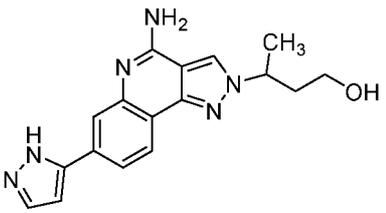
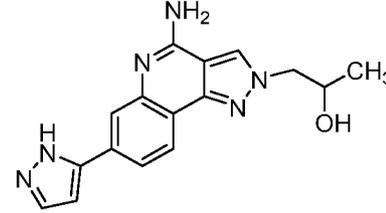
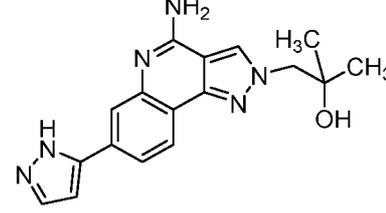
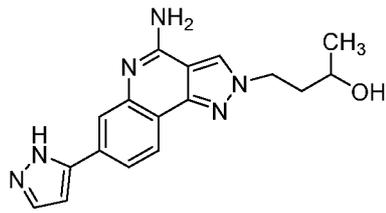
N: Колонка: Ascentis Express C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 2,0 мин, затем удерживание 0,8 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

O: Колонка: Kinetex ХВ-C18, 2,1 мм × 30 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 0,8 мин, затем удерживание 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)/ LC условие	¹ H ЯМР, если не указано иное, 400 МГц, Метанол-d ₄
254		350.3	1.15/D	δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 3H)
255		350.4	2.58/E	δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.5 Гц, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.1 Гц, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.6 Гц, 1H), 3.79 (dt, <i>J</i> = 11.4, 3.2 Гц, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 2.95 (m, 2H)
256		364.0	1.16/A	δ 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)
257		308.2	2.20/F	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.28-8.13 (m, 2H), 7.98-7.87 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.7 Гц, 3H)

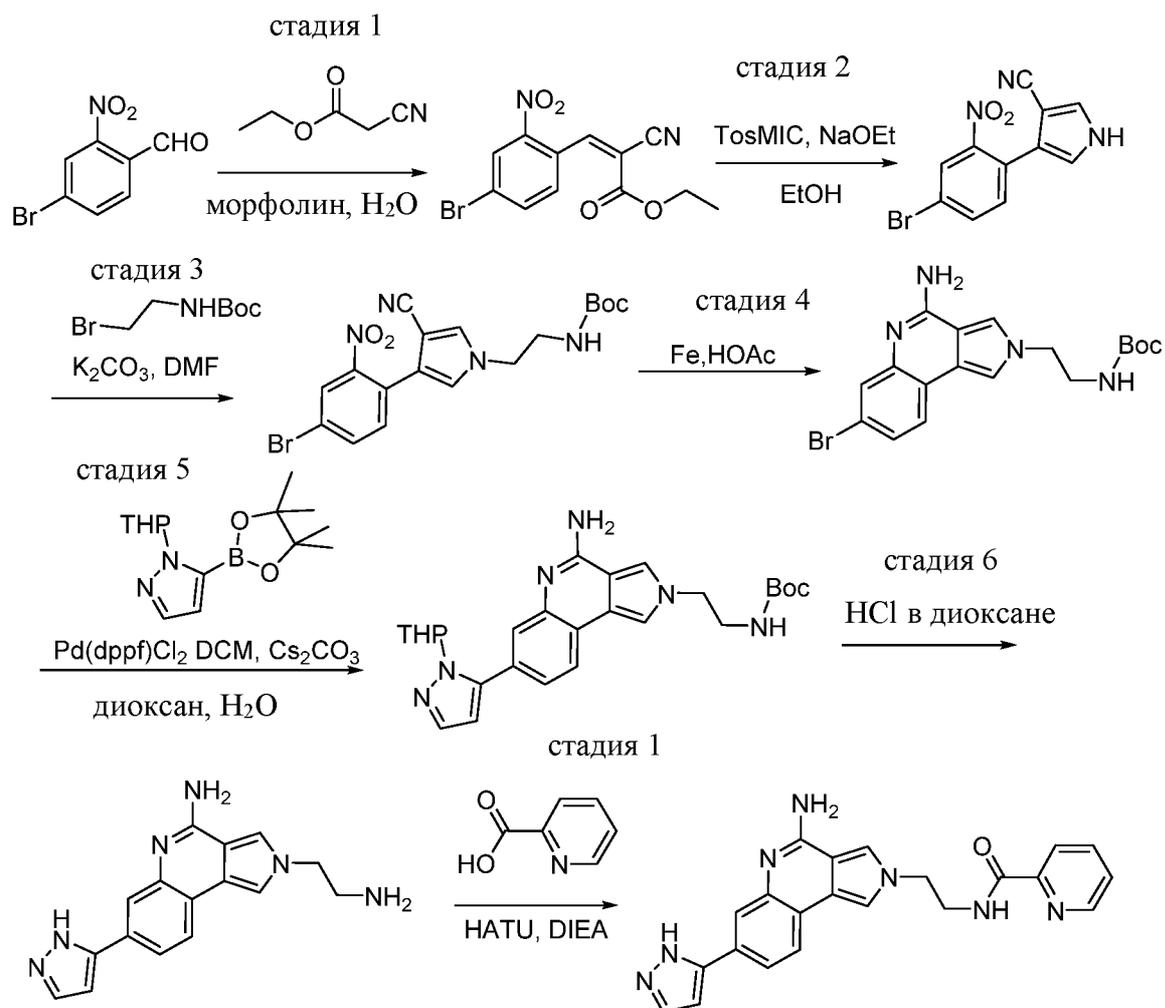
258		376.2	0.88/G	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 6.83-6.82 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H)
259		350.2	1.92/H	δ 8.74-8.72 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.33-8.31 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.03-2.02 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 1.73 (s, 1H)
260		364.2	1.01/B	δ 8.86 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.78-7.77 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.83-6.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.08 (s, 4H)
261		322.2	1.71/I	δ 8.93 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.87-6.86 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.04-5.02 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 3.94-3.91 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 3.10 (s, 6H)
262		420.0	1.62/J	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.34 - 12.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.88 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.38 (d, J = 10.5 Гц, 6H)
263		378.5	2.47/I	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 2H), 3.77 (t, J = 4.9 Гц, 2H), 3.63 (dd, J = 11.6, 3.0 Гц, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 1H),

274		362.2	0.71/N	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.36-8.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.78-7.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Гц, 1H), 6.85-6.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.42-1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H).
275		336.3	0.53/O	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.89 (s, 1H), 8.36-8.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.78-7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 6.84-6.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 4.91-4.70 (m, 2H), 3.78-3.75 (t, <i>J</i> = 5.8 Гц, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 1.41-1.38 (d, <i>J</i> = 6.5 Гц, 6H)
276		405.3	1.17/C	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.35 - 12.88 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 3.43 (m, 4H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.98 (s, 3H)
277		308.3	0.70/B	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.46 (s, 1), 8.27-8.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.77-6.76 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 4.62-4.58 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 3.22-3.18 (t, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H)
278		334.2	1.00/B	δ 8.87(s, 1H), 8.40-8.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.84-6.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H)

279		322.1	0.64/N	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.38-8.35 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.95 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 6.84-6.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.99-4.90 (m, 2H), 3.76-3.72 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.25-3.17 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.39-1.34 (t, J = 7.3 Гц, 3H)
280		348.3	1.06/A	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.35-8.32 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.84-6.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.66-3.62 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 2.37-2.15 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H)
281		323.2	1.22/B	δ 8.80 (s, 1H), 8.35-8.33 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.83-6.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.72-1.70 (d, J = 6.8 Гц, 3H)
282		309.2	1.19/B	δ 8.86 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.79-7.78 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.57-4.57 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 1.39-1.38 (d, J = 5.8 Гц, 3H)
283		323.2	1.25/B	^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.79-7.78 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)
284		323.2	2.03/H	δ 8.73 (s, 1H), 8.29-8.29 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.83-6.82 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.26-1.24 (d, J = 6.2 Гц, 3H)

285		337.2	2.19/H	δ 8.75 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.83-6.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.65-4.61 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)
-----	--	-------	--------	---

Пример 286



Стадия 1. Получение этил (2Z)-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-цианопрор-2-еноата

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 4-бром-2-нитробензальдегид (8 г, 34,8 ммоль, 1 экв.), H₂O (40 мл), этил 2-цианоацетат (4,33 г, 38,2 ммоль, 1,1 экв.), морфолин (0,30 г, 3,4 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор разбавляли 50 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали 2 x 200 мл этилацетата. Органический слой промывали 2 x 200 мл рассола. Полученный раствор сушили над безводным сульфатом

натрия и концентрировали. Это привело к получению 11 г (97,3%) этил (2Z)-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-цианопрор-2-еноата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 4-(4-бром-2-нитрофенил)-1H-пиррол-3-карбонитрила

В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили этил (2Z)-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-цианопрор-2-еноат (12 г, 36,9 ммоль, 1 экв.), EtOH (100 мл). После этого по каплям добавляли EtONa в EtOH (16,7 мл, 44,7 ммоль, 1,2 экв.) при перемешивании при 5°C в течение 30 минут. К этой реакционной смеси добавляли по каплям раствор TosMIC (8,65 г, 44,3 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (50 мл) при перемешивании при 5°C в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли 500 мл H₂O. Значение pH раствора довели до 8 с помощью концентрированной HCl. Полученный раствор экстрагировали 3 x 500 мл DCM. Полученную смесь промывали 2 x 500 мл рассола. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это привело к получению 6,8 г (63,1%) 4-(4-бром-2-нитрофенил)-1H-пиррол-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 291.9. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.74 (d, *J* = 11.9 Гц, 1H), 6.19 (d, *J* = 11.7 Гц, 1H).

Стадия 3. Получение трет-бутил N-[2-[3-(4-бром-2-нитрофенил)-4-циано-1H-пиррол-1-ил]этил]карбамата

В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили 4-(4-бром-2-нитрофенил)-1H-пиррол-3-карбонитрил (1,8 г, 6,2 ммоль, 1 экв.), DMF (15 мл), Cs₂CO₃ (6,02 г, 18,5 ммоль, 3 экв.), трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамат (2,07 г, 9,2 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Полученный раствор разбавляли 100 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали 3 x 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 3 x 100 мл рассола. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это привело к получению 2,1 г (78,3%) трет-бутил N-[2-[3-(4-бром-2-нитрофенил)-4-циано-1H-пиррол-1-ил]этил]карбамата в виде желтого масла. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 435.1. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8.12 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.9 Гц, 2H), 1.40 (s, 9H).

Стадия 4. Получение трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пирроло[3,4-с]-хинолин-2-ил]этил)карбамата

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили трет-бутил N-[2-[3-(4-бром-2-нитрофенил)-4-циано-1H-пиррол-1-ил]этил]карбамат (2,1 г, 4,8 ммоль, 1 экв.), HOAc (20 мл). После этого добавляли Fe (1,35 г, 24,3 ммоль, 5 экв.) порциями при 50°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Полученный раствор разбавляли 100 мл MeOH. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (15:1). Это привело к получению 1,8 г (92,1%) трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 405.1$ 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 6.91 (m, 3H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.36 (q, $J = 5.7$ Гц, 2H), 1.35 (s, 9H).

Стадия 5. трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)карбамат

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил N-(2-[4-амино-7-бром-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)карбамат (1,8 г, 4,441 ммоль, 1 экв.), 1-(оксан-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,85 г, 6,662 ммоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (4,34 г, 13,324 ммоль, 3 экв.), диоксан (20 мл), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,73 г, 0,888 ммоль, 0,2 экв.), H₂O (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (12:1). Это привело к получению 1,8 г (85%) трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)карбамата в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 477.2$.

Стадия 6. 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-4-амин

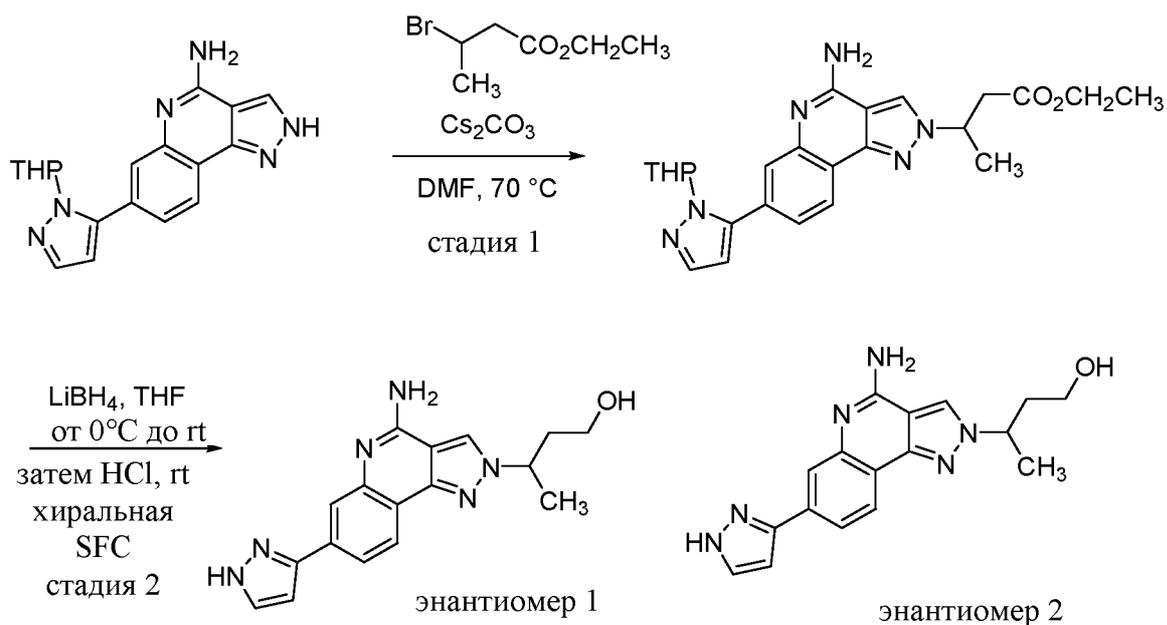
В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил N-(2-[4-амино-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил)карбамат (1,6 г, 3,357 ммоль, 1 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это привело к получению 1,4 г 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-4-амин в виде желтого твердого вещества. LC-MS-PH-BMS-L15-001-6: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 293.1$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.13-8.04

(m, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.80-7.75 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.65 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Гц, 2H).

Стадия 7. Получение N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил]пиридин-2-карбоксамида

В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили 2-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-4-амин (150 мг, 0,282 ммоль, 1 экв., 55%), DCM (5 мл), NATU (161 мг, 0,423 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (129 мг, 0,998 ммоль, 3,54 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (35 мг, 0,284 ммоль, 1,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 27% В за 7,5 мин; 254/210 нм; RT: 6,87 мин. Это привело к получению 14,9 мг (13,13%) N-[2-[4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пирроло[3,4-с]хинолин-2-ил]этил]пиридин-2-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398.3$ ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 – 12.74 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.09 (t, $J = 6.0$ Гц, 1H), 8.57-8.65 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 8.05-7.94 (m, 5H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.61-7.74 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.50 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.78-3.96 (m, 2H).

Примеры 287 и 288



Стадия 1. Этил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)бутаноат

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (100 мг, 0,299 ммоль) и карбоната цезия (292 мг, 0,897 ммоль) в DMF (997 мкл) добавляли этил 3-бромбутаноат (87 мг, 0,449 ммоль). Суспензию перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество этил 3-бромбутаноата (87 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением этил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)бутаноата (85,8 мг, 0,191 ммоль, выход 64,0%) в виде белого твердого вещества..

LC-MS *m/z* 449 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.59 (dd, *J*=5.1, 1.6 Гц, 2H), 7.31 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.50 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 5.29 (br d, *J*=9.7 Гц, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 3H), 3.58 (br t, *J*=9.4 Гц, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=6.7 Гц, 3H), 1.55 (br t, *J*=8.6 Гц, 3H), 1.09 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-бутан-1-ол

К суспензии этил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)бутаноата (85 мг, 0,190 ммоль) в THF (1895 мкл) по каплям добавляли боргидрид лития (2 М раствор в THF) (284 мкл, 0,569 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По каплям добавляли дополнительное количество боргидрида лития (2 М раствор в THF) (284 мкл, 0,569 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч перед добавлением по каплям метанола (46,1 мкл, 1,137 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (630 мкл) и добавляли 4 М хлористый водород в диоксане

(47,4 мкл, 0,190 ммоль). Реакционную смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) и CH₂Cl₂ (1,5 мл) (с получением прозрачного раствора) и добавляли карбонат на диоксиде кремния (карбонат SiliBond, Silicycle, 0,51 ммоль/г) (1,5 г, 0,765 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали 50% MeOH-CH₂Cl₂ (3 × 6 мл). К фильтрату добавляли целит (достаточное количество для заполнения 5 г картриджа). Смесь концентрировали *in vacuo*. Этот продукт подвергали сухой загрузке и очищали флэш-хроматографией (RediSep Gold с 12 г силикагеля с картриджем с твердой загрузкой 5 г; линейный градиент 0-70% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)бутан-1-ола (38 мг, 55%). LCMS *m/z* 323.6 [M+H]⁺.

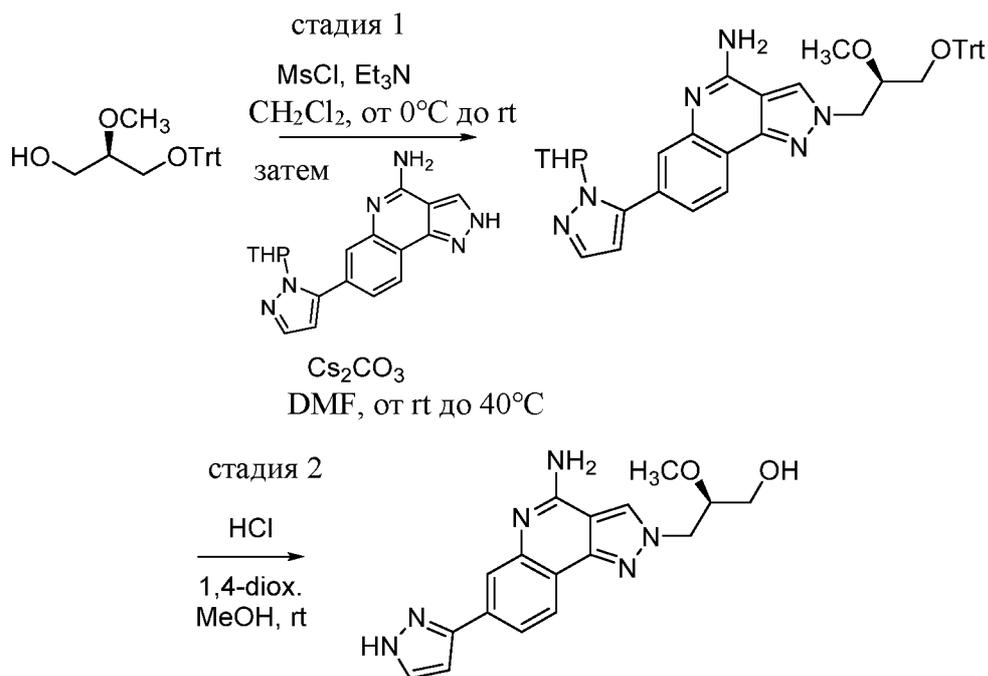
Затем рацемическое соединение очищали препаративной хиральной SFC с использованием следующих условий с получением соединений по примерам 287 и 288 в виде отдельных не определенных изомеров: прибор: Berger SFC MGII; колонка: ChiralCEL YMC SB, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH с 0,1% NH₄OH; скорость потока: 85 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Пример 287 (первый элюируемый изомер). Пример 288 (второй элюируемый изомер).

Условия аналитической хиральной SFC: Прибор: Agilent analytical SFC; колонка: YMC SB, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 85% CO₂/15% IPA с 0,1% NH₄OH; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Пример 287 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 30,9 мин. Пример 288 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 33,4 мин.

Пример 287: LC-MS *m/z* 323 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.47 - 12.74 (m, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.00 - 6.94 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.61 (br t, *J*=4.7 Гц, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.58 (br d, *J*=6.6 Гц, 3H).

Пример 288: LC-MS *m/z* 323 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.41 - 12.85 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.99 - 6.91 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.61 (t, *J*=4.9 Гц, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.58 (d, *J*=6.6 Гц, 3H).

Пример 289. Получение (2R)-3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил]-2-метоксипропан-1-ола, HCl



Стадия 1. 2-((R)-2-метокси-3-(третилокси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин

К раствору (R)-2-метокси-3-(третилокси)пропан-1-ола (156 мг, 0,449 ммоль) в CH₂Cl₂ (997 мкл) при температуре 0°C добавляли триэтиламин (125 мкл, 0,897 ммоль), затем метансульфонилхлорид (34,7 мкл, 0,449 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

Неочищенный продукт растворяли в DMF (997 мкл) и добавляли к смеси 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (100 мг, 0,299 ммоль) и карбоната цезия (292 мг, 0,897 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем при 40°C в течение 3 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (RediSep Gold с 24 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 2-((R)-2-метокси-3-(третилокси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (80 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. Продукт соответствовал второму из двух наблюдаемых региоизомерных пиков, элюированных из колонки. LC-MS *m/z* 665 [M+H]⁺; ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 6H), 7.36 - 7.29 (m, 7H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 3H).

Стадия 2. (R)-3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метоксипропан-1-ол, HCl

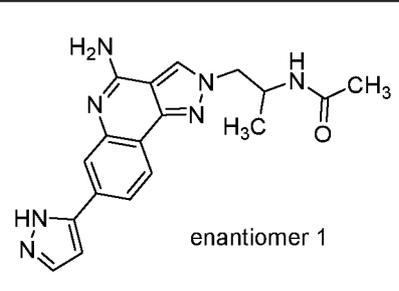
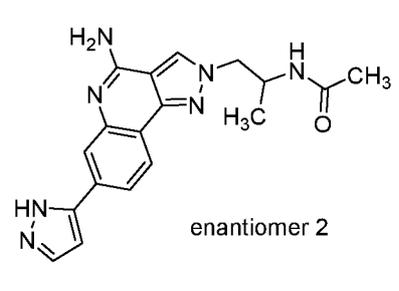
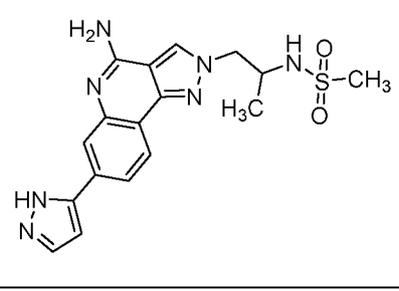
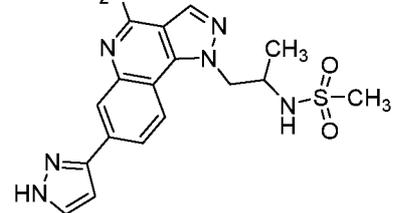
К раствору 2-((R)-2-метокси-3-(третилокси)пропил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (80 мг, 0,120 ммоль) в MeOH (401 мкл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в диоксане (90 мкл, 0,361 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляли к Et₂O (6 мл) и полученные твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (3 × 2 мл). Твердые вещества растворяли в смеси 1:1 MeCN-H₂O (2 мл), фильтровали, замораживали при -78°C и лиофилизировали с получением (R)-3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метоксипропан-1-ол, HCl (34 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.16 (s, 1H), 9.81 - 9.66 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 - 8.53 (m, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.92 (dd, $J=8.2, 1.5$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.67 (dd, $J=14.1, 3.5$ Гц, 1H), 4.52 (dd, $J=14.1, 7.7$ Гц, 1H), 3.71 (td, $J=8.1, 5.0$ Гц, 1H), 3.53 (d, $J=5.1$ Гц, 2H), 3.26 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). m/z 339.2 [M+H]⁺; RT: 0.52 min.

Соединения по примерам 290–302 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примерах 150 и 151, из соответствующих исходных соединений. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). Соединения по примерам 300 и 299

получали в виде отдельных не определенных изомеров путем очистки рацемического соединения хиральной SFC в следующих условиях: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 300 (первый элюируемый изомер) RT: 7,50 мин. Соединение по примеру 299 (второй элюируемый изомер). Время удерживания: 9,91 мин. Аналитические хиральные условия SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral AD, 4,6 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 300 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 5,3 мин. Соединение по примеру 299 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 6,8 мин.

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
290		336.2	1.0	δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.75 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.45 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)
291		387.2	1.09	δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 2H), 6.76 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 2H)
292		366.1	0.66	δ 13.33 - 13.04 (m, 2H), 9.76 - 9.58 (m, 1H), 8.98 - 8.88 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.66 (dd, J=13.8, 4.7 Гц, 1H), 4.45 (dd, J=13.6, 8.1 Гц, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)

293		445.1	1.29	δ 13.49 - 13.07 (m, 1H), 9.59 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.7, 4.5$ Гц, 1H), 8.09 (br d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)
294		431.2	1.30	δ 9.06 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.66 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.04 (dd, $J=8.5, 4.3$ Гц, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.74 - 4.54 (m, 3H), 1.21 (br d, $J=5.8$ Гц, 3H)
295		431.18	1.29	δ 9.22 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.79 - 8.66 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 3H), 1.22 (br d, $J=5.7$ Гц, 3H)
296		380.05	1.01	δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.57 - 4.35 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$ Гц, 3H)
297		364.3	1.07	δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.05 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.10 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.94 (t, $J=7.6$ Гц, 3H)
298		394.3	1.12	δ 8.48 (s, 1H), 8.09 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.77 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.50 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 6H)

299	 enantiomer 1	350.18	0.98	δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.72 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.63 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.41 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)
300	 enantiomer 2	350.19	0.99	δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.72 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.63 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.41 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)
301	 301	385.9	1.04	δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.88 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 1H), 6.82 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.50 (dd, $J=13.6, 5.0$ Гц, 1H), 4.38 (dd, $J=13.7, 7.9$ Гц, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 1.22 (d, $J=6.4$ Гц, 3H)
302	 302	386.2	1.07	δ 8.92 (s, 1H), 8.23 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.83 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.82 (br d, $J=6.4$ Гц, 2H), 1.59 (br d, $J=6.7$ Гц, 3H)

Соединения по примерам 303–406 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 207 и примере 208, примере 209, примере 210 или примере 210 из соответствующих исходных соединений, алкилгалогенида, мезилата, тозилата, эпоксида или спирта, которые, в некоторых случаях могут содержать подходящие защитные группы. Температура реакций алкилирования варьируется от комнатной до 90°C и, в некоторых случаях, добавляли дополнительные эквиваленты алкилирующего реагента. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95: 5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Соединения по следующим примерам получали в виде отдельных не определенных изомеров путем очистки рацемического соединения хиральной SFC в следующих условиях:

Соединения по примерам 315 и 316: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 315 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 10,61 мин. Соединение по примеру 316 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 14,97 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiralpak AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 315 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 5,2 мин. Соединение по примеру 316 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 7,0 мин.

Примеры 318 и 319: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 318 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 5,47 мин. Соединение по примеру 319 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 11,53 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiralpak AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 318 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 2,6 мин. Соединение по примеру 319 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 5,2 мин.

Примеры 324 и 325: прибор: Berger SFC MGII; колонка: CHIRALCEL AS SFC 30 x 250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза: 78/18 CO₂/(MeOH с 0,5% DEA); скорость потока: 65 мл/мин; длина волны детектора: 270 нм. Соединение по примеру 324 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 60 мин. Соединение по примеру 325 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 65 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Agilent analytical SFC; колонка: AS 4,6 × 250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза: 85/15 CO₂/(MeOH с 0,5% DEA); скорость потока: 2 мл/мин. Соединение по примеру 324 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 44,0 мин. Соединение по примеру 325 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 48,4 мин.

Примеры 327 и 328: прибор: Berger SFC MGII; колонка: CHIRALCEL YMC SB SFC 30 x 250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза: 78/18 CO₂/(MeOH с 0,5% DEA); скорость

потока: 85 мл/мин; длина волны детектора: 265 нм. Соединение по примеру 327 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 55 мин. Соединение по примеру 328 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 61 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Agilent analytical SFC; колонка: YMC SB, 4,6 × 250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза: 80/20 CO₂/(MeOH с 0,5% DEA); скорость потока: 2 мл/мин. Соединение по примеру 327 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 22,3 мин. Соединение по примеру 328 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 25,5 мин.

Примеры 337 и 338: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 90% CO₂/10% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 337 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 16,36 мин. Соединение по примеру 338 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 26,8 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OJ, 4,6 × 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 90% CO₂/10% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 337 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 9,9 мин. Соединение по примеру 338 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 14,3 мин.

Примеры 341 и 342: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA-ACN 50-50 с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 341 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 17,91 мин. Соединение по примеру 342 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 22,64 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral AD, 4,6 × 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA-ACN 50-50 с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 341 (первый элюируемый изомер), время выдержки: 7,2 мин. Соединение по примеру 342 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 8,8 мин.

Примеры 344 и 345: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 344 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 23,91 мин. Соединение по примеру 345 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 29,15 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5

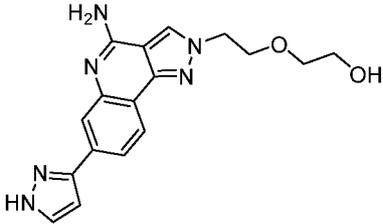
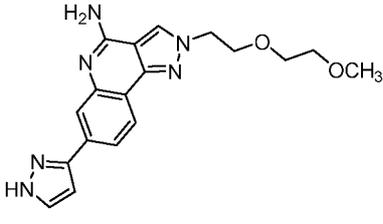
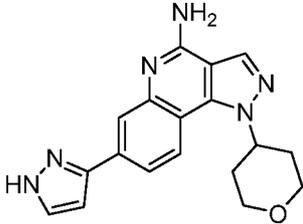
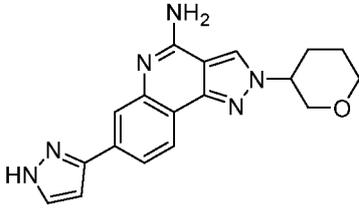
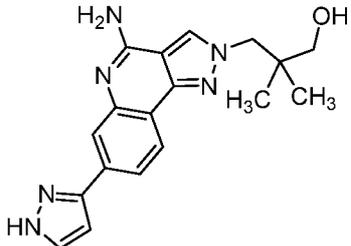
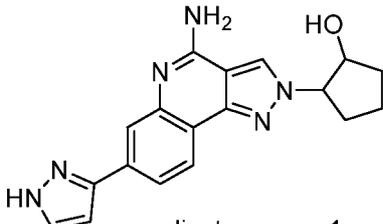
микрон; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 344 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 8,0 мин. Соединение по примеру 345 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 9,8 мин.

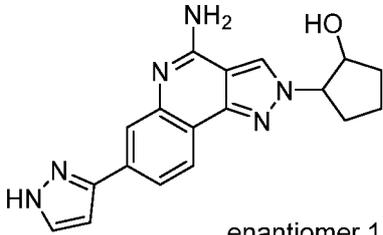
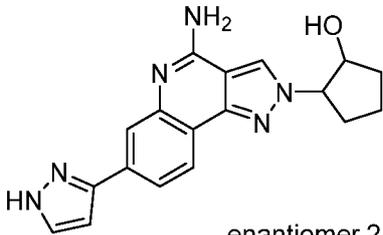
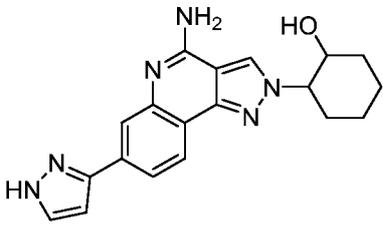
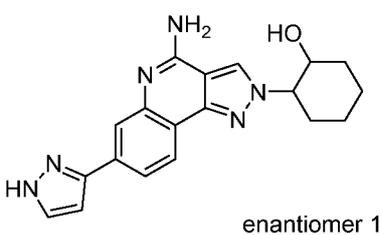
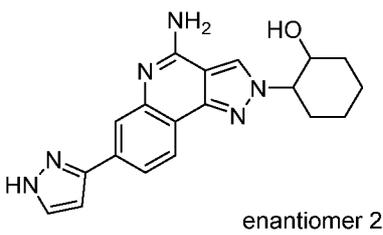
Примеры 346 и 347: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral AD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 346 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 21,99 мин. Соединение по примеру 347 (изомер, второ элюируемый изомер). Время удерживания: 26,03 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 346 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 10,8 мин. Соединение по примеру 347 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 12,9 мин.

Примеры 376 и 377: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 376 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 26,43 мин. Соединение по примеру 377 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 30,30 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6 x 150 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 376 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 19,6 мин. Соединение по примеру 377 (второй элюируемый изомер). Время удерживания: 21,9 мин.

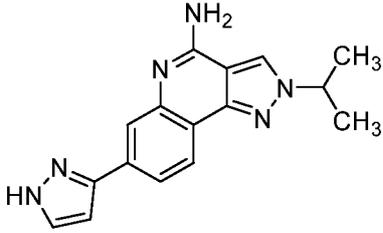
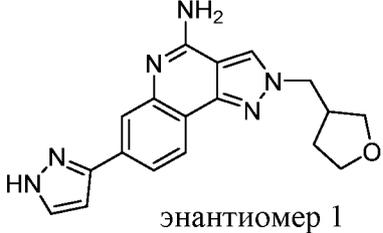
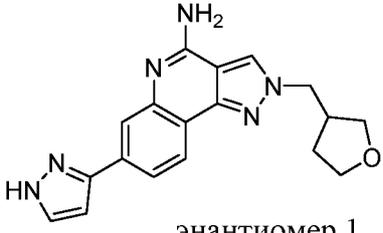
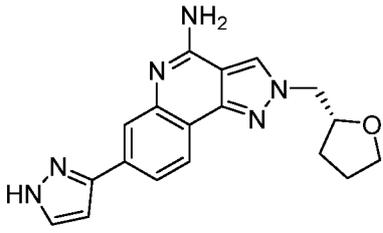
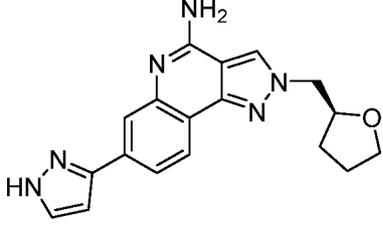
Примеры 378 и 379: прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: хиральный OD, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA с 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 378 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 6,98 мин. Соединение по примеру 379 (второй элюируемый изомер), время удерживания: 10,17 мин. Условия аналитической хиральной SFC: прибор: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA с 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Соединение по примеру 378 (первый элюируемый изомер), время удерживания: 2,4 мин. Соединение по примеру 379 (элюируемый вторым изомер), время удерживания: 3,0 мин.

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
303		323.2	1.00	δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 4.45 (br t, <i>J</i> =6.9 Гц, 2H), 3.31 (br t, <i>J</i> =6.0 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.14 (quin, <i>J</i> =6.5 Гц, 2H)
304		348.2	0.88	δ 9.01 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i> =7.7 Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =1.9 Гц, 1H), 4.91 (br t, <i>J</i> =5.9 Гц, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 4H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
305		307.2	1.18	δ 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.0 Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.45 (br t, <i>J</i> =6.9 Гц, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.31 (sxt, <i>J</i> =7.4 Гц, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> =7.4 Гц, 3H)
306		339.3	1.00	δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 8.19 (br d, <i>J</i> =2.4 Гц, 1H), 7.96 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H)
307		339.1	0.84	δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 8.06 (br d, <i>J</i> =1.2 Гц, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> =13.7, 3.1 Гц, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> =13.7, 8.5 Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)
308		323.2	1.00	δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =8.0 Гц, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> =13.6, 5.9 Гц, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> =13.2, 8.0 Гц, 1H), 3.34 (br t, <i>J</i> =5.6 Гц, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 0.85 (d, <i>J</i> =6.9 Гц, 3H)

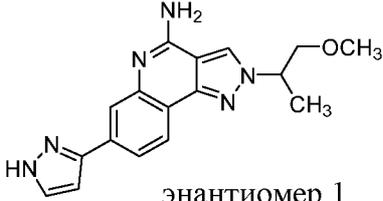
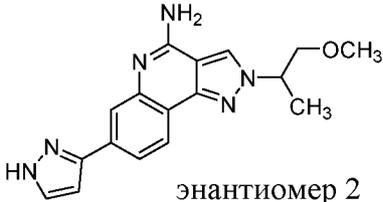
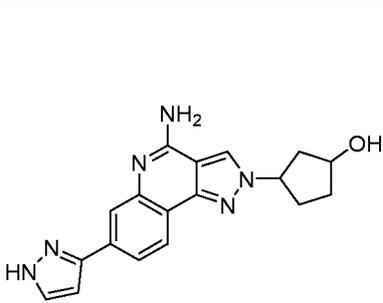
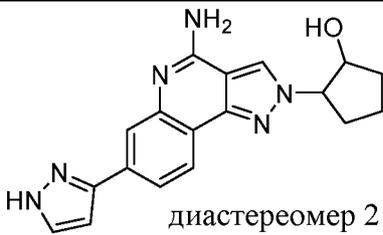
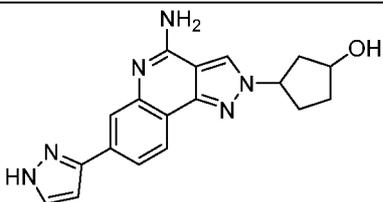
309		339.2	0.74	δ 8.93 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.66 (br t, $J=4.4$ Гц, 2H), 4.29 - 3.97 (m, 4H), 3.92 (br t, $J=4.4$ Гц, 2H)
310		353.2	0.93	δ 8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.19 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.65 (br d, $J=4.3$ Гц, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.16 (m, 3H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
311		335.2	0.92	δ 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.34 - 7.15 (m, 2H), 6.81 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.02 (br d, $J=9.9$ Гц, 2H), 3.71 (br t, $J=11.3$ Гц, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H)
312		335.1	1.18	δ 13.12 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 6.82 (br s, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.11 (br dd, $J=11.5, 3.5$ Гц, 1H), 3.94 (br dd, $J=11.4, 7.2$ Гц, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.64 (ddd, $J=11.3, 8.0, 3.4$ Гц, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)
313		337.1	0.99	δ 13.23 - 13.03 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (dt, $J=4.3, 2.3$ Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.20 (br d, $J=2.5$ Гц, 2H), 0.90 (s, 6H)
314	 diastereomer 1	335.1	1.00	δ 8.55 (s, 1H), 8.09 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.43 - 5.24 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.34 (q, $J=6.9$ Гц, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m,

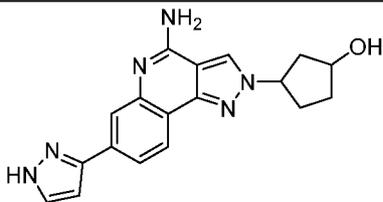
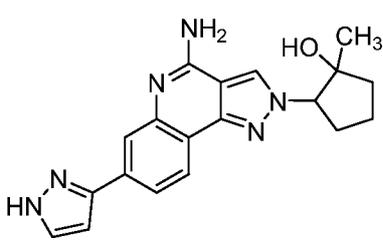
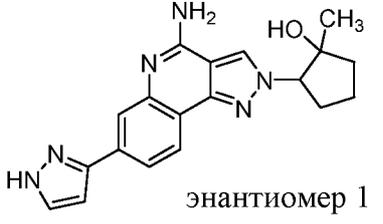
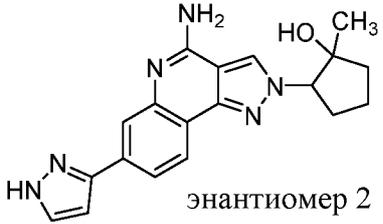
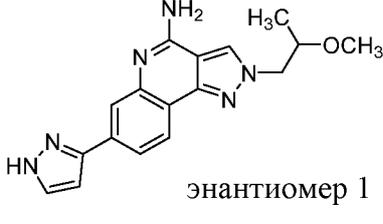
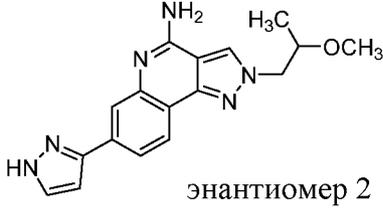
				2H), 1.69 - 1.58 (m, 1H)
315	 <p>enantiomer 1</p>	335.2	1.01	δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H)
316	 <p>enantiomer 2</p>	335.2	1.01	δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H)
317	 <p>enantiomer 1</p>	349.1	1.09	δ 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.00 (ddd, $J=6.0, 4.1, 1.6$ Гц, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 3H)
318	 <p>enantiomer 1</p>	349.3	1.10	δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (br d, $J=6.3$ Гц, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 4.96 (br d, $J=3.6$ Гц, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 3H)
319	 <p>enantiomer 2</p>	349.2	1.10	δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.96 (br d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 3H)

320		365.2	1.00	δ 13.20 - 13.03 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.36 (br d, $J=13.2$ Гц, 2H)
321		297.1	1.03	δ 13.22 - 13.05 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 4H)
322		337.1	1.09	δ 13.27 - 13.00 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)
323		337.1	0.78	δ 8.58 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.89 (br d, $J=3.7$ Гц, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.29 (dd, $J=9.9, 6.2$ Гц, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H)
324		337.2	0.74	δ 8.66 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H)
325		337.1	0.75	δ 8.71 - 8.60 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.82 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H)

326		293.2	1.06	δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 1.56 (d, $J=6.6$ Гц, 6H)
327	 энантиомер 1	335.0	0.92	δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.43 (br d, $J=7.4$ Гц, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.54 (br dd, $J=8.5, 5.5$ Гц, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H)
328	 энантиомер 1	335.2	0.92	δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.42 (br d, $J=7.7$ Гц, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H)
329		335.3	0.97	δ 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.77 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H)
330		335.2	0.96	δ 8.89 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (br dd, $J=14.0, 2.7$ Гц, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H)

331		323.3	0.95	δ 13.18 - 13.05 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.18 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.10 (br d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 4.59 (br dd, $J=14.0, 2.5$ Гц, 1H), 4.46 (br dd, $J=14.3, 7.2$ Гц, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.15 (br d, $J=6.3$ Гц, 3H)
332		322.9	1.07	δ 13.23 - 13.01 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.52 (dd, $J=13.6, 6.2$ Гц, 1H), 4.30 (dd, $J=13.6, 7.8$ Гц, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 0.86 (d, $J=6.6$ Гц, 3H)
333		377.1	1.32	δ 13.25 - 13.02 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.71 (t, $J=4.8$ Гц, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 4H)
334		279.1	0.90	δ 8.50 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.64 (br dd, $J=5.3, 1.6$ Гц, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.75 (br d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.43 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.51 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
335		355.0	1.17	δ 13.19 - 13.04 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.65 (br d, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H)
336		323.2	0.98	δ 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)

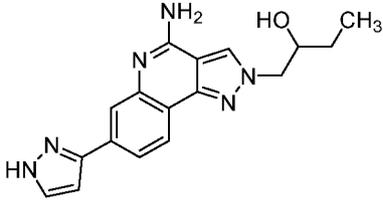
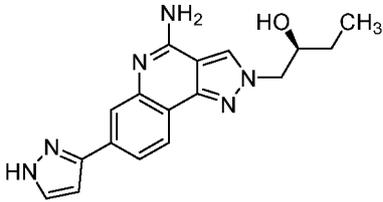
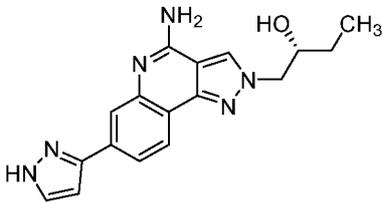
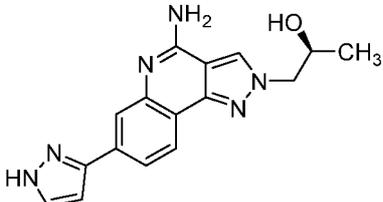
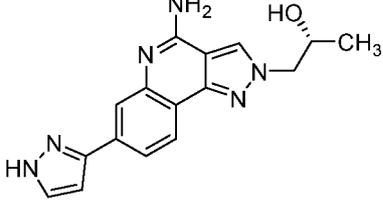
337	 <p>энантиомер 1</p>	323.3	1.13	δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (br dd, $J=10.5, 3.9$ Гц, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.9$ Гц, 3H)
338	 <p>энантиомер 2</p>	323.1	1.15	δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (br dd, $J=10.3, 4.1$ Гц, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.54 (br d, $J=6.8$ Гц, 3H)
339		335.3	1.04	δ 13.49 - 13.01 (m, 1H), 9.69 - 9.40 (m, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.90 - 8.71 (m, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H)
340	 <p>диастереомер 2</p>	335.2	0.96	δ 8.65 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H)
341	 <p>энантиомер 1</p>	335.1	0.91	δ 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 3H), 1.98 (dt, $J=13.1, 6.4$ Гц, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H)

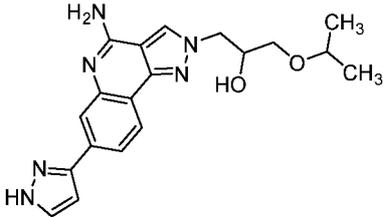
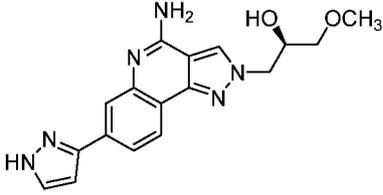
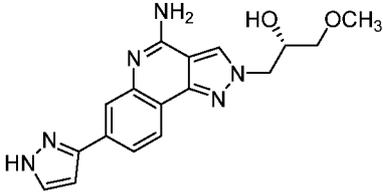
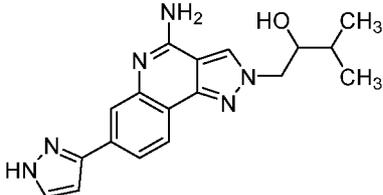
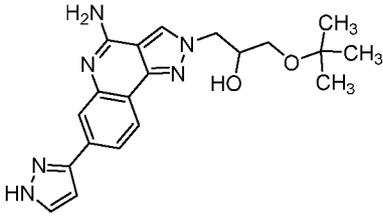
342	 <p>диастереомер 2</p>	335.3	0.91	δ 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 3H), 1.97 (dt, $J=12.7, 6.2$ Гц, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H)
343		349.3	1.16	δ 8.93 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.74 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 0.82 (s, 3H)
344	 <p>энантиомер 1</p>	349.1	1.10	δ 8.75 (br s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.98 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.79 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.79 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.70 (br t, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 0.80 (s, 3H)
345	 <p>энантиомер 2</p>	349.2	1.10	δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.68 (br t, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.98 - 1.76 (m, 4H), 0.79 (s, 3H)
346	 <p>энантиомер 1</p>	323.1	1.02	δ 8.54 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.52 (br dd, $J=14.2, 3.6$ Гц, 1H), 4.41 (dd, $J=14.0, 7.1$ Гц, 1H), 3.84 (br dd, $J=10.3, 6.4$ Гц, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.14 (d, $J=6.3$ Гц, 3H)
347	 <p>энантиомер 2</p>	323.1	1.02	δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.39 (br dd, $J=13.9, 6.7$ Гц, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.14 (br d, $J=6.3$ Гц, 3H)

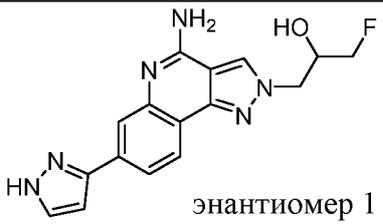
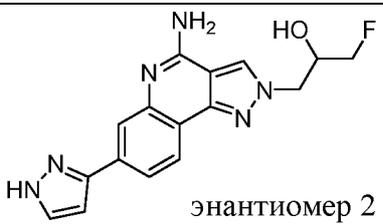
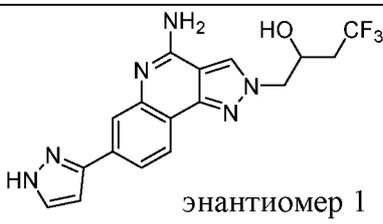
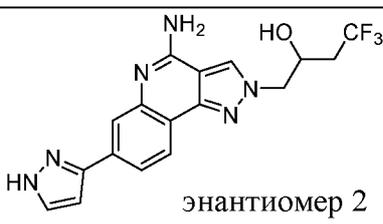
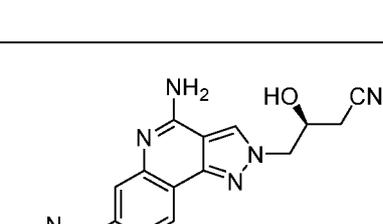
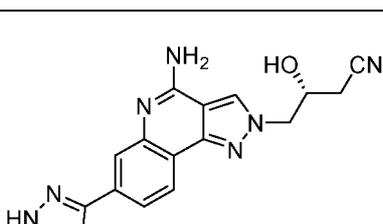
348		347.2	1.22	δ 13.54 - 13.02 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.83 (br t, $J=6.5$ Гц, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 2H)
349		345.2	1.04	δ 13.52 - 12.80 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.66 (t, $J=75.2$ Гц, 1H), 4.69 (br t, $J=4.6$ Гц, 2H), 4.33 (t, $J=4.8$ Гц, 2H)
350		377.3	1.35	δ 13.09 - 12.78 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.25 - 6.98 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.14 (br t, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.34 (br t, $J=6.5$ Гц, 2H)
351		323.3	0.97	δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.43 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)
352		363.2	1.23	δ 13.18 - 12.83 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 - 7.62 (m, 2H), 7.39 - 7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.79 (br d, $J=4.1$ Гц, 2H), 4.59 (br t, $J=4.4$ Гц, 2H)
353		335.2	0.88	δ 13.19 - 13.05 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 0.74 (br s, 2H), 0.58 (br s, 2H)

354		329.3	1.13	δ 13.19 - 13.07 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.92 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 - 6.14 (m, 1H), 4.68 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H)
355		347.0	1.04	δ 13.33 - 13.02 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.90 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)
356		337.2	1.19	δ 13.19 - 12.72 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.09 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 2H), 7.38 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.45 (br dd, $J=12.9, 6.6$ Гц, 1H), 4.33 (br dd, $J=13.9, 7.3$ Гц, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 0.90 (br t, $J=7.4$ Гц, 3H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
357		331.2	1.00	δ 13.31 - 12.92 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.84 (br d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.76 (br d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.70 (br s, 2H)
358		330.9	1.04	δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.04 - 6.86 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.52 (s, 2H)
359		331.2	0.99	δ 8.66 - 8.62 (m, 1H), 8.36 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 6.85 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.93 (s, 2H)

360		343.2	1.00	δ 13.37 - 12.95 (m, 1H), 9.85 - 9.60 (m, 1H), 9.22 (dd, $J=4.3, 1.9$ Гц, 1H), 9.13 - 9.10 (m, 1H), 9.00 - 8.80 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 6.81 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.10 - 6.04 (m, 2H)
361		344.9	0.87	δ 8.95 - 8.91 (m, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.82 (br t, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H)
362		348.1	1.08	δ 13.28 - 13.04 (m, 1H), 9.77 - 9.54 (m, 1H), 9.14 (br d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95 - 8.80 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.87 (br s, 2H)
363		370.2	0.89	δ 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=8.3, 1.1$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.83 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.73 (dd, $J=14.3, 8.5$ Гц, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
364		325.1	0.91	δ 13.38 - 13.04 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.19 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.29 (br d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.96 (br t, $J=5.1$ Гц, 1H), 4.61 (dd, $J=13.8, 2.6$ Гц, 1H), 4.35 (dd, $J=13.7, 8.6$ Гц, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H)
365		324.9	0.92	δ 13.27 - 13.06 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.85 (br d, $J=6.6$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 5.27 (br d, $J=3.6$ Гц,

				1H), 4.93 (br d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.61 (dd, $J=13.8, 3.0$ Гц, 1H), 4.36 (dd, $J=13.8, 8.5$ Гц, 1H), 3.94 (br d, $J=5.0$ Гц, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H)
366		323.3	0.92	δ 8.89 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.49 (dd, $J=13.7, 2.7$ Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=13.7, 8.2$ Гц, 1H), 3.86 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.42 (dt, $J=13.9, 7.1$ Гц, 1H), 0.95 (t, $J=7.5$ Гц, 3H)
367		323.1	0.98	δ 8.90 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.32 (br dd, $J=13.6, 8.1$ Гц, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 1.51 (br dd, $J=13.3, 6.2$ Гц, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.96 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
368		323.1	0.98	δ 8.90 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.32 (br dd, $J=13.6, 8.1$ Гц, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 1.51 (br dd, $J=13.3, 6.2$ Гц, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.96 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
369		309.3	0.98	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 1.4$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.83 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.49 (dd, $J=13.6, 3.4$ Гц, 1H), 4.34 (dd, $J=13.7, 7.8$ Гц, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 3H)
370		309.1	0.98	δ 9.76 - 9.55 (m, 1H), 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.48 (br dd, $J=13.3, 3.1$ Гц, 1H), 4.32 (br dd, $J=13.7, 8.1$ Гц, 1H), 4.20 - 4.06 (m,

				1H), 1.18 (d, $J=6.2$ Гц, 3H)
371		367.4	1.33	δ 9.80 - 9.56 (m, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.39 (br dd, $J=13.8, 8.0$ Гц, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.51 - 3.30 (m, 2H), 1.12 (br t, $J=5.6$ Гц, 6H)
372		339.0	1.27	δ 8.87 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (br d, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 6.82 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 4.56 (dd, $J=13.8, 3.2$ Гц, 1H), 4.39 (dd, $J=13.8, 8.2$ Гц, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)
373		339.2	1.22	δ 8.85 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.95 - 7.72 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.56 (dd, $J=13.9, 3.2$ Гц, 1H), 4.39 (dd, $J=13.7, 8.2$ Гц, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)
374		337.1	1.37	δ 9.74 - 9.55 (m, 1H), 8.99 - 8.81 (m, 2H), 8.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.53 (br d, $J=13.3$ Гц, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 0.97 (br dd, $J=12.6, 6.8$ Гц, 6H)
375		381.3	1.46	δ 8.89 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.08 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.37 (dd, $J=13.9, 8.1$ Гц, 1H), 4.01 (br d, $J=3.4$ Гц, 1H), 3.61 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.39 (br dd, $J=8.7, 4.7$ Гц, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 1.17 (s, 9H)

376	 <p>энантиомер 1</p>	327.3	0.78	δ 13.45 - 12.78 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (br d, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.62 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 5.76 - 5.59 (m, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 1H)
377	 <p>энантиомер 2</p>	327.3	0.78	δ 13.35 - 12.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.85 - 5.54 (m, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 1H)
378	 <p>энантиомер 1</p>	377.1	1.21	δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 1H), 4.50 (br dd, $J=12.9$, 2.8 Гц, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H)
379	 <p>энантиомер 2</p>	377.1	1.26	δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.62 (br d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.51 (dd, $J=13.2$, 3.0 Гц, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H)
380		334.1	0.71	δ 9.01 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.90 (br d, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 6.81 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.46 (br t, $J=5.1$ Гц, 1H), 5.08 (quin, $J=6.4$ Гц, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 2H), 3.30 (br d, $J=6.9$ Гц, 2H)
381		333.9	1.05	δ 9.06 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 6.82 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.30 (d, $J=7.2$ Гц, 2H)

382		349.9	0.48	δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=8.1, 1.2$ Гц, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=11.0, 5.8$ Гц, 1H), 2.70 (dd, $J=11.1, 4.0$ Гц, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.41 (dt, $J=12.9, 5.4$ Гц, 1H)
383		362.0	0.95	δ 13.29 - 13.10 (m, 1H), 9.73 - 9.50 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.02 - 8.84 (m, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 6.81 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.66 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.70 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (quin, $J=7.5$ Гц, 2H)
384		348.1	0.96	δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 1H).
385		348.0	0.92	δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H)
386		341.0	1.09	δ 13.12 - 12.81 (m, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.85 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.12 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H)

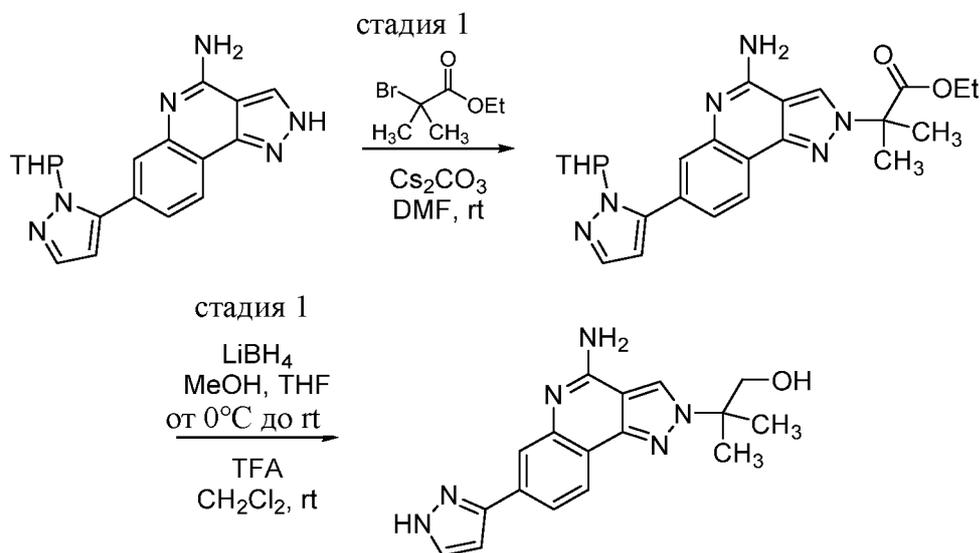
387		371.2	1.09	δ 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.28 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=8.7, 2.1$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 6.65 - 6.62 (m, 1H), 4.64 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.39 (quin, $J=7.3$ Гц, 2H)
389		339.3	0.86	δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (t, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.64 (dd, $J=13.9, 3.1$ Гц, 1H), 4.50 (dd, $J=14.2, 7.6$ Гц, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 3H)
389		325.2	0.95	δ 8.56 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 2.2$ Гц, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 5.17 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=13.5, 3.3$ Гц, 1H), 4.26 (dd, $J=13.6, 8.4$ Гц, 1H), 3.95 (br d, $J=2.8$ Гц, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H)
390		315.2	1.11	δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 6.55 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.66 - 6.41 (m, 1H), 5.01 (td, $J=15.2, 3.2$ Гц, 2H)
391		345.3	0.70	δ 8.91 (br d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.83 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.60 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.14 (br d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.96 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.81 (br t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H)

392		318.2	1.10	δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.27 - 6.97 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 4.50 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.24 (quin, $J=6.8$ Гц, 2H)
393		349.2	0.86	δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.86 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H)
394		349.3	1.14	δ 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)
395		304.2	0.83	δ 13.24 - 13.05 (m, 1H), 9.01 - 8.97 (m, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H)
396		295.2	0.96	δ 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 2H), 7.12 - 6.89 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 - 5.07 (m, 1H), 4.48 (t, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H)
397		345.2	0.92	δ 13.52 - 12.76 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.81 - 7.58 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.83 - 6.50 (m, 2H), 4.71 (t, $J=5.0$ Гц, 2H), 4.37 (t, $J=5.0$ Гц, 2H)

398		325.1	0.67	δ 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.57 (dd, $J=13.8, 3.6$ Гц, 1H), 4.30 (dd, $J=13.8, 8.3$ Гц, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H)
399		323.3	1.06	δ 13.28 - 12.91 (m, 1H), 9.85 - 9.04 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.11 (br d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.89 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.79 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.58 (dd, $J=13.3, 6.2$ Гц, 1H), 4.31 (dd, $J=13.5, 8.0$ Гц, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.9$ Гц, 3H)
400		323.1	1.21	δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.97 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.87 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 1.58 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 1.49 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 0.96 (t, $J=7.2$ Гц, 3H)
401		309.2	0.97	δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 6.82 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.58 (dd, $J=14.3, 5.6$ Гц, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.2$ Гц, 3H)
402		377.2	1.23	δ 8.90 (s, 1H), 8.22 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.59 (dd, $J=13.4, 3.1$ Гц, 1H), 4.45 (dd, $J=13.7, 8.2$ Гц, 1H), 4.33 (br d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H)
403		312.9	1.04	δ 8.92 (s, 1H), 8.27 (br d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.98 (br d, $J=10.7$ Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.52 (t, $J=4.3$ Гц, 2H), 3.90 (t, $J=4.3$ Гц, 2H)

404		312.9	1.10	δ 8.91 (s, 1H), 8.42 - 8.17 (m, 1H), 7.98 (br d, $J=10.7$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.52 (br t, $J=4.6$ Гц, 2H), 3.89 (br s, 2H)
405		327.1	1.00	δ 8.92 (s, 1H), 8.33 (br d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.97 (br d, $J=10.9$ Гц, 1H), 7.93 (br s, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 4.49 (dd, $J=13.6, 2.9$ Гц, 1H), 4.33 (br dd, $J=13.7, 8.0$ Гц, 1H), 4.12 (br s, 1H), 1.18 (d, $J=6.3$ Гц, 3H)
406		327.1	1.17	δ 8.94 (s, 1H), 8.42 - 8.24 (m, 1H), 7.98 (br d, $J=10.9$ Гц, 1H), 7.93 (br s, 1H), 6.77 (dd, $J=4.0, 2.2$ Гц, 1H), 4.69 (br t, $J=4.8$ Гц, 2H), 3.84 (t, $J=4.9$ Гц, 2H), 3.29 (s, 3H)

Пример 407. Получение 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола, TFA



Стадия 1. Этил 2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропаноат

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (50 мг, 0,150 ммоль) в DMF (498 мкл) добавляли карбонат цезия (146 мг, 0,449 ммоль), а затем этил 2-бром-2-метилпропаноат (24,14 мкл, 0,164 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20

ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением этил 2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропаноата (50,1 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. LC-MS *m/z* 449 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 7.59 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.50 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 5.29 (dd, *J*=10.0, 2.0 Гц, 1H), 4.13 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.79 (br d, *J*=12.0 Гц, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.12 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).

Стадия 2. 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол, TFA

К суспензии этил 2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропаноата (50,1 мг, 0,112 ммоль) в THF (1005 мкл) добавляли MeOH (112 мкл) с получением прозрачного бесцветного раствора. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли борогидрид лития (2 М раствор в THF) (168 мкл, 0,335 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*.

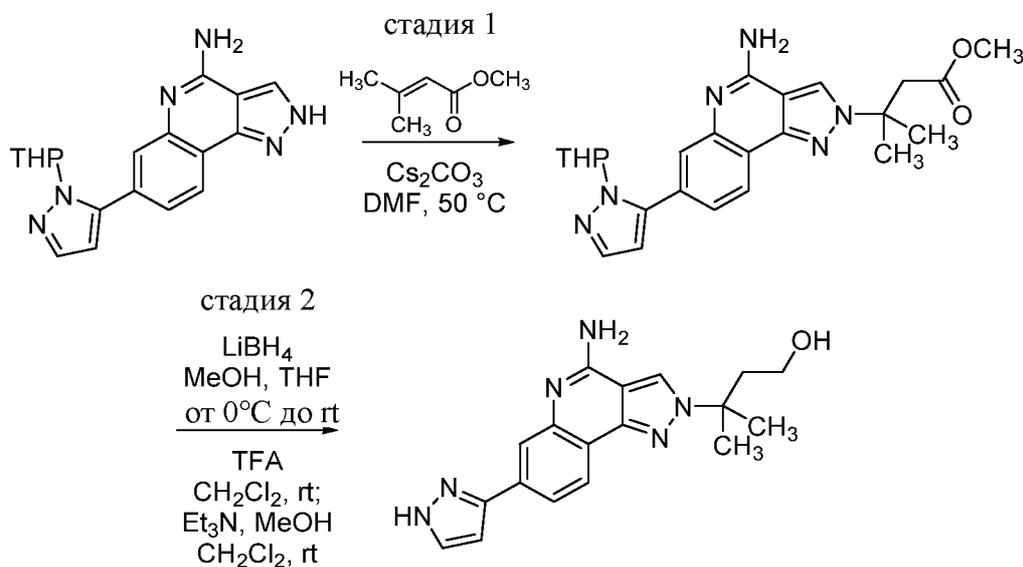
Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (200 мкл) и TFA (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (300 мкл) и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной Acrodisc 0,45 мкм) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 0% В, 0-30% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов

MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола, TFA (30,8 мг, 63%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.22 (br s, 1H), 9.60 - 9.42 (m, 1H), 9.03 - 8.99 (m, 1H), 8.83 - 8.61 (m, 1H), 8.22 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.82 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 5.32 (br s, 1H), 1.64 (s, 6H); два протона СН не наблюдаются, вероятно, из-за перекрытия пиком воды. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 323.0 [M+H]⁺; RT: 0,9 мин.

Соединения по примерам 408–409 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в примере 407, из соответствующих исходных соединений - алкилхлорида или мезилата. Температура реакции алкилирования варьировалась от комнатной до 50°C. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
408		362.1	0.72	δ 13.19 - 12.98 (m, 1H), 9.01 - 8.83 (m, 1H), 8.92 - 8.31 (m, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 8.02 (br d, <i>J</i> =2.8 Гц, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.68 - 5.55 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.6 Гц, 2H)
409		372.2	0.93	δ 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> =5.0 Гц, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.0 Гц, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =1.4 Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (br d, <i>J</i> =4.7 Гц, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> =2.2 Гц, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.64 - 5.36 (m, 1H), 4.53 (s, 2H)

Пример 410. Получение 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-3-метилбутан-1-ола, TFA



Стадия 1. метил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-3-метилбутаноат

К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (30 мг, 0,090 ммоль) в DMF (299 мкл) добавляли карбонат цезия (88 мг, 0,269 ммоль), а затем метил 3-метилбут-2-еноат (12,90 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество метил 3-метилбут-2-еноата (25,8 мкл, 0,198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество метил 3-метилбут-2-еноата (50 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество метил 3-метилбут-2-еноата (50 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением метил-3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-3-метилбутаноата в виде смеси с

непрореагировавшим исходным соединением (20 мг). Этот продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-3-метилбутан-1-ол, TFA

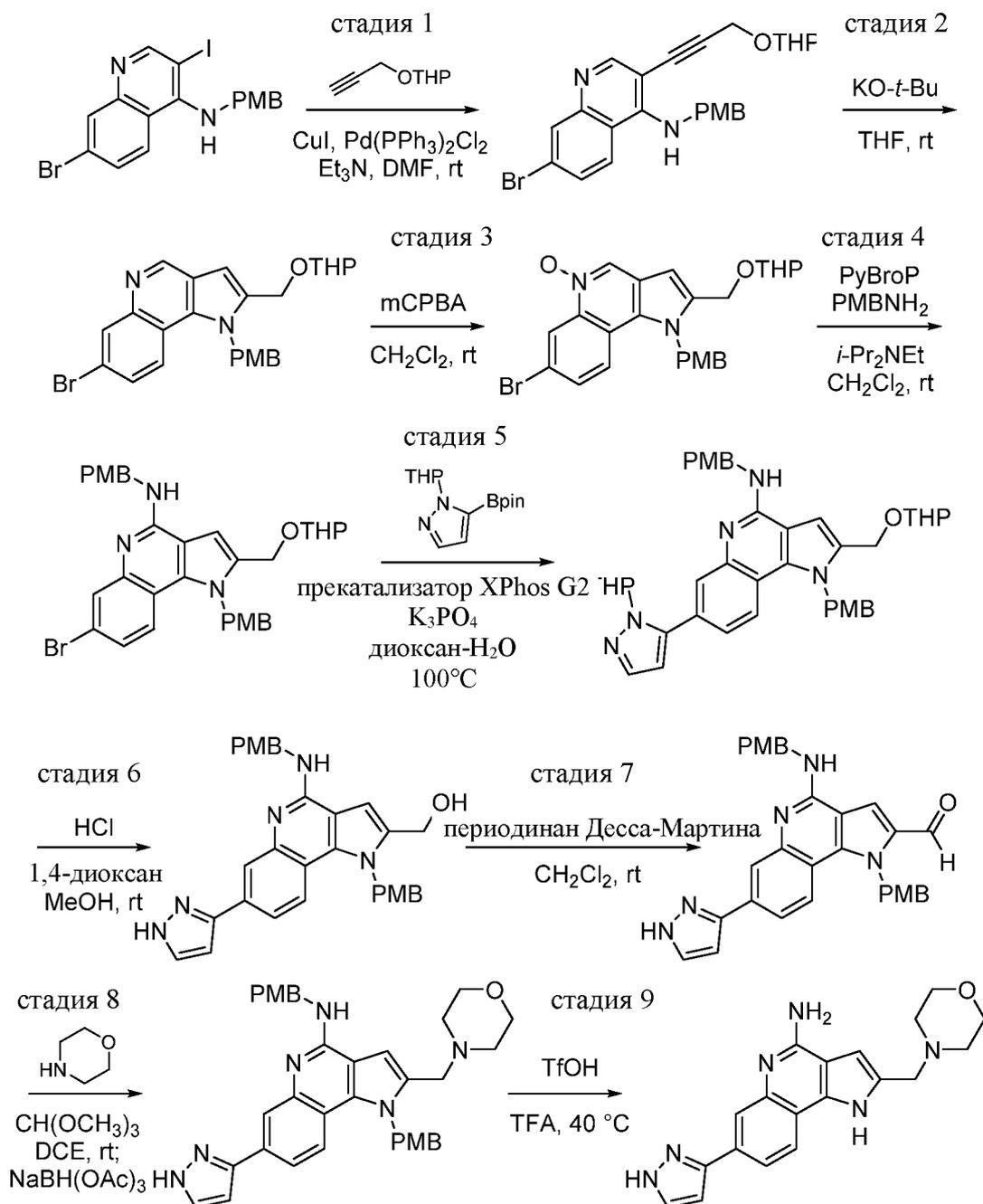
Продукт, полученный на предыдущей стадии, суспендировали в THF (401 мкл), а затем добавляли MeOH (44,6 мкл). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли боргидрид лития (2 M раствор в THF) (66,9 мкл, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество LiBH₄ (67 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество LiBH₄ (134 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*.

Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (150 мкл) и TFA (150 мкл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (300 мкл) и концентрировали *в вакууме*.

Неочищенный продукт смешивали с CH₂Cl₂ (150 мкл) и MeOH (150 мкл) и добавляли триэтиламин (31,1 мкл, 0,223 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (300 мкл) и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной Acrodisc 0,45 мкм) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 1% В, 1-41% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-3-метилбутан-1-ола TFA (10,2 мг, 50%).¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.22 - 13.01 (m, 1H), 9.59 - 9.35 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 - 8.72 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=7.9 Гц,

1H), 7.85 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.29 (br t, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.19 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.72 (s, 6H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). m/z 337.2 $[M+H]^+$; RT: 1,1 мин.

Пример 411. Получение 2-[(морфолин-4-ил)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. 7-бром-N-(4-метоксибензил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-амин

К суспензии 7-бром-3-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-4-амина (4,89 г, 10,42 ммоль) в DMFA (34,7 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (5,81 мл, 41,7 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 15 мин, затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,146 г, 0,208 ммоль) и йодид меди(I) (0,099 г, 0,521 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 2 мин, затем по каплям добавляли 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (1,753 г, 12,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водным раствором LiCl (3 x 200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт смешивали с Et₂O (50 мл), твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (4 x 10 мл). Фильтрат концентрировали *в вакууме* и остаток очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны). Продукт хроматографии объединяли с твердыми веществами после фильтрации с получением 7-бром-N-(4-метоксибензил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-амина (4,62 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS *m/z* 481/483 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 – 8.30 (m, 2H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.66 (dd, *J*=9.0, 2.1 Гц, 1H), 7.26 (d, *J*=8.7 Гц, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 5.09 (d, *J*=6.7 Гц, 2H), 4.74 – 4.71 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 4H).

Стадия 2. 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин

Смесь 7-бром-N-(4-метоксибензил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-амина (3,540 г, 7,35 ммоль) и трет-бутоксид калия (1,650 г, 14,71 ммоль) в THF (36,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны) с получением 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]-

хинолина (2,87 г, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z 481/483 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=9.0$, 2.1 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.90 (d, $J=12.8$ Гц, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 3.74 (ddd, $J=11.2$, 8.4, 2.3 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 1.58 – 1.33 (m, 5H), 1.28 – 1.19 (m, 1H).

Стадия 3. 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-5-оксид

К раствору 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолина (2,87 г, 5,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (29,8 мл) порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (<77%) (1,737 г, 7,75 ммоль). Прозрачный оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл), промывали смесью 1:1 10% масса/масса. водного раствора $Na_2S_2O_3$ и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (2 × 200 мл), а затем H_2O (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH- CH_2Cl_2). Смешанные фракции повторно очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH- CH_2Cl_2). Фракции, содержащие продукт из обеих колонок, объединяли с получением 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-5-оксида (2,591 г, 87%) в виде оранжевой пены. LC-MS m/z 497/499 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0$, 2.2 Гц, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 3H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.88 (d, $J=12.8$ Гц, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 1.58 - 1.33 (m, 5H), 1.28 - 1.20 (m, 1H)

Стадия 4. 7-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин

К раствору 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолина 5-оксида (2,590 г, 5,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (26,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,72 мл, 15,62 ммоль), 4-метоксибензиламин (0,816 мл, 6,25 ммоль) и $PuBrOP$ (2,91 г, 6,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл), промывали H_2O (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны) с

получением 7-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-метил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (2,414 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS m/z 616/618 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.80 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.10 (dd, $J=8.8$, 2.2 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.80 (d, $J=12.8$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.67 (t, $J=3.4$ Гц, 1H), 4.61 (d, $J=12.8$ Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 1.60 - 1.33 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 1H).

Стадия 5. N, 1-бис(4-метоксибензил) -7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин

Смесь 7-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-метил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (2,414 г, 3,92 ммоль), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,416 г, 5,09 ммоль) и трехосновного фосфата калия (2,493 г, 11,75 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N_2 , затем ее смешивали с 1,4-диоксаном (16,31 мл) и H_2O (3,26 мл). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 15 мин, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) (0,062 г, 0,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали H_2O (3 \times 200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны) с получением N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-метил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (2,644 г, 98%) в виде оранжевой пены. LC-MS m/z 688 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.12 (dd, $J=8.5$, 1.9 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 4H), 6.47 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.20 (br d, $J=9.8$ Гц, 1H), 4.83 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (br d, $J=12.2$ Гц, 1H), 1.61 - 1.34 (m, 8H), 1.30 - 1.21 (m, 1H).

Стадия 6. 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанол

К суспензии N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин (500 мг, 0,727 ммоль) в MeOH (7269 мкл) добавляли 4 M соляную кислоту в 1,4-диоксан (363 мкл, 1,454 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока она не превратилась в прозрачный желтый раствор. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, при этом она происходило образование суспензии. Реакционную смесь добавляли к Et₂O (70 мл), твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (2 × 4 мл). Твердые вещества смешивали с 20% MeOH-CH₂Cl₂ (200 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Слои разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанола (361 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. LC-MS *m/z* 520 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.26 - 12.80 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 5.79 (br s, 2H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Стадия 7. 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-карбальдегид

К суспензии 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанола (0,361 г, 0,695 ммоль) в CH₂Cl₂ (19,85 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,589 г, 1,390 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением смеси 10% водн. Na₂S₂O₃ (10 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл), и его интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали 10% MeOH-CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля; линейный градиент 0-10% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-карбальдегида, в смеси с небольшим количеством соответствующего продукта без одной из 4-метоксибензиламиногрупп

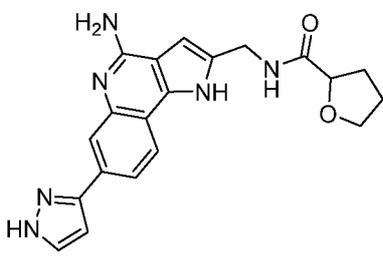
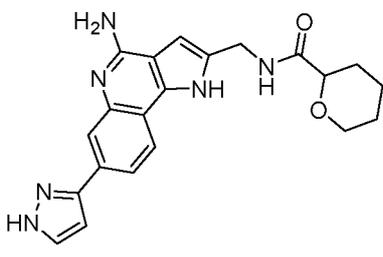
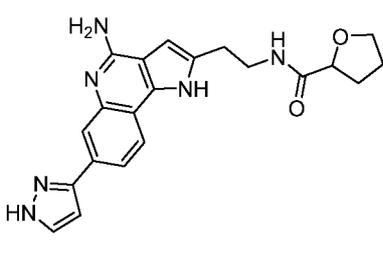
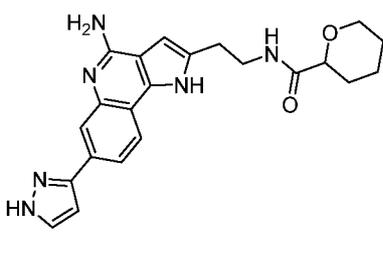
(309 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. LC-MS m/z 518 $[M+H]^+$.

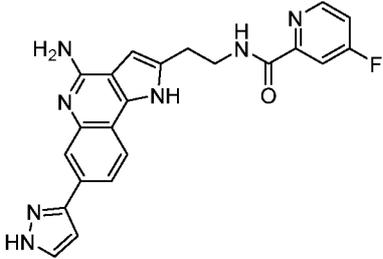
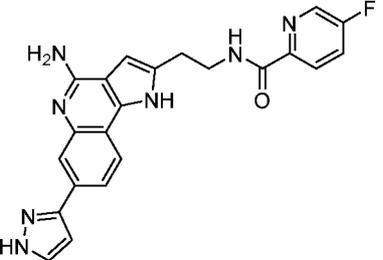
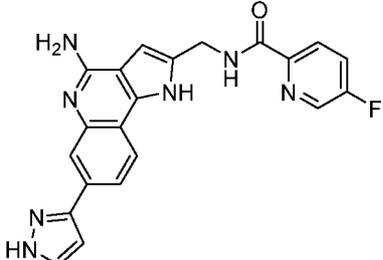
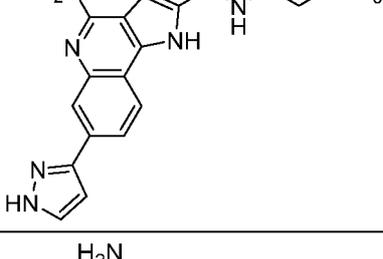
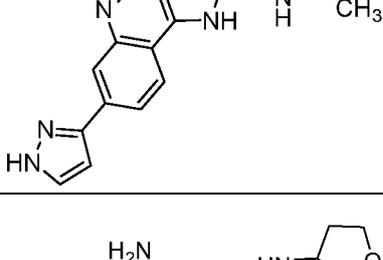
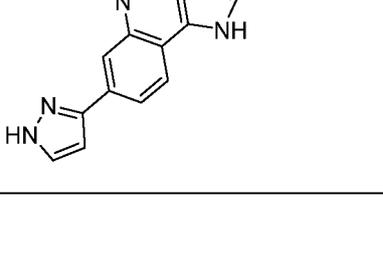
Стадии 8 и 9. 2-(морфолинометил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-4-амин, 2 АсОН

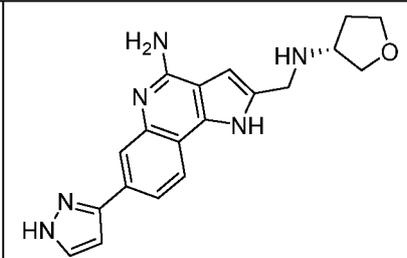
К суспензии 1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-карбальдегида (47,7 мг, 0,092 ммоль) в DCE (461 мкл) при комнатной температуре добавляли морфолин (11,92 мкл, 0,138 ммоль) и триметилортоформиат (81 мкл, 0,737 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (39,1 мг, 0,184 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (20 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (4 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×4 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*.

Неочищенный продукт растворяли в TFA (415 мкл) и добавляли TfOH (46 мкл). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли к Et_2O (15 мл). Полученные твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией. Этот продукт очищали препаративной HPLC (три инъекции по 1 мл) (колонка: Waters XBridge 19 \times 100 мм; линейный градиент 10-90% В-А за 10 мин; растворитель А = 5% MeCN- H_2O с 10 mM NH_4OAc ; растворитель В = 95% MeCN- H_2O с 10 mM NH_4OAc ; скорость потока: 30 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, замораживали при -78°C и лиофилизировали с получением 2-(морфолинметил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин, 2 АсОН (21,6 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.05 - 11.95 (m, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.59 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 2.44 (br s, 4H), 1.88 (s, 6H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм \times 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). m/z 349.2 $[M+H]^+$; RT: 0,45 мин.

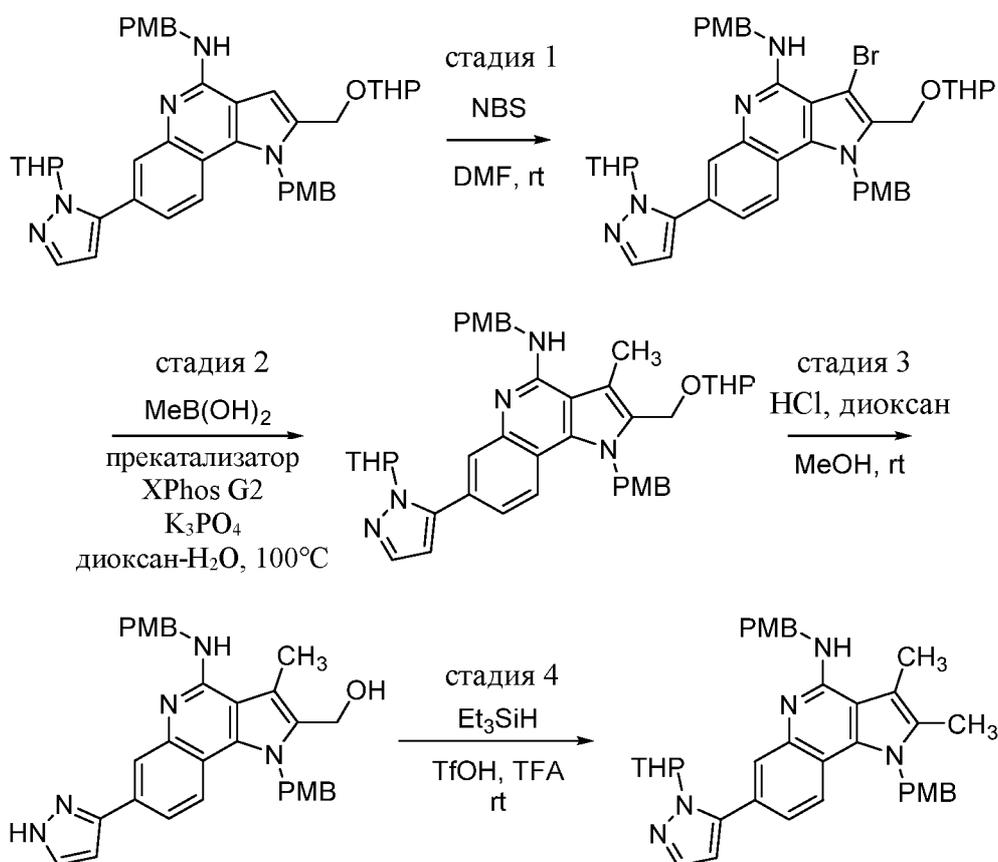
Соединения по примерам 412-422 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанными для примеров 150, 151 и 411, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
412		377.0	0.84	δ 8.31 (br t, <i>J</i> =5.6 Гц, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> =8.1, 5.6 Гц, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.79 (q, <i>J</i> =6.9 Гц, 1H), 2.17 (br dd, <i>J</i> =12.2, 7.6 Гц, 1H), 1.84 (quin, <i>J</i> =6.7 Гц, 2H)
413		391.2	1.05	δ 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.65 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.47 (br t, <i>J</i> =6.0 Гц, 2H), 3.97 (br d, <i>J</i> =10.7 Гц, 1H), 3.80 (br d, <i>J</i> =11.3 Гц, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.60 - 1.30 (m, 4H)
414		391.2	0.86	δ 8.22 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.00 - 7.75 (m, 4H), 6.84 (br s, 2H), 4.18 (dd, <i>J</i> =8.2, 5.2 Гц, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 3.47 (dt, <i>J</i> =13.0, 6.8 Гц, 1H), 2.96 (br t, <i>J</i> =7.0 Гц, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 4H)
415		405.1	0.99	δ 8.28 - 8.17 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 6.84 (br s, 2H), 3.92 (br d, <i>J</i> =10.4 Гц, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.96 (br t, <i>J</i> =7.0 Гц, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.36 (m, 4H), 1.31 - 1.16 (m, 1H)

416		416.2	1.62	δ 9.09 (br t, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.75 - 8.62 (m, 1H), 8.22 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.93 - 6.73 (m, 2H), 3.72 (br d, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.10 (br t, $J=7.0$ Гц, 2H)
417		416.1	1.62	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.91 (br t, $J=5.3$ Гц, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.13 (br dd, $J=8.5, 4.6$ Гц, 1H), 8.07 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.07 (br t, $J=7.0$ Гц, 2H)
418		402.0	1.21	δ 9.42 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.70 (br s, 2H), 8.25 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.71 (br d, $J=6.0$ Гц, 2H)
419		337.2	0.88	δ 8.24 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.63 (br t, $J=4.9$ Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (br t, $J=4.9$ Гц, 2H)
420		306.9	0.83	δ 8.25 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.08 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.26 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
421		349.3	0.83	δ 8.24 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (br d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.29 (m 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H)

422		349.1	0.84	δ 8.24 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.31 (m Гц, 1H), 2.06 (m1H)
-----	---	-------	------	---

Пример 423. Получение 2,3-диметил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина



Стадия 1. 3-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-4-амин

К раствору N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (510 мг, 0,741 ммоль) в DMF (4943 мкл) добавляли N-бромсукцинимид (139 мг, 0,779 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (2 x 100 мл) и

насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля; линейный градиент 0-100% EtOAc-гексаны) с получением 3-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин (506 мг, 89%) в виде желтой пены. LC-MS *m/z* 766/768 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 7.78 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.55 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.18 (dd, *J*=8.6, 1.9 Гц, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.83 (m, 4H), 6.50 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.20 (br d, *J*=9.7 Гц, 1H), 4.88 (dd, *J*=12.8, 1.8 Гц, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.75 (br d, *J*=12.5 Гц, 1H), 1.62 - 1.32 (m, 8H), 1.25 - 1.18 (m, 1H).

Стадия 2. N,1-бис(4-метоксибензил)-3-метил-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-4-амин

Смесь 3-бром-N,1-бис(4-метоксибензил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин (268 мг, 0,350 ммоль), метилбороновой кислоты (27,2 мг, 0,454 ммоль) и трехосновного фосфата калия (223 мг, 1,049 ммоль) вакуумировали и снова заполняли N₂, затем ее смешивали с 1,4-диоксаном (1942 мкл) и H₂O (388 мкл). Смесь продували N₂ в течение 25 мин, затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (13,75 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество метилбороновой кислоты (27,2 мг, 0,454 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (13,75 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля RediSep Gold; линейный градиент 0-75% EtOAc-CH₂Cl₂) с получением N,1-бис(4-метоксибензил)-3-метил-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин (173 мг, 71%) в виде желтой пены. LC-MS *m/z* 702 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

7.91 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.11 (dd, $J=8.5, 1.8$ Гц, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 4H), 6.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (br d, $J=9.9$ Гц, 1H), 4.81 - 4.60 (m, 5H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.74 (br d, $J=11.9$ Гц, 1H), 1.64 - 1.34 (m, 8H), 1.27 - 1.20 (m, 1H)

Стадия 3. (1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-3-метил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанол

К суспензии N,1-бис(4-метоксибензил)-3-метил-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]-хинолин-4-амин (172 мг, 0,245 ммоль) в MeOH (2451 мкл) добавляли 4M хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (123 мкл, 0,490 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли к Et₂O (20 мл), твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и промывали Et₂O (2 × 3 мл). Твердые вещества смешивали с 10% MeOH-CH₂Cl₂ (100 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Слои разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-3-метил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанола (104 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z 534 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.25 - 12.80 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 6.94 - 6.89 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 5.81 (br s, 2H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 2H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

Стадия 4. 2,3-диметил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин

К раствору (1-(4-метоксибензил)-4-((4-метоксибензил)амино)-3-метил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метанола (24 мг, 0,045 ммоль) в TFA (202 мкл) добавляли триэтилсилан (35,9 мкл, 0,225 ммоль) и TfOH (22,49 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в MeOH (300 мкл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 2% В,

2-42% В в течение 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2,3-диметил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина (5,8 мг, 47%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.84 (br s, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 278.2 [M+H]⁺; RT: 1,12 мин.

Соединения по примерам 424–456 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным для примеров 150, 151, 209, 253 или 286, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS:

А: Колонка: PogoShell HPH C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

В: Колонка: CORTECS C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,09% FA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% FA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

С: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

Д: Колонка: Kinetex XB-C18, 2,1 мм × 30 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 1,2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

Е: Колонка: Kinetex EVO C18, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура:

40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем удерживание 0,6 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

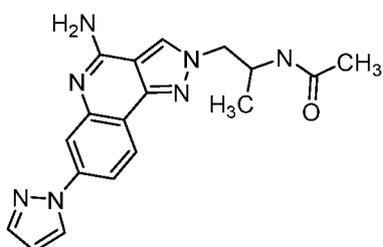
F: Колонка: Poroshell HPH C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 60% В за 3 мин, затем до 95% за 0,2 мин, затем удерживание 1,0 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

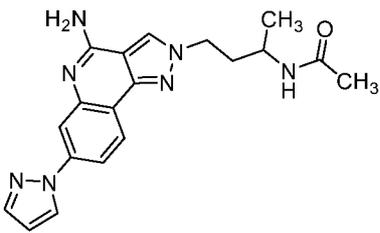
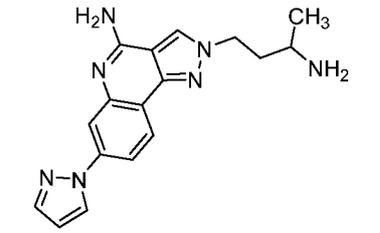
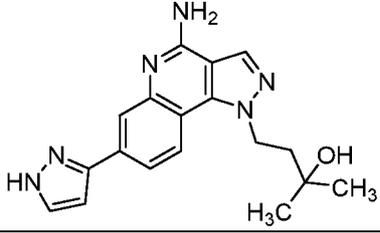
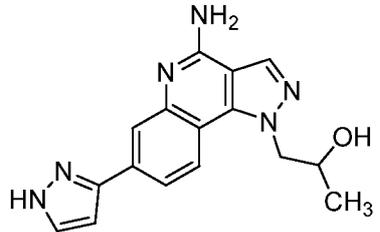
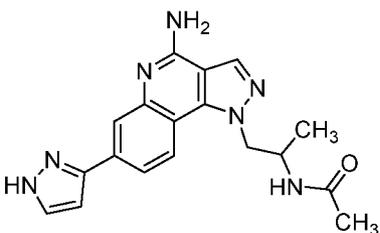
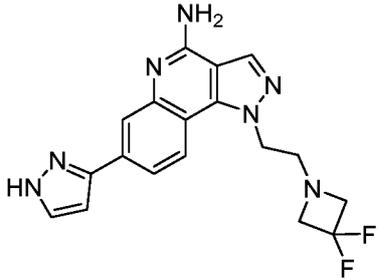
G: Колонка: Xbridge ВЕН Shield RP18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 2,5 мкм; подвижная фаза А: 0,1 NH₃.H₂O; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 50% В за 2,2 мин, затем до 95% за 0,6 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

H: Колонка: Ascentis Express C18, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 95% В в течение 2,0 мин, затем удерживание 0,7 мин при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

I: Колонка: Titan C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,9 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% в течение 2,0 мин, затем удерживание 0,65 мин при 95% В; скорость потока: 0,7 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

J: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0 мм x 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 30% за 2,5 мин, а затем до 95% В за 0,7 мин, затем удерживание 1,0 мин при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин; обнаружение: MS и UV.

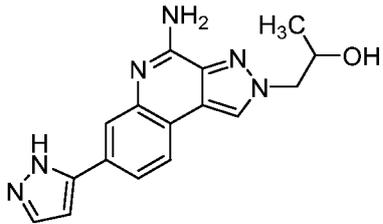
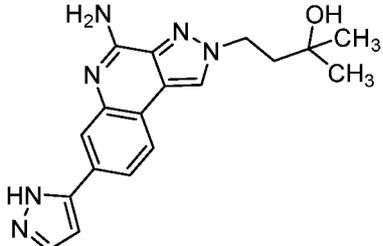
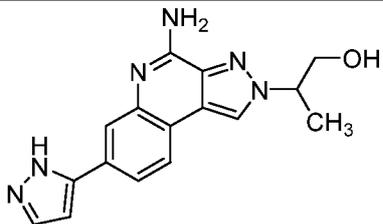
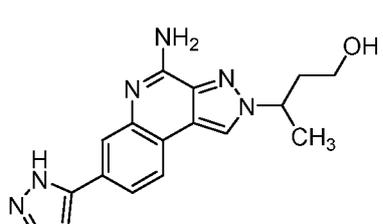
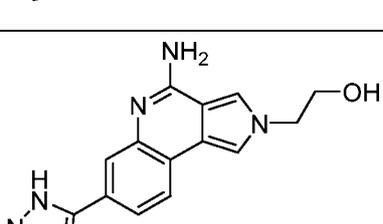
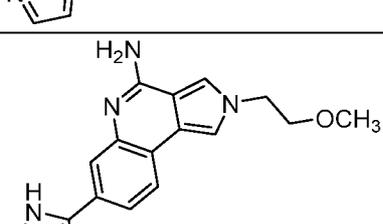
Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР, 400 МГц, Метанол-d ₄ если не указано иное
424		350.0	1.16/A	δ 8.72 (s, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 2H), 8.04 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.61 – 6.60 (m, 1H), 4.60 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Гц, 3H)

425		364.4	0.95/B	δ 8.72 – 8.71 (m, 1H), 8.38 (d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 8.35 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H)
426		322.1	1.1/I	δ 8.86 (s, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.62 – 6.61 (m, 1H), 4.87 – 4.62 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H)
427		337.2	0.92/C	δ 8.49-8.46 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.79-7.78 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.87-6.86 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.36 (s, 3H)
428		309.2	1.15/C	δ 8.58-8.55 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.89-6.88 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.89-4.75 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 1.39-1.38 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H)
429		350.3	0.54/D	δ 12.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.34-4.58 (m, $J = 14.3, 7.8$ Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H)
430		370.2	1.23/E	δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.40 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80-7.79 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.88-6.87 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.01-4.98 (t, $J = 5.9$ Гц, 2H), 4.99-4.88 (t, $J = 5.9$ Гц, 4H), 3.47-3.43 (m, 2H)

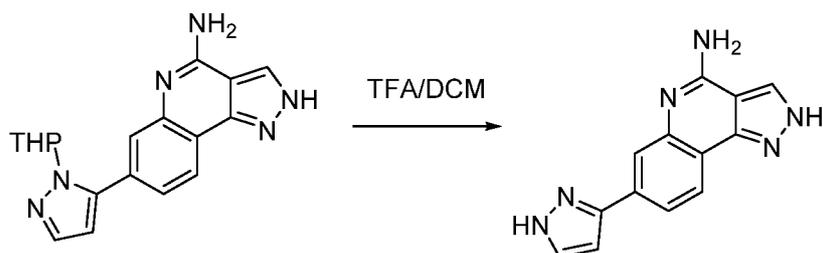
431		396.0	1.34/A	δ 8.74 (s, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.61 – 6.60 (m, 1H), 4.69 – 4.65 (m, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 21.7$ Гц, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 6H)
432		323.2	1.21/C	δ 8.75-8.73 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.89-6.88 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)
433		350.4	1.73/F	δ 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.59 (t, $J = 2.1$ Гц, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.31 – 4.01 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 39.3, 10.8$ Гц, 2H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 3.06 (s, 0.4H), 2.92 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.79 (s, 1H)
434		378.2	1.88/G	δ 8.61 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.89-6.88 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.85-3.54 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H)
435		364.3	0.63/H	δ 8.60 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.89-6.88 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.19-5.19 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.48 (s, 3H)
436		364.2	1.07/H	δ 8.58 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.90-6.89 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.27-5.25 (t, $J = 6.1$ Гц, 2H), 4.90-4.84

				(m, 4H), 4.84 (s, 4H), 3.75 (s, 2H)
437		279.3	0.75/C	δ 8.41 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.64 – 6.59 (m, 1H), 4.40 (s, 2H).
438		279.3	1.30/J	δ 8.19 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.09 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.40 (s, 2H)
439		307.4	0.73/C	δ 8.24 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.10 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.4, 1.1$ Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.97 (s, 6H)
440		308.1	0.82/H	δ 8.07 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 1.0$ Гц, 1H), 3.70 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H)
441		307.4	0.71/H	δ 8.38 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 4.64 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.39 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H)
442		294.1	0.85/E	δ 8.26 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H)
443		321.3	0.83/C	δ 8.20 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)

444		335.4	1.06/C	δ 8.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 8.7, 1.6 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.83-4.67 (m, 4H), 3.02 (s, 6H), 1.54 (t, J = 7.1 Гц, 3H)
445		321.1	1.56/F	δ 8.38 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)
446		308.1	0.95/A	δ 8.30 (dd, J = 2.6, 0.7 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8, 0.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 6.62 – 6.53 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H)
447		434.1	0.99/H	δ 8.14 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.08 (d, J = 2.0 Гц, 3H), 3.77 (td, J = 7.1, 3.8 Гц, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Гц, 2H)
448		349.4	0.89/H	δ 8.44-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 9.0, 1.8 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.63 (d, J = 7.3 Гц, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)
449		336.2	0.93/H	δ 8.34-8.31 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.98-7.95 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.76-7.70 (d, J = 18.3 Гц, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.77-3.73 (t, J = 12.3 Гц, 2H), 2.97-2.92 (t, J = 15.3 Гц, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.56-1.52 (t, J = 14.4 Гц, 3H)
450		323.2	2.01/J	δ 8.76 (s, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 59.7, 1.9 Гц, 2H), 6.82 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)

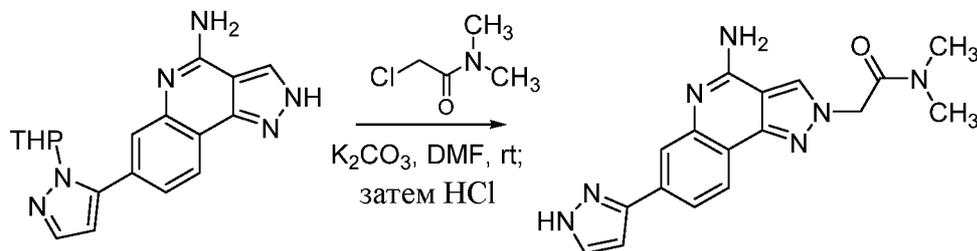
451		309.1	0.48/D	δ 8.74 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.58 (dd, $J = 13.4, 3.5$ Гц, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Гц, 3H)
452		337.4	2.16/F	δ 8.60 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 11.7$ Гц, 2H), 7.70 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)
453		309.4	1.14/A	δ 8.63 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 14.7$ Гц, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.78 (qd, $J = 7.0, 4.5$ Гц, 1H), 4.17 – 3.89 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Гц, 3H).
454		323.4	1.17/A	δ 8.73 (s, 1H), 8.04 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 7.80 (d, $J = 29.6$ Гц, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 3.58 (dt, $J = 11.1, 5.5$ Гц, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.7$ Гц, 3H)
455		294.2	0.57/D	δ 12.78 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, $J = 12.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.05 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.22 (t, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H)
456		308.3	0.92/H	δ 13.24 - 12.80 (m, 1H), 7.84 – 7.52 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.74 (t, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.27 (s, 3H)

Пример 457. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина



К суспензии 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин (30 мг, 0,09 ммоль) в DCM (150 мкл) добавляли TFA (150 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал помещали в DCM (300 мкл) и концентрировали, затем его растворяли в DMF (2 мл), фильтровали (шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной Acrodisc 0,45 мкм) и очищали препаративной HPLC с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин (13,6 мг, 60,6%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 14.35 - 13.89 (m, 1H), 13.24 - 12.82 (m, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.52 - 7.03 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H). Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). *m/z* 250.9 [M+H]⁺; RT: 0,89 мин.

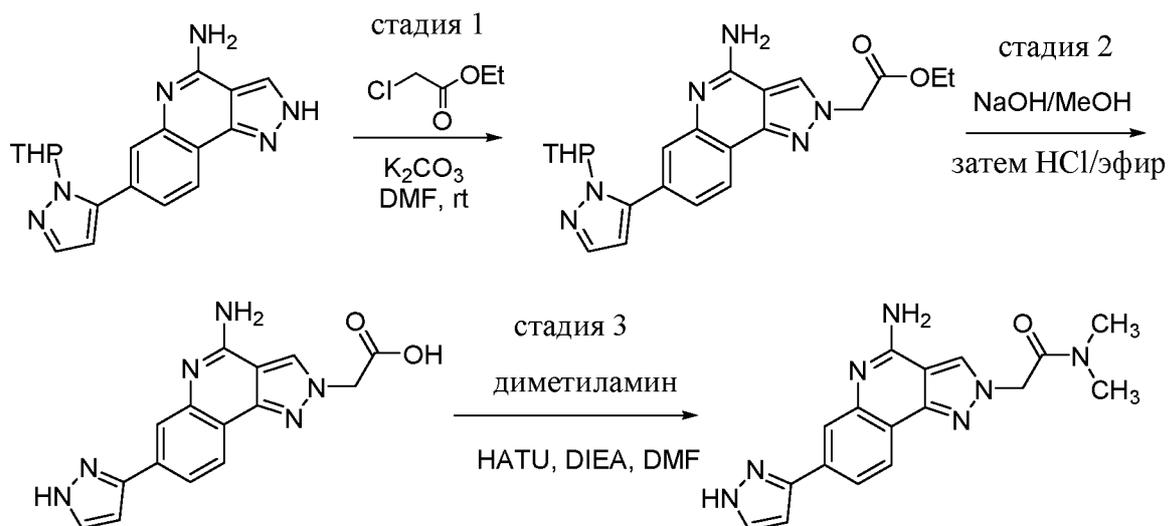
Пример 458. Получение 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилацетамида. TFA



Суспензию 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амин (34 мг, 0,102 ммоль), карбоната цезия (83 мг, 0,254 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамида (24,72 мг, 0,203 ммоль) в DMFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем остаток обрабатывали EtOAc (1 мл). Добавляли 4N HCl в диоксане (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-минутное удерживание при 0% В, 0-28% В в течение 25 минут, затем 0-

минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали на основании сигналов MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Аналитический метод LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия инъекции 1: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм). LCMS M + H: 336,26; время удерживания: 1,04 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.94 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

Альтернативный способ получения 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилацетамида



Стадия 1. Этил 2-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)ацетат

Суспензию 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (700 мг, 2,093 ммоль), карбоната цезия (1705 мг, 5,23 ммоль) и этил-2-хлорацетата (513 мг, 4,19 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего LC/MS показала полное превращение. Реакцию гасили водой (10 мл), экстрагировали 5% MeOH/DCM (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали флэш-

хроматографией (0-20% MeOH/DCM, 2N NH₃) с получением желаемого изомера (550 мг, 62,5%). LC/MS M⁺= 393.3.

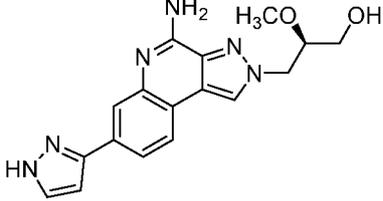
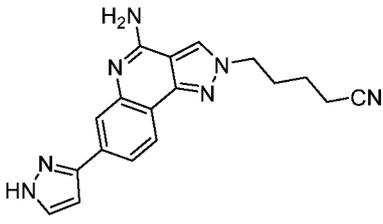
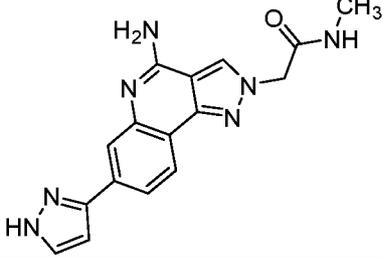
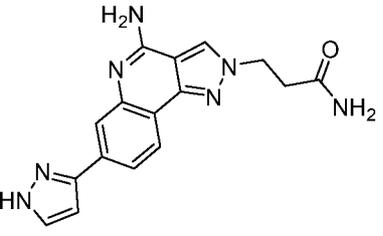
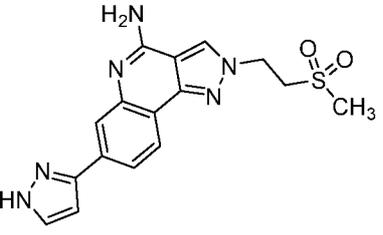
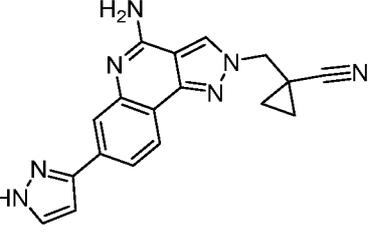
Стадия 2. 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-уксусная кислота

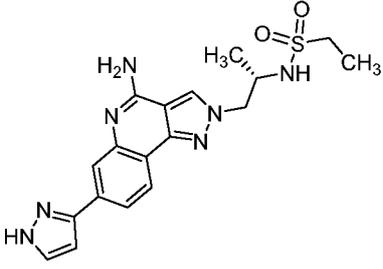
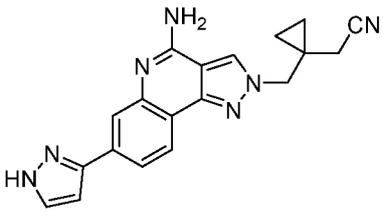
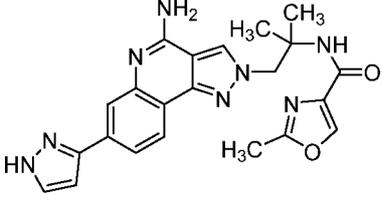
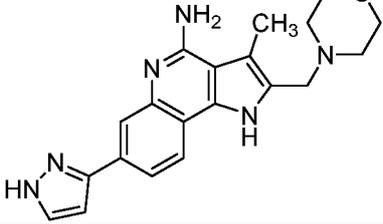
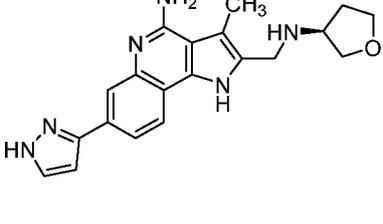
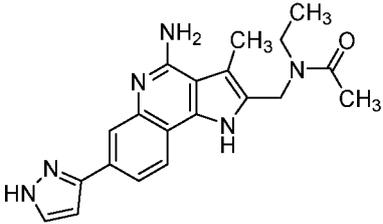
К суспензии кислоты, полученной на стадии 1, в THF/MeOH (1:1, 12 мл) добавляли водный раствор NaOH (2N, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, прежде чем ее концентрировать *в вакууме*. Затем добавляли раствор HCl в Et₂O (2N, 8 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали и нейтрализовали до pH=6 водным раствором NaHCO₃. Продукт собирали вакуумной фильтрацией, промывали Et₂O и водой, и сушили под вакуумом с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (350 мг, 85%). LCMS M⁺=309.2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) сдвиг 9.06 - 8.68 (m, 2H), 8.28 - 7.59 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 5.36 (s, 2H).

Стадия 3. 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилацетамид

Суспензию 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-уксусной кислоты (20 мг, 0,065 ммоль), основания Хунига (68,0 мкл, 0,389 ммоль) в DMF (0,8 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут перед добавлением раствора диметиламина (97 мкл, 0,195 ммоль, 2M в THF) и NATU (24,67 мг, 0,065 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением дополнительного количества NATU (24,67 мг, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением 2-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилацетамида. LC/MS M⁺ = 336.1.

Соединения по примерам 459-487 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным для соединений по предыдущим примерам, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР, 400 МГц, Метанол-d ₄ если не указано иное
459		338.9	1.01	δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (br d, <i>J</i> =7.2 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.77 (br s, 2H), 5.03 – 4.89 (m, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> =14.1, 3.4 Гц, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> =13.8, 7.7 Гц, 1H), 3.73 (dq, <i>J</i> =8.0, 4.2 Гц, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.22 (s, 3H)
460		332.3	0.99	δ 8.93 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (br d, <i>J</i> =8.0 Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> =6.9 Гц, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> =7.1 Гц, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H)
461		322.2	0.95	δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (br d, <i>J</i> =4.3 Гц, 1H), 8.19 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.88 (br d, <i>J</i> =1.2 Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.70 (d, <i>J</i> =4.3 Гц, 3H)
462		322.3	0.94	δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.68 (br t, <i>J</i> =6.3 Гц, 2H), 2.83 (br t, <i>J</i> =6.3 Гц, 2H)
463		357.2	1.0	δ 9.01 (s, 1H), 8.21 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.99 (br t, <i>J</i> =6.6 Гц, 2H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.07 (s, 2H)
464		330.3	0.97	δ 8.65 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (br d, <i>J</i> =7.2 Гц, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =1.9 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 4H)

465		400.1	1.08	δ 8.93 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.37 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.83 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.53 (br dd, $J=13.6, 4.9$ Гц, 1H), 4.41 (br dd, $J=13.8, 7.9$ Гц, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 1.23 (br d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Гц, 3H)
466		344.1	1.03	δ 13.19 – 12.78 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.81 – 7.61 (m, 2H), 7.38 – 7.04 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 0.93 – 0.89 (m, 2H), 0.75 – 0.70 (m, 2H)
467		431.0	1.33	δ 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.49 (br s, 3H), 1.42 (s, 6H)
468		363.0	0.85	δ 13.37 – 13.14 (m, 2H), 8.31 – 8.21 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.84 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.21 – 3.13 (m, 4H), 2.53 (br s, 3H)
469		363.2	0.89	δ 8.10 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 3H), 3.44 (br dd, $J=8.7, 4.3$ Гц, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H)
470		363.1	1.13	δ 11.90 – 11.67 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 4.70 – 4.62 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 3H), 2.25 – 2.04 (m, 3H), 1.09 – 0.85 (m, 3H)

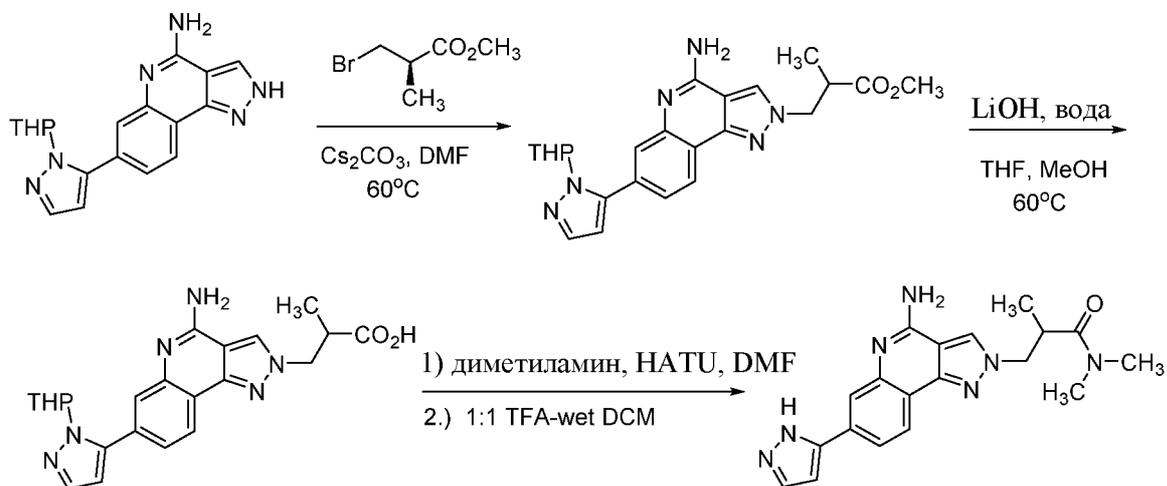
471		361.1	1.03	δ 8.18 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.95 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.80 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 1.82 (br d, $J=9.0$ Гц, 1H), 1.62 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
472		362.9	0.95	δ 12.25 – 11.99 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 4H), 2.72 (dd, $J=10.0, 6.1$ Гц, 1H), 2.62 (q, $J=7.6$ Гц, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H)
473		375.1	0.67	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.99 – 11.91 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (br d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.63 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (br d, $J=10.6$ Гц, 2H), 2.26 (br d, $J=9.8$ Гц, 2H), 1.93 (q, $J=5.9$ Гц, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H)
474		375.1	0.66	δ 12.36 – 11.99 (m, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.78 (br d, $J=7.2$ Гц, 2H); four CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.

475		390.2	0.59	δ 12.32 – 12.11 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.96 (br d, $J=6.1$ Гц, 2H), 7.76 – 7.59 (m, 2H), 7.21 – 6.84 (m, 2H), 6.75 (br d, $J=1.4$ Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.15 (br dd, $J=8.8, 4.7$ Гц, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.32 (br dd, $J=9.4, 5.0$ Гц, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 1H); one CH proton are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
476		333.2	0.92	δ 8.18 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.14 (br d, $J=2.8$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 4H), 1.73 (br s, 4H)
477		354.9	0.96	δ 12.25 – 12.13 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 4H)
478		377.3	0.64	δ 13.69 – 13.39 (m, 2H), 13.23 – 13.03 (m, 1H), 9.35 – 9.19 (m, 1H), 9.16 – 8.82 (m, 2H), 8.25 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.99 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.85 – 4.68 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H)
479		349.1	1.07	δ 13.66 – 13.42 (m, 2H), 13.31 – 12.94 (m, 1H), 9.26 – 8.78 (m, 2H), 8.26 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.98 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.83 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.34 (br d, $J=1.9$ Гц, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.27 –

				3.22 (m, 3H)
480		349.1	0.56	δ 8.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (tt, $J=6.7, 3.4$ Гц, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 2.75 (br dd, $J=9.5, 6.3$ Гц, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=9.7, 3.8$ Гц, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.58 (td, $J=8.0, 4.6$ Гц, 1H)
481		371.2	0.81	δ 13.10 (br d, $J=4.2$ Гц, 1H), 12.83 (br s, 1H), 8.60 (td, $J=5.5, 2.8$ Гц, 2H), 8.25 – 8.18 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.22 (t, $J=5.7$ Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.00 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.91 (s, 3H)
482		385.3	0.87	δ 13.20 – 13.01 (m, 1H), 12.85 (br s, 1H), 8.84 – 8.34 (m, 2H), 8.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.94 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.24 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.32 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.4$ Гц, 3H)
483		399.2	0.95	δ 13.17 (br s, 1H), 13.09 (br d, $J=0.8$ Гц, 1H), 12.81 (br s, 1H), 8.82 – 8.42 (m, 2H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.23 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.99 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.21 (d, $J=6.6$ Гц, 6H)
484		432.9	1.23	δ 13.17 (br s, 1H), 13.12 – 13.05 (m, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.73 – 8.48 (m, 2H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.94 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.78 (br d, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.15 (q, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.93

				(br t, $J=7.3$ Гц, 2H)
485		438.3	1.1	δ 13.28 (br s, 1H), 13.15 – 13.02 (m, 1H), 12.87 (br s, 1H), 8.73 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.79 – 8.54 (m, 2H), 8.28 – 8.23 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 3.65 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.07 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H)
486		383.0	0.95	δ 8.20 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.35 – 6.25 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 2.45 (br s, 4H)
487		383.3	0.61	δ 8.81 – 8.39 (m, 2H), 8.26 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.86 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 3H), 3.82 (dd, $J=10.3, 5.9$ Гц, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H)

Пример 488. Получение 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N,2-триметилпропанамид, TFA



Стадия 1. Получение метил-3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолина-2-ил)-2-метилпропаноата

Суспензию 7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-4-амина (0,2 г, 0,598 ммоль) и карбоната цезия (0,585 г, 1,794 ммоль) в DMF (1,994 мл) перемешивали в течение короткого периода времени (~2 мин), затем обрабатывали метил (R)-3-бром-2-метилпропаноатом (0,178 г, 0,96 моль). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали. Через 5 ч реакционную смесь обрабатывали 0,1 г дополнительного количества карбоната цезия и 0,1 г дополнительного количества метил (R)-3-бром-2-метилпропаноата. Перемешивание при 60°C продолжали, после чего реакционную смесь выливали в воду и значение pH доводили до ~6. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc, и объединенный органический экстракт сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (50-100% THF-гексан) с получением метил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропаноата (195 мг, 0,449 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного стекла. Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). RT: 0,69 мин. m/z 435.3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты

Раствор метил 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропаноата (190 мг, 0,437 ммоль) в THF (2,2 мл) обрабатывали водным раствором гидроксида лития (2,186 мл, 2,186 ммоль), а затем 0,6 мл MeOH. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Большая часть органического растворителя была удалена в потоке азота, а остаток разбавляли 2 мл воды и фильтровали. Фильтрат доводили до pH ~5,5 ледяной HOAc, и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (135 мг, 0,321 ммоль, выход 73,4%) в виде белого порошка. Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты;

температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). RT: 0,63 мин. m/z 421.2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]-хинолин-2-ил)-N,N,2-триметилпропанамида, TFA.

Раствор 3-(4-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (18 мг, 0,043 ммоль) и диметиламина ((2M в THF), 86 мкл, 0,171 ммоль) в DMF (214 мкл) обрабатывали BOP (22,72 мг, 0,051 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь обрабатывали 0,8 мл TFA-DCM (1:1) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC. Концентрирование соответствующих фракций обеспечило получение 3-(4-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин-2-ил)-N,N,2-триметилпропанамида, TFA (10 мг, 49%) в виде бесцветного твердого вещества. Условия аналитического LC/MS: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм). RT: 0,56 мин. m/z 364.1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.63 (ABq, $J_{AB}=13.3$ Гц, $J_{AX}=9.4$ Гц, $J_{BX}=4.9$ Гц, $\Delta\nu = 109$ Гц, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

Соединения по примерам 489–624 получали в соответствии с методиками синтеза, аналогичными методикам, описанным в предыдущих примерах, из соответствующих исходных материалов. Условия аналитического LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,50 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: MS и UV (220 нм).

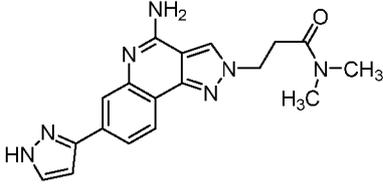
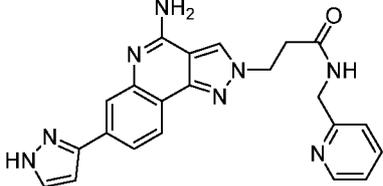
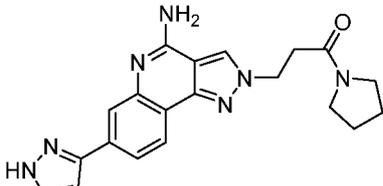
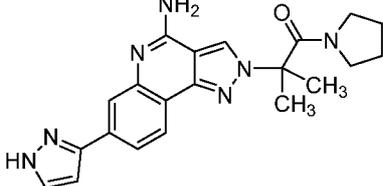
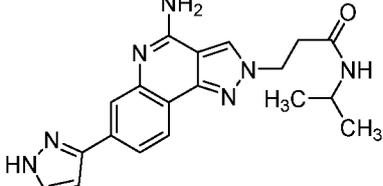
Условия аналитического LC/MS для соединений по примерам 489 и 612: колонка: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05%

трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1 мин, затем удерживание 0,50 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: MS и UV (254 нм).

Пр. №	Структура	LC/MS [M+H] ⁺	RT (мин)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
489		339.1	0.51	δ 13.05 (s, 1H), 9.78 - 9.61 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.82 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.67 (dd, J=14.0, 3.5 Гц, 1H), 4.53 (dd, J=14.1, 7.7 Гц, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.53 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H)
490		375.1	0.63	δ 12.19 - 11.97 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 6H), 2.72 (br s, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.31 (br d, J=7.9 Гц, 2H)
491		363.1	0.97	δ 8.21 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.97 (br d, J=2.8 Гц, 1H), 7.88 - 7.57 (m, 2H), 7.28 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (br d, J=9.1 Гц, 2H), 3.86 (td, J=8.4, 4.4 Гц, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (dq, J=12.6, 7.6 Гц, 1H)
492		375.1	0.95	δ 8.16 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.01 (br t, J=6.9 Гц, 2H); four CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
493		402.3	1.11	δ 11.95 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)

494		323.2	0.87	δ 8.18 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 2.74 (br s, 2H)
495		418.2	0.99	δ 12.12 - 12.00 (m, 1H), 8.49 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.73 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.04 (br t, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.69 (s, 3H)
496		325.3	0.55	δ 8.22 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.84 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.75 (dt, $J=46.8, 4.4$ Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H)
497		361.1	1.18	δ 13.24 (s, 1H), 12.95 (br s, 1H), 8.93 - 8.52 (m, 2H), 8.28 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H)
498		415.0	1.09	δ 13.15 (br s, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.27 (br t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.98 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H)
499		454.0	1.50	δ 13.25 (br d, $J=4.7$ Гц, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.66 (br t, $J=5.9$ Гц, 1H), 8.86 - 8.48 (m, 2H), 8.26 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 3.75 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.12 (br t, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.27 (s, 9H)

500		388.0	1.04	δ 8.85 (br t, $J=5.7$ Гц, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.02 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H)
501		392.3	1.05	δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.64 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.05 (br t, $J=6.4$ Гц, 2H); eight CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
502		336.2	0.97	δ 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.41 (br t, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 4H)
503		398.3	0.92	δ 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.63 (t, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.57 (br t, $J=12.2$ Гц, 2H), 4.27 (br t, $J=12.5$ Гц, 2H), 2.89 (t, $J=6.5$ Гц, 2H)
504		376.3	1.13	δ 13.37 - 13.01 (m, 1H), 9.73 - 9.58 (m, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.25 (br d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.17 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 2.77 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H)
505		405.3	0.92	δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.63 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, $J=4.7$ Гц, 2H), 3.03 (br t, $J=6.5$ Гц, 2H),

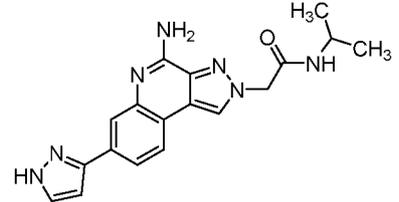
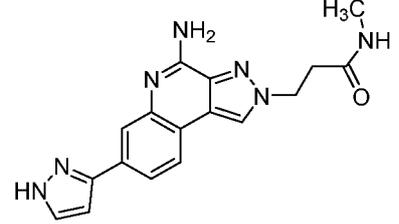
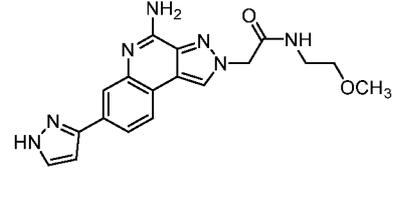
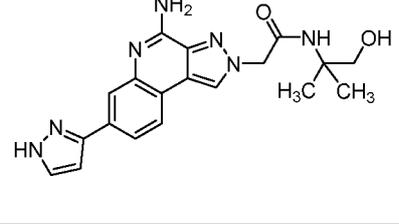
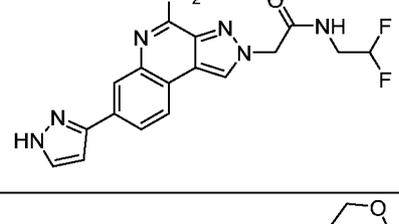
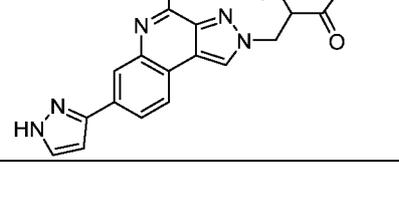
				2.20 - 2.16 (m, 4H), 2.09 (s, 3H)
506		350.0	1.07	δ 8.63 (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.04 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)
507		413.3	0.95	δ 8.61 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.89 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.68 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.93 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H)
508		376.1	1.18	δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.28 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.96 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.81 (quin, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
509		390.3	1.03	δ 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.39 (br s, 2H), 2.34 (br s, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.57 (br s, 4H)
510		364.2	1.08	δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.17 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.61 (br t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 2.72 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

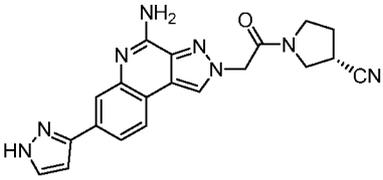
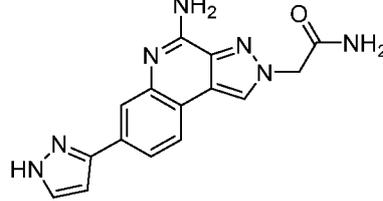
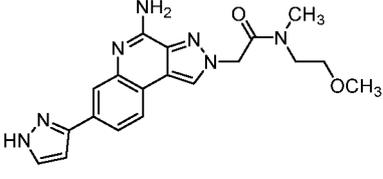
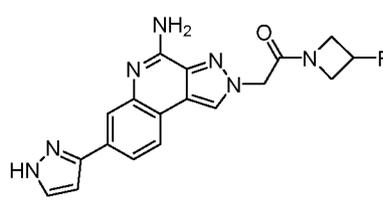
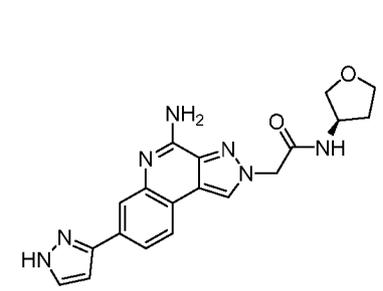
511		366.3	0.94	δ 13.29 - 13.05 (m, 1H), 9.74 - 9.52 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.03 - 8.79 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.03 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 7.91 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.68 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 3.34 (br t, J=6.0 Hz, 2H), 3.10 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J=6.4 Hz, 2H)
512		377.9	0.96	δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 6.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.60 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.20 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=9.7, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (br dd, J=9.1, 4.1 Hz, 1H), 2.77 (br t, J=6.4 Hz, 2H); one CH proton is not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
513		349.9	1.08	δ 8.70 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 3H), 6.96 (br s, 2H), 6.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 2.59 (d, J=4.7 Hz, 3H), 1.86 (s, 6H)
514		400.2	1.19	δ 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.97 (tt, J=56.2, 4.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 6H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
515		386.3	1.09	δ 8.46 (s, 1H), 8.41 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 2H), 6.75 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.95 (tt, J=55.8, 3.7 Hz, 1H), 4.64 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.6 Hz, 2H); two CH protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.

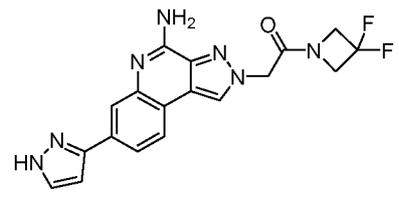
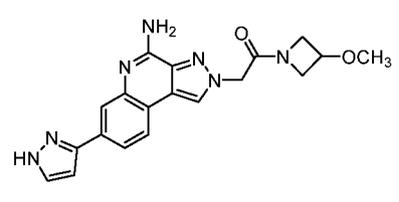
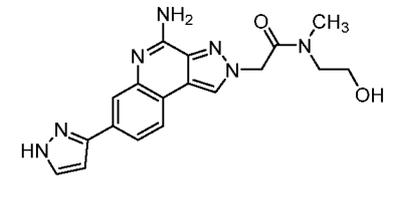
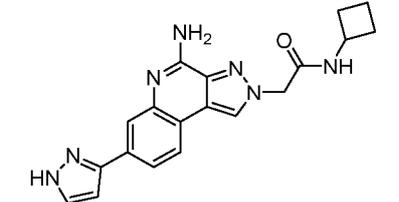
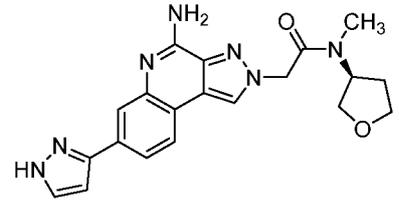
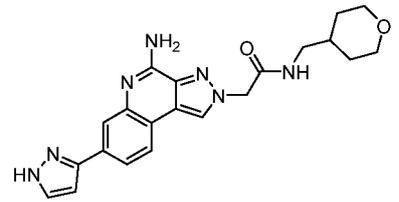
516		401.3	1.07	δ 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.1 Γ_{H} , 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.82 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (br t, J=6.4 Γ_{H} , 2H), 3.76 (br dd, J=10.3, 7.4 Γ_{H} , 1H), 3.68 - 3.53 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.29 - 2.00 (m, 2H)
517		349.9	1.01	δ 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Γ_{H} , 1H), 7.96 (br t, J=5.2 Γ_{H} , 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.14 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.62 (t, J=6.5 Γ_{H} , 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.5 Γ_{H} , 2H), 0.93 (t, J=7.2 Γ_{H} , 3H)
518		401.1	1.02	δ 13.32 (br s, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.79 - 8.57 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.3 Γ_{H} , 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.5 Γ_{H} , 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, J=2.2 Γ_{H} , 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (q, J=6.9 Γ_{H} , 2H), 3.05 (br t, J=7.3 Γ_{H} , 2H)
519		413.9	1.00	δ 13.31 - 13.12 (m, 1H), 12.88 (s, 1H), 8.75 - 8.48 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.5 Γ_{H} , 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.95 (br d, J=8.3 Γ_{H} , 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.70 (br t, J=6.1 Γ_{H} , 1H), 7.38 - 7.14 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J=1.9 Γ_{H} , 1H), 6.74 (br d, J=6.6 Γ_{H} , 1H), 3.69 (q, J=6.9 Γ_{H} , 2H), 3.08 (br t, J=7.0 Γ_{H} , 2H)
520		343.2	0.91	δ 11.98 (br s, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Γ_{H} , 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=8.0 Γ_{H} , 1H), 6.73 (d, J=1.9 Γ_{H} , 1H), 6.68 - 6.61 (m, 3H), 6.03 (tt, J=56.4, 4.1 Γ_{H} , 1H), 3.92 (s, 2H), 2.93 (td, J=16.0, 4.1 Γ_{H} , 2H)
521		379.9	1.02	δ 9.12 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.2 Γ_{H} , 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.91 (br d, J=8.5 Γ_{H} , 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.81 (br t, J=5.6 Γ_{H} , 1H), 6.81 (s, 1H), 3.15 (q, J=6.3 Γ_{H} , 2H), 1.91 (s, 6H); two CH protons are not visible, likely due to overlap

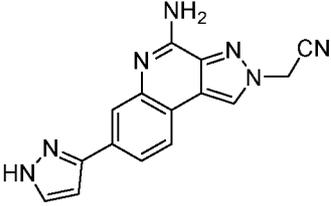
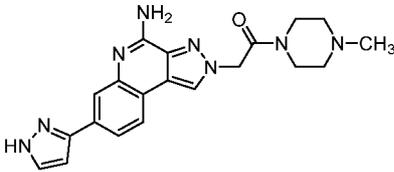
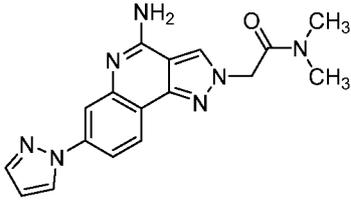
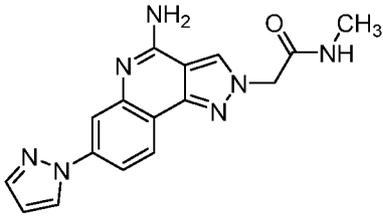
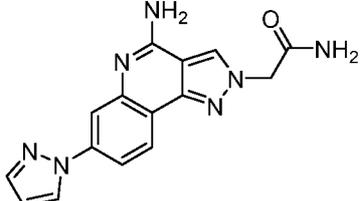
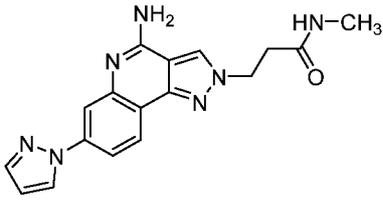
				with suppressed water peak.
522		408.1	1.19	δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)
523		412.0	1.23	δ 8.77 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 2H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 1.86 (s, 6H)
524		390.1	1.33	δ 8.66 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 2H)
525		427.1	1.05	δ 8.76 (s, 1H), 8.42 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.27 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.76 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.93 (s, 6H)
526		371.0	1.07	δ 9.01 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.98 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.17 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
527		348.1	1.08	δ 9.06 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.85 (br d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.21 - 1.10

				(m, 2H); two protons not visible, likely due to overlap with water/water suppression.
528		362.2	1.09	δ 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (br d, $J=3.7$ Гц, 1H), 7.64 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.59 (t, $J=6.7$ Гц, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 2H); four protons not visible, likely due to overlap with water/water suppression.
529		336.1	1.07	δ 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (br dd, $J=5.0, 3.4$ Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7.2$ Гц, 3H)
530		386.3	0.88	δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.19 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)
531		386.0	0.87	δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.19 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)
532		377.9	1.09	δ 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.15 (br d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.93 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.83 (br d, $J=0.6$ Гц, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.72 (br d, $J=4.6$ Гц, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 2H)
533		377.9	1.02	δ 8.71 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=9.0, 6.0$ Гц, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (br d, $J=4.9$ Гц,

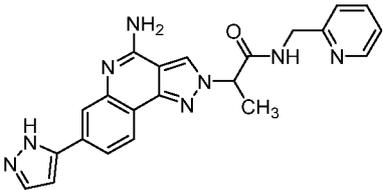
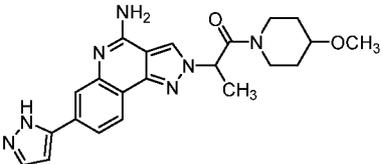
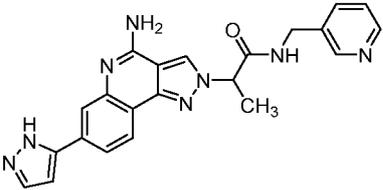
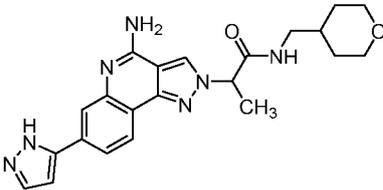
				1H); two protons not visible , likely due to overlap with water/water suppression.
534		350.2	1.12	δ 8.52 (s, 1H), 8.31 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (br d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)
535		336.1	0.99	δ 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.68 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.83 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)
536		366.3	1.08	δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.19 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (s, 2H); seven protons not visible , likely due to overlap with water/water suppression.
537		380.0	1.01	δ 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 1.24 (s, 6H); two protons not visible , likely due to overlap with water/water suppression.
538		372.0	1.04	δ 8.77 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.28 - 5.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H)
539		406.3	0.89	δ 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.41 (br dd, $J=13.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 1.12 (br d, $J=6.7$ Hz,

				3H); eight protons not visible , likely due to overlap with water/water suppression.
540		387.0	1.07	δ 8.93 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.13 (br d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.93 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.73 - 5.43 (m, 2H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 3H)
541		308.0	0.95	δ 8.93 (br d, $J=1.3$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J=8.1, 1.9$ Гц, 1H), 8.11 (br d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.93 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 5.24 (br s, 2H)
542		380.3	1.06	δ 8.91 (s, 1H), 8.18 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.64 (d, $J=13.7$ Гц, 2H), 3.62 (br dd, $J=15.7, 4.7$ Гц, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)
543		366.3	0.83	δ 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.60 - 5.37 (m, 1H), 5.33 - 5.19 (m, 2H), 4.72 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.21 (m, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 1H)
544		378.1	1.01	δ 8.71 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.29 (br d, $J=3.1$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.80 (br dd, $J=8.1, 3.5$ Гц, 1H)); two protons not visible , likely due to overlap with water/water suppression.

545		384.3	0.91	δ 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.78 (br t, $J=12.7$ Гц, 2H), 4.43 (br t, $J=12.5$ Гц, 2H)
546		378.3	0.86	δ 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.84 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.46 - 5.27 (m, 2H), 4.48 (br dd, $J=9.1$, 6.6 Гц, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.76 (br dd, $J=10.8$, 3.5 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H)
547		366.1	1.02	δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); two protons not visible, likely due to overlap with water/water suppression.
548		362.1	0.97	δ 8.69 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.22 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 2H)
549		392.1	1.08	δ 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.83 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.74 (br d, $J=5.2$ Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.52 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (br dd, $J=7.9$, 4.6 Гц, 1H), 2.03 - 1.75 (m, 2H)
550		406.1	1.09	δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br d, $J=0.6$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.84 (br dd, $J=11.3$, 3.1 Гц, 2H), 3.26 (br t, $J=11.0$ Гц, 2H), 3.04 (t,

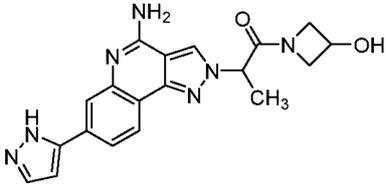
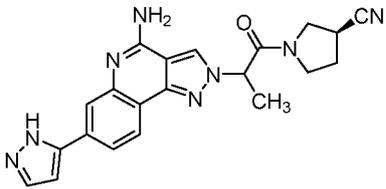
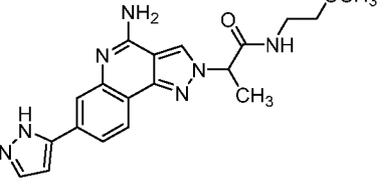
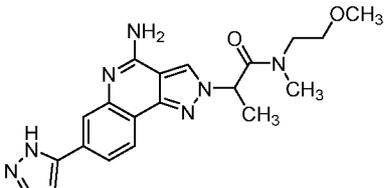
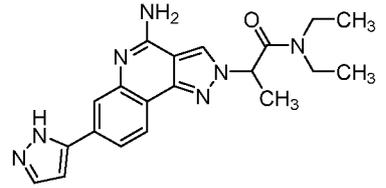
				$J=6.3$ Гц, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.58 (br d, $J=12.8$ Гц, 2H), 1.17 (qd, $J=12.3, 4.3$ Гц, 2H)
551		290.3	1.11	δ 9.11 - 9.02 (m, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.84 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.95 (s, 2H)
552		391.1	0.85	δ 8.44 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.32 (br s, 2H), 1.92 (s, 3H); four protons not visible, likely due to overlap with water/water suppression.
553		336.3	1.07	δ 8.56 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=8.5, 2.1$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 3H)
554		322.2	0.99	δ 8.95 (s, 1H), 8.62 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J=8.7, 1.9$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.67 (d, $J=4.6$ Гц, 3H)
555		308.2	0.94	δ 8.93 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=8.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 5.24 (s, 2H)
556		336.2	0.81	δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.96 (br d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.85 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.70 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.82 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 3H)

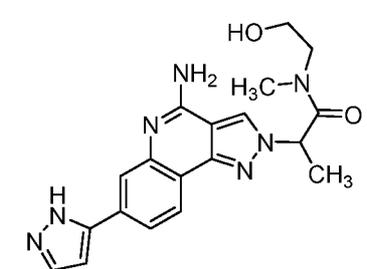
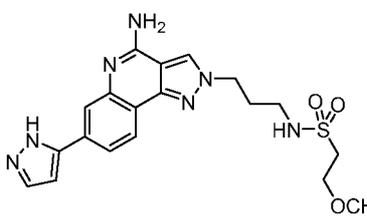
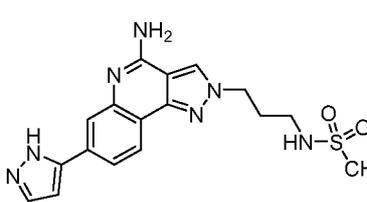
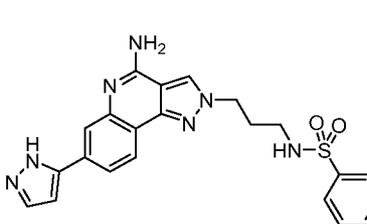
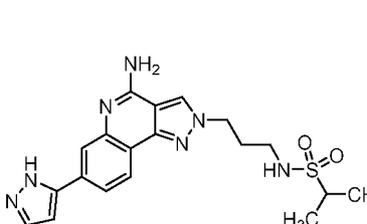
557		304.1	1.13	δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H); two protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
558		322.0	0.99	δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 4.67 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.82 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H)
559		332.2	1.19	δ 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.55 (br t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.03 (quin, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H)
560		336.1	1.03	δ 9.09 (s, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 6.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
561		350.1	1.11	δ 8.70 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 6.76 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.70 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
562		376.1	1.25	δ 9.08 (s, 1H), 8.82 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.35 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.75 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 2H)

563		413.3	1.01	δ 9.71 - 9.59 (m, 1H), 9.19 - 9.05 (m, 2H), 9.00 - 8.85 (m, 1H), 8.53 (br d, $J=4.7$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=8.2$, 1.1 Гц, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.82 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 4.45 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 1.83 (d, $J=7.0$ Гц, 3H)
564		420.1	1.21	δ 8.67 (br d, $J=4.2$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.98 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.69 (br dd, $J=6.4$, 3.9 Гц, 3H), 1.52 - 1.11 (m, 2H)
565		413.3	0.95	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.02 - 8.91 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 - 8.39 (m, 2H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.57 (m, 3H), 7.34 (dd, $J=7.7$, 4.9 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.42 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 4.36 (br d, $J=5.7$ Гц, 2H), 1.78 (br d, $J=7.0$ Гц, 3H)
566		419.9	1.12	δ 9.01 (br s, 1H), 8.50 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.06 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.42 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.82 (br d, $J=10.7$ Гц, 2H), 3.24 (br t, $J=11.3$ Гц, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 1.76 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.55 (br d, $J=13.1$ Гц, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H); one proton from sidechain is not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.

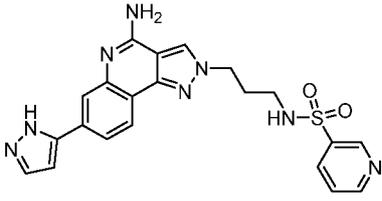
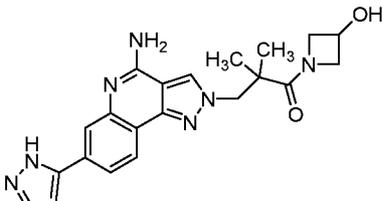
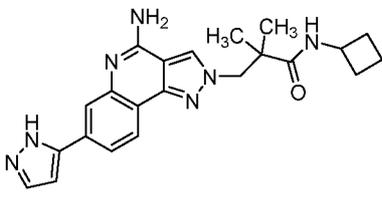
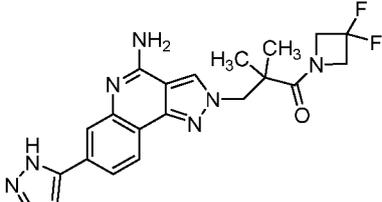
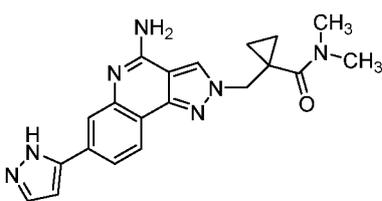
567		386.0	1.15	δ 9.10 (s, 1H), 8.92 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.20 - 5.91 (m, 1H), 5.52 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 1.79 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)
568		366.3	1.01	δ 8.67 (s, 1H), 8.42 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 1.73 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); two protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
569		364.1	1.19	δ 8.82 (br s, 1H), 8.40 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.84 (dq, $J=13.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.10 (dd, $J=12.2, 6.6$ Hz, 6H)
570		392.3	1.11	δ 9.10 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 3.78 - 3.44 (m, 5H), 1.75 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); three protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
571		412.1	1.31	δ 8.90 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.67 (br d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 6.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.43 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.34 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
572		380.1	1.03	δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.14 (qt, $J=13.7, 6.5$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H)

573		421.1	1.00	δ 8.75 (s, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 2.75 (br s, 4H), 1.75 (br d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.01 (br t, $J=7.0$ Гц, 6H); four protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
574		394.3	0.90	δ 9.08 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 2H), 6.81 (br d, $J=0.6$ Гц, 1H), 5.45 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 1.73 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.21 (s, 6H); two protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak.
575		440.1	1.05	δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 6.77 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.14 - 6.05 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 4H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 1.74 (d, $J=7.0$ Гц, 3H)
576		362.2	1.08	δ 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.46 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.69 (d, $J=7.0$ Гц, 3H)
577		397.9	1.17	δ 9.06 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.65 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.92 - 4.78 (m, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 1.76 (d, $J=7.0$ Гц, 3H)
578		392.1	1.06	δ 9.09 (s, 1H), 8.18 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.92 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 1.73 (t, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.39 (d,

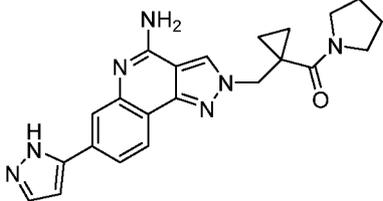
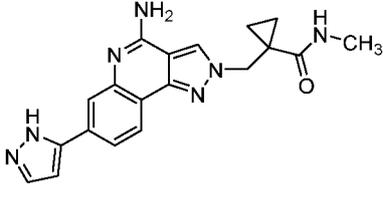
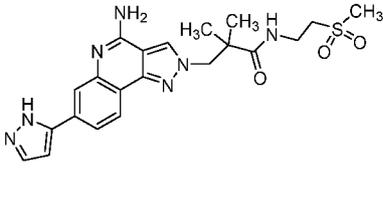
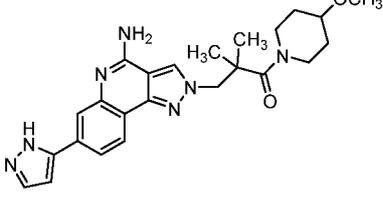
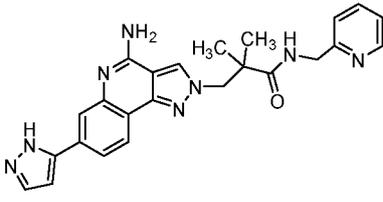
				$J=16.5 \text{ Гц, 3H}$
579		378.1	1.02	δ 9.10 (d, $J=1.8 \text{ Гц, 1H}$), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.6 \text{ Гц, 1H}$), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 1.72 (t, $J=6.9 \text{ Гц, 3H}$)
580		401.0	1.12	δ 9.08 (br s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.82 (br t, $J=6.5 \text{ Гц, 1H}$), 4.07 - 3.37 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 3H)
581		380.2	1.05	δ 8.78 (s, 1H), 8.52 (br t, $J=5.3 \text{ Гц, 1H}$), 8.09 (d, $J=8.2 \text{ Гц, 1H}$), 7.93 (br s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, $J=1.8 \text{ Гц, 1H}$), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 1.73 (d, $J=7.3 \text{ Гц, 3H}$)
582		394.3	1.17	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.69 (br d, $J=5.9 \text{ Гц, 1H}$), 8.06 (d, $J=8.2 \text{ Гц, 1H}$), 7.89 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=8.1 \text{ Гц, 1H}$), 6.76 (s, 1H), 6.02 - 5.87 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.70 (t, $J=6.6 \text{ Гц, 3H}$); five protons are not visible, likely due to overlap with suppressed water peak or low integration.
583		378.1	1.39	δ 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.9 \text{ Гц, 1H}$), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=7.9 \text{ Гц, 1H}$), 6.75 (d, $J=1.8 \text{ Гц, 1H}$), 5.84 (q, $J=6.7 \text{ Гц, 1H}$), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.70 (d, $J=6.7 \text{ Гц, 3H}$), 1.14 (t, $J=7.0 \text{ Гц, 3H}$), 1.03 (t, $J=7.0 \text{ Гц, 3H}$); two protons are not visible, likely due to

				overlap with suppressed water peak.
584		380.3	1.06	δ 9.20 - 9.06 (m, 1H), 8.27 - 8.06 (m, 2H), 8.00 - 7.80 (m, 2H), 6.89 - 6.74 (m, 1H), 6.12 - 5.95 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 1H), 3.84 - 3.38 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 3H); six protons not visible, likely due to overlap with water/water suppression.
585		430.3	1.12	δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.46 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.28 (br t, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98 (br d, $J=1.8$ Гц, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H)
586		386.3	1.03	δ 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.48 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.00 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.13 (quin, $J=6.9$ Гц, 2H)
587		448.2	1.10	δ 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.61 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.42 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.80 (br t, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.05 (quin, $J=6.9$ Гц, 2H)
588		414.2	1.12	δ 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.47 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.01 (q, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.12 (quin, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.22 (d, $J=6.7$ Гц, 6H)

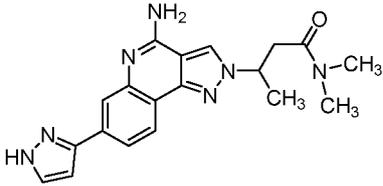
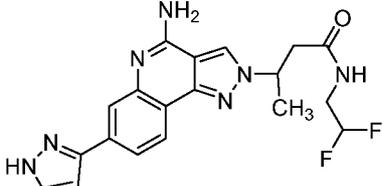
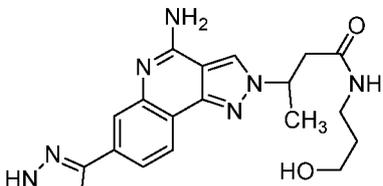
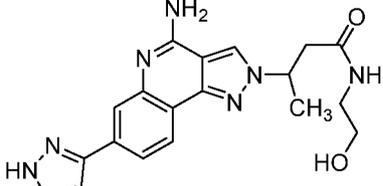
589		412.2	1.17	δ 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.49 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.04 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.15 (quin, $J=6.6$ Гц, 2H), 1.89 (s, ~2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.90 - 0.81 (m, 2H) (one methine obscured by solvent)
590		398.3	1.13	δ 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.51 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.55 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H) (intensity reduced by water suppression), 0.96 - 0.85 (m, 4H)
591		420.3	1.21	δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.59 - 3.37 (m, 3H) (intensity reduced by water suppression), 1.29 (s, 6H)
592		378.3	1.24	δ 8.63 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.69 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.30 (s, 6H) (some resonances obscured by water suppression routine)
593		443.3	1.11	δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.49 (br t, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.53 (br s, 1H) (intensity reduced by water suppression), 2.92 (br s, 4H) (some resonances obscured by water suppression routine)
594		394.3	1.06	δ 8.77 - 8.50 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (br t, $J=5.3$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 1H) (intensity reduced by water suppression), 3.16 (q, $J=6.3$ Гц, 1H) (intensity reduced by water suppression), 1.18 (s, 6H)

595		449.0	1.13	δ 8.94 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.80 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 8.10 (br s, 1H), 8.06 (br t, $J=5.0$ Гц, 1H), 7.92 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.1, 4.7$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.51 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.89 (q, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.09 (quin, $J=6.6$ Гц, 2H)
596		414.3	1.2	δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.20 - 5.88 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.63 - 3.34 (m, 1H) (intensity reduced by water suppression), 1.18 (s, 6H)
597		406.1	1.09	δ 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 1.16 (s, 6H) (some resonances obscured by water suppression routine)
598		404.1	1.27	δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)
599		426.3	1.28	δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 1.22 (s, 6H) (некоторые резонансы скрыты подавлением воды)
600		376.1	1.11	δ 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.00 - 2.75 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H) (некоторые резонансы скрыты подавлением воды)

601		441.1	1.03	δ 9.79 - 9.53 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.36 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.58 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.31 (br d, $J=5.9$ Гц, 2H), 1.25 (s, 6H)
602		448.1	1.2	δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=6.6$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.67 (br dd, $J=11.1, 2.4$ Гц, 2H), 3.10 (br t, $J=11.0$ Гц, 2H), 2.93 (br t, $J=6.4$ Гц, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.31 (br d, $J=13.0$ Гц, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 - 0.95 (m, 2H)
603		392.1	1.37	δ 8.50 (br s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.68 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.03 (d, $J=6.7$ Гц, 6H)
604		350.1	1.1	δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)
605		439.1	1.01	δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.41 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=7.0, 5.2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H)
606		411.9	1.15	δ 9.02 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.06 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.91 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.81 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.13 - 5.81 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.22

				- 1.14 (m, 2H) (some некоторые резонансы скрыты подавлением воды)
607		402.3	1.02	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 4H), 1.05 - 0.95 (m, 4H) (некоторые резонансы скрыты подавлением воды)
608		362.1	1.08	δ 8.75 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.65 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.57 (d, $J=4.3$ Гц, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2H)
609		456.0	1.07	δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.92 (br t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.26 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.15 (s, 6H) (некоторые резонансы скрыты подавлением воды)
610		448.2	1.46	δ 8.58 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.28 (s, 6H) (некоторые резонансы скрыты подавлением воды)
611		441.1	1.03	δ 8.49 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (br t, $J=5.7$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.40 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 1.27 (s, 6H)

612		350.1	0.52	(400 МГц, MeOH-d4) δ 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.8$ Гц, 3H)
613		392.3	1.03	δ 8.42 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.29-4.43 (m, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.78-3.90 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 3H)
614		378.1	1.17	δ 8.55 (br. s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 8.79 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.68-7.83 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.48 (ABx, $J_{AB}=13.3$ Гц, $J_{AX}=9.0$ Гц, $J_{BX}=5.8$ Гц, $\Delta\nu=91$ Гц, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.88(d, $J=6.4$ Гц, 3H)
615		378.1	1.19	δ 8.84 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 7.63 (br. d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.73 (ABx, $J_{AB}=15.4$ Гц, $J_{AX}=7.8$ Гц, $J_{BX}=6.2$ Гц, $\Delta\nu=64$ Гц, 2H), 1.60 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.88(d, $J=6.7$ Гц, 3H).
616		406.0	1.15	δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 3.05 (ABx, $J_{AB}=16.2$ Гц, $J_{AX}=8.1$ Гц, $J_{BX}=5.3$ Гц, $\Delta\nu=161$ Гц, 2H), 1.62 (d, $J=6.7$ Гц, 3H); звенья морфолин метилена не наблюдаются

617		364.2	0.57	(400 МГц, MeOH-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=8.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.20-5.29 (m, 1H), 3.22 (ABx, $J_{AB}=16.6$ Гц, $J_{AX}=9.0$ Гц, $J_{BX}=4.3$ Гц, $\Delta\nu=174$ Гц, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.75 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)
618		399.8	1.14	δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.10 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.67 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.92 (tt, $J=56, 3.7$ Гц, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 2.89 (ABx, $J_{AB}=15.0$ Гц, $J_{AX}=7.6$ Гц, $J_{BX}=6.4$ Гц, $\Delta\nu=71$ Гц, 2H), 1.62 (d, $J=6.7$ Гц, 3H); одно метиленовое звено не наблюдается
619		394.1	1.06	δ 8.94 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 7.99 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.86 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 3.26 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.81 (ABx, $J_{AB}=15.0$ Гц, $J_{AX}=8.3$ Гц, $J_{BX}=5.8$ Гц, $\Delta\nu=52$ Гц, 2H), 1.62 (d, $J=6.7$ Гц, 3H); одно метиленовое звено не наблюдается.
620		380.1	1.04	δ 8.93 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.02 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.94 (br. d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 6.83 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.83 (ABx, $J_{AB}=15.2$ Гц, $J_{AX}=7.9$ Гц, $J_{BX}=5.7$ Гц, $\Delta\nu=56$ Гц, 2H), 1.61 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)

621		350.0	1.09	δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.91 (q, $J=4.4$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=0.4$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 2.80 (ABx, $J_{AB}=14.9$ Гц, $J_{AX}=7.8$ Гц, $J_{BX}=6.2$ Гц, $\Delta\nu=77$ Гц, 2H), 1.58 (d, $J=6.7$ Гц, 3H); одна метильная группа не наблюдается
622		390.1	1.19	δ 8.92 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 6.82 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 5.09-5.17 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 2.78 (ABx, $J_{AB}=15.3$ Гц, $J_{AX}=7.9$ Гц, $J_{BX}=5.8$ Гц, $\Delta\nu=50$ Гц, 2H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.52-1.59 (m, 2H)
623		434.1	1.25	δ 8.99 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 3.61-3.81 (m, 2H), 2.90-3.09 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.22-1.31 (m, 1H); одно метокси, и одно метиновое звено ненаблюдается
624		434.1	1.26	δ 8.56 (s, 1H), 8.42 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J=8.2, 2.1$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.92 (tt, $J=56, 3.7$ Гц, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H), 2.87-3.77 (m, интеграция неясная из-за подавления сигнала воды), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.62 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.13-1.45 (m, 3H)

Измерение продукции IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1

Клетки THP-1 получали из Американской коллекции типовых культур и субкультивировали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированный нагреванием FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл), и поддерживали в log фазе до начала эксперимента. Перед экспериментом THP-1 обрабатывали PMA (форбол-12-миристан-13-ацетат) (10 мкг/мл) в течение 24 часов. В день эксперимента среду удаляли и прикрепляющиеся клетки обрабатывали трипсином в течение 2 минут, затем клетки собирали, промывали PBS (фосфатно-солевым буферным раствором), замедляли вращение, ресуспендировали в 2% инактивированном нагреванием FBS с RPMI при концентрации 1×10^6 клеток/мл и 100 мкл высевали на 96-луночный планшет. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и добавляли в культуральную среду для достижения желаемой концентрации (например, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 или 0,1 мкМ). Клетки инкубировали с соединениями в течение 4 часов. Бесклеточный супернатант собирали, и продукцию IL-1 β оценивали с помощью ELISA. Параллельно в каждом эксперименте использовали контрольные образцы, обработанные только носителем. Конечная концентрация DMSO составляла 1%. Соединения показали дозозависимое увеличение продукции IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Измерение продукции IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1 (альтернативная методика)

Клетки THP-1 получали из Американской коллекции типовых культур и субкультивировали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, пенициллин (100 единиц/мл), стрептомицин (100 мкг/мл), HEPES (10 мМ) и пируват натрия (1 мМ), и поддерживали в log-фазе до начала эксперимента. Перед экспериментом клетки THP-1 обрабатывали PMA (форбол-12-миристан-13-ацетат) (20 мкг/мл) в течение ночи. В день эксперимента среду удаляли и прикрепленные клетки обрабатывали трипсином в течение 2 минут, затем клетки собирали, промывали PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), осаждали центрифугированием и ресуспендировали в 2% инактивированной нагреванием FBS с RPMI при концентрации 50000 клеток/лунку в 384-луночном планшете. Бесклеточный супернатант собирали, и продукцию IL-1 β оценивали с помощью ELISA. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и добавляли в культуральную среду до

достижения желаемой концентрации (например, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 или 0,1 мкМ). Клетки инкубировали с соединениями в течение 2 часов. Параллельно в каждом эксперименте использовали контрольные образцы, обработанные только носителем. Конечная концентрация DMSO составляла 1%. Соединения показали дозозависимое увеличение продукции IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Измерение продукции IL-1 β - протокол hTRF (вторая альтернативная методика)

Последовательные разведения соединений в DMSO добавляли в 384-луночные планшеты с низким объемом по 100 нл/лунку с использованием акустического диспенсера ECHO 550 (Labcyte) до достижения конечной начальной концентрации 10 мкМ в анализе.

Клетки THP-1 в среде RPMI (Gibco, 11875) с 10% FBS при плотности 1×10^6 клеток/мл в колбе T175 обрабатывали форбол-12-мириостат-13-ацетатом (PMA) (Sigma, P1585) при конечной концентрации 50 нг/мл в течение ночи при 37°C и 5% CO₂ для дифференцировки. Клетки собирали на следующий день после промывания лунки dPBS с использованием 0,5% трипсина. Раствор клеток готовили из 1×10^6 клеток/мл для 50000 клеток в 50 мкл/лунку в среде RPMI с 2% FBS. Клетки высевали с помощью многоканальной пипетки на разведения соединения в 384-луночных планшетах Greiner с черным прозрачным дном, обработанным тканевой культурой (781090). Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂ в течение 2 часов.

После инкубации в течение 2 часов планшеты с клетками вращали в центрифуге в течение 5 минут при 1200 об/мин. Используя Felix (CyBio), 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные, малого объема, белые прокси-планшеты. (Perkin Elmer, 6008230). Набор Human IL1beta hTRF kit использовали для анализа супернатанта (CISBIO, 62NIL1BPEG). Для построения стандартной кривой IL1Beta к набору прилагались инструкции, а затем антитела из набора разбавляли в соотношении 1:40, а не 1:20, как указано в инструкциях к набору. После объединения антитела добавляли в планшеты, 5 мкл/лунку. Планшеты герметично закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм с использованием hTRF-лазера. Соединения показали дозозависимое увеличение продукции IL-1 β .

Измерение продукции IL-1 β - анализ цельной крови человека

Серийные разведения соединений в DMSO добавляли в 384-луночные планшеты с низким объемом по 100 мкл/лунку, используя акустический диспенсер

ЕНО 550 (Labcyte), до достижения конечной начальной концентрации 10 мкМ в анализе.

Цельную венозную кровь человека, полученную от здоровых доноров, предварительно обрабатывали LPS (Invivogen, номер по каталогу tlr-eblps) при концентрации 1 нг/мл в течение четырех часов при 37°C в инкубаторе с 95% увлажненного воздуха и 5% CO₂. Праймированную кровь добавляли в планшет с соединением и инкубировали в течение дополнительных 4 часов при 37°C. IL-1beta в супернатантах измеряли с использованием набора AlphLISA (номер по каталогу AL220) в соответствии с инструкциями производителя. Соединения показали дозозависимое увеличение продукции IL-1β. EC50 определяли с использованием праймированной, но необработанной крови в качестве исходного уровня.

Измерение продукции IL-1β - протокол hTRF мыши

Иммортализованные мышинные макрофаги, полученные от мышей C57BL/6, получали от Ericke Latz, University of Bonn/University of Massachusetts Worcester, MA. Клетки собирали с использованием 0,05% трипсина и промывали PBS. Клетки высевали при плотности 30000 клеток на лунку в 25 мкл среды DMEM (Gibco, 11965), дополненной 2% FBS, и инкубировали в течение 10 минут при 37°C и 5% CO₂. LPS-EB (Invivogen, tlr-eblps) добавляли до конечной концентрации 200 нг/мл при 5 мкл/лунку, и клетки инкубировали в течение 2 часов при 37°C и 5% CO₂.

Серийные разведения соединений в DMSO добавляли к клеткам в 384-луночных планшетах с малым объемом по 60 мкл/лунку с использованием акустического диспенсера ЕНО 550 (Labcyte) до достижения конечной начальной концентрации 50 мкМ в анализе и инкубировали с соединениями в течение дополнительных 2 часов при 37°C при 5% CO₂.

После инкубации в течение 2 часов планшеты с клетками вращали в центрифуге в течение 5 минут при 1200 об/мин. Используя Felix (CyBio), 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные, малого объема, белые прокси-планшеты. (Perkin Elmer, 6008230). Набор Human IL1beta hTRF kit использовали для анализа супернатанта (CISBIO, 62MIL1BPEH). Для построения стандартной кривой IL1Beta следовали инструкциям, которые прилагались к набору (антитела из набора разбавляли в соотношении 1:40, а не 1:20, как указано в инструкциях к набору). После объединения антитела добавляли в планшеты при 5 мкл/лунку. Планшеты герметично закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм с использованием hTRF-лазера. Затем данные

преобразовывали в пг/мл $\text{IL1}\beta$. Соединения показали дозозависимое увеличение продукции $\text{IL-1}\beta$.

Анализы связывающих репортеров TLR7 и TLR8 человека *in vitro*

Логарифмически растущие клетки человека HEK-Blue, коэкспрессирующие ген TLR7 или TLR8 и NF- κ B/AP1-индуцируемый репортерный ген SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза; Invivogen, San Diego, CA) добавляли в индивидуальные лунки 384-луночного планшета (15000 клеток на 20 мкл на лунку) и поддерживали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂. Тестируемые соединения или DMSO распределяли по отдельным лункам на следующий день с использованием акустической технологии обработки жидкости (100 нл на лунку), а затем клетки инкубировали в течение 18 ч при 37°C, 5% CO₂. Продукцию клеточного SEAP измеряли с помощью планшетного ридера Envision через тридцать минут после добавления свежеприготовленного реагента Quanti-Blue (приготовленного в соответствии с инструкциями производителя; Invivogen, San Diego, CA) в клеточные реакции HEK-Blue TLR Nf- κ B-SEAP. Все значения EC₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация) определяли с использованием собственного программного обеспечения для анализа данных. Нормализованное значение EC₅₀ = абсолютное значение, определяемое установкой 100% Ymax с использованием значений эталонного стандарта RLU (относительные световые единицы) для клеток, обработанных 50 мкМ эталонного стандарта.

Таблица 1 включает биологические данные соединений, которые были проанализированы с использованием одной или нескольких из вышеуказанных методик. Ключ к диапазонам активности: A = ≤ 1 мкМ; B = >1 мкМ, ≤ 20 мкМ; C = >20 мкМ, ≤ 100 мкМ; D = >100 мкМ.

Таблица 1

Пр. №	NLRP3 hIL1B EC ₅₀ (мкМ)	TLR7 Агонист EC ₅₀ (мкМ)	TLR8 Агонист EC ₅₀ (мкМ)
1	0.45	D	D
2	0.43	C	C
3	0.56	D	D
4	16.8	D	D
5	0.35	D	D
6	0.56	D	D

7	0.42	D	D
8	0.89	D	D
9	0.57	D	D
10	1.00	C	B
11	2.09	C	D
12	1.52	C	C
13	1.78	C	D
14	1.68	C	C
15	1.81	C	D
16	11.3	C	D
17	2.20	C	D
18	1.13	C	D
19	3.88	C	C
20	1.08	C	D
21	2.08	C	D
22	0.63	C	D
23	1.39	D	D
24	2.90	D	D
25	0.26	D	D
26	0.98	D	D
27	0.43	D	D
28	1.31	D	D
29	6.01	D	D
30	0.77	D	D
31	0.15	C	B
32	14.7	B	D
33	11.8	D	D
34	8.85	C	D
35	20.7	C	D
36	1.38	C	D
37	0.95	D	D

38	4.93	D	D
39	0.25	D	C
40	0.78	D	D
41	0.80	D	D
42	0.67	D	D
43	0.46	D	D
44	0.63	D	D
45	1.41	D	D
46	4.19	D	D
47	23.3	D	D
48	5.20	D	D
49	0.61	D	C
50	1.43	D	D
51	18.8	D	D
52	0.62	D	D
53	0.45	D	D
54	0.19	C	D
55	0.39	C	C
56	0.31	C	B
57	2.21	D	D
58	0.30	D	B
59	0.47	D	D
60	0.27	D	D
61	0.12	C	D
62	0.28	C	D
63	1.61	D	D
64	0.48	D	D
65	0.35	D	C
66	0.80	D	D
67	0.38	D	D
68	0.37	D	C

69	0.70	D	D
70	1.83	D	D
71	0.81	C	C
72	0.14	C	C
73	2.96	D	D
74	0.25	D	C
75	0.64	D	D
76	0.33	D	D
77	1.68	D	D
78	4.71	D	D
79	1.59	D	D
80	2.07	D	C
81	0.68	D	C
82	0.73	D	C
83	0.36	D	D
84	1.79	D	D
85	0.40	C	C
86	2.77	D	D
87	1.03	D	D
88	0.13	C	C
89	0.12	D	B
90	0.08	C	C
91	1.17	D	C
92	1.07	D	D
93	0.63	D	D
94	0.21	D	C
95	0.09	D	D
96	0.31	D	C
97	0.23	D	D
98	1.59	D	D
99	0.46	C	D

100	1.67	D	D
101	2.39	D	D
102	0.41	C	C
103	0.65	D	D
104	0.13	C	B
105	0.98	C	D
106	1.91	C	C
107	2.63	D	D
108	0.91	C	C
109	1.78	C	C
110	13.1	C	B
111	2.09	C	D
112	2.50	D	D
113	3.83	C	D
114	4.84	D	D
115	7.76	D	D
116	7.43	D	D
117	0.57	D	C
118	0.86	D	D
119	9.02	D	D
120	1.87	D	C
121	0.85	D	D
122	5.99	D	D
123	9.02	D	D
124	9.76	D	D
125	8.34	D	D
126	5.34	D	D
127	1.05	D	D
128	0.36	D	D
129	0.70	D	D
130	0.64	D	D

131	0.61	D	D
132	0.34	D	C
133	0.30	D	D
134	0.37	C	D
135	0.98	D	D
136	0.16	C	D
137	1.67	D	D
138	3.92	D	D
139	7.80	D	D
140	1.65	D	D
141	6.28	D	A
142	1.50	D	C
143	0.40	D	D
144	0.66	D	D
145	2.74	D	D
146	7.94		
147	6.09	D	D
148	2.03		
149	0.38	D	D
150	0.07	D	D
151	0.06	D	D
152	3.79		
153	0.70	D	D
154	1.00	D	D
155	0.01	D	D
156	0.31	D	D
157	5.17	D	D
158	0.97	D	C
159	0.68	D	D
160	0.70	D	D
161	5.82	D	D

162	1.22	D	D
163	0.06	D	D
164	0.25	D	D
165	0.14	D	C
166	0.31	D	D
167	0.15	D	D
168	0.20	D	C
169	0.39	D	C
170	1.98	D	D
171	0.60	D	D
172	0.21	D	D
173	0.21	D	B
174	0.23	B	C
175	0.29	D	D
176	0.05	C	C
177	2.23	D	D
178	1.44	D	D
179	25.83	D	D
180	36.67	D	D
181	6.53	D	D
182	1.27	D	D
183	0.11	D	C
184	0.10	D	
185	0.21	B	D
186	0.21	B	D
187	0.22	D	D
188	0.21	D	D
189	0.59	D	D
190	0.22	D	D
191	7.19	D	D
192	0.09	D	D

193	0.24	C	C
194	0.22	D	D
195	2.15	D	C
196	0.18	D	D
197	0.25	D	D
198	0.11	D	D
199	4.44	D	D
200	0.57	D	D
201	0.48	D	D
202	0.66	D	D
203	3.49	D	D
204	2.60	D	D
205	2.04	D	D
206	0.26	D	D
207	0.14	D	D
208	0.49	D	D
209	0.19	D	D
210	0.33	D	D
211	0.63	D	D
212	4.37	D	D
213	3.21	D	D
214	4.55	D	D
215	0.40	D	D
216	3.04	D	D
217	1.17	D	D
218	0.20	D	D
219	0.30	D	D
220	0.12	D	D
221	0.21	D	D
222	0.27	D	D
223	0.45	D	D

224	0.14	D	D
225	0.20	D	D
226	0.44	D	D
227	1.81	D	D
228	0.30	D	D
229	0.08	D	D
230	0.87	D	D
231	1.21	D	D
232	1.87	D	D
233	1.44	D	D
234	0.56	D	D
235	12.51	D	D
236	0.79	D	D
237	0.09	D	D
238	0.72	D	D
239	0.21	D	D
240	0.62	D	D
241	0.46	D	D
242	0.68	D	D
243	1.39	D	D
244	1.80	D	D
245	0.94	D	D
246	0.58	D	D
247	0.44	D	D
248	0.65	D	D
249	0.64	D	D
250	1.95	D	D
251	0.62	D	D
252	1.13	D	D
253	0.30	D	D
254	20.29	D	D

255	10.92	D	D
256	0.53	D	D
257	0.86	D	D
258	1.78	D	D
259	2.29	D	D
260	5.76	D	D
261	1.29	D	D
262	0.75	D	D
263	1.66	D	D
264	0.99	D	D
265	2.47	D	D
266	2.62	D	D
267	1.07	D	D
268	4.50	D	D
269	4.38	D	D
270	5.18	D	D
271	1.07	D	D
272	5.13	D	D
273	5.16	D	D
274	0.60	D	D
275	1.73	D	D
276	31.66	D	D
277	2.33	D	D
278	0.75	D	D
279	1.13	D	D
280	1.72	D	D
281	0.24	D	D
282	0.10	D	D
283	0.12	D	D
284	0.25	D	D
285	0.63	D	D

286	0.41	D	D
287	0.26	D	D
288	0.45	D	D
289	0.28	B	D
290	0.87	D	D
291	4.65	D	D
292	0.89	D	D
293	0.60	D	D
294	0.43	D	D
295	0.42	D	D
296	1.70	D	D
297	2.83	D	D
298	4.32	D	D
299	2.92	D	D
300	7.36	D	D
301	1.40	D	D
302	3.49	D	D
303	0.21	D	D
304	0.66	D	D
305	0.29	D	D
306	1.26	D	D
307	0.43	D	D
308	0.41	D	D
309	0.75	D	D
310	0.75	D	D
311	0.71	D	D
312	0.22	D	D
313	0.26	D	D
314	0.49	D	D
315	0.89	D	D
316	0.89	D	D

317	2.42	D	D
318	3.09	D	D
319	1.13	D	D
320	6.57	D	D
321	0.19	D	D
322	0.83	D	D
323	0.78	D	D
324	1.57	D	D
325	1.49	D	D
326	0.22	D	D
327	0.70	D	D
328	1.35	D	D
329	0.31	D	D
330	0.17	D	D
331	0.08	D	D
332	0.21	D	D
333	0.24	D	D
334	0.11	D	D
335	0.39	D	D
336	0.47	D	D
337	0.22	D	D
338	0.39	D	D
339	0.21	D	D
340	0.62	D	D
341	0.43	D	D
342	0.34	D	D
343	0.61	D	D
344	1.02	D	D
345	2.03	D	D
346	0.65	D	D
347	0.30	D	D

348	0.62	D	D
349	0.35	D	D
350	0.35	D	D
351	0.64	D	D
352	0.08	D	D
353	0.61	D	D
354	0.30	D	D
355	2.57	D	D
356	0.83	D	D
357	0.19	D	D
358	0.18	D	D
359	1.45	D	D
360	0.11	D	D
361	0.19	D	D
362	0.07	D	D
363	1.84	D	D
364	1.47	D	D
365	1.88	D	D
366	0.42	D	D
367	0.23	D	D
368	0.52	D	D
369	0.19	D	D
370	0.38	D	D
371	1.94	D	D
372	0.88	D	D
373	1.25	D	D
374	0.65	D	D
375	4.12	D	D
376	0.40	D	D
377	0.45	D	D
378	0.64	D	D

379	0.32	D	D
380	0.77	D	D
381	0.74	D	D
382	5.39	D	D
383	1.38	D	D
384	0.88	D	D
385	2.51	D	D
386	0.21	D	D
387	2.30	D	D
388	0.31	D	D
389	0.91	D	D
390	0.35	D	D
391	0.20	D	D
392	0.08	D	D
393	1.73	D	D
394	0.46	D	D
395	0.07	D	D
396	0.65	D	D
397	0.34	B	D
398	1.55	D	D
399	0.23	D	D
400	1.22	D	D
401	2.66	D	D
402	0.31	D	D
403	3.78	D	D
404	0.74	D	D
405	0.69	D	D
406	0.45	D	D
407	0.50	D	D
408	1.94	D	D
409	1.47	D	D

410	0.33	D	D
411	0.64	D	D
412	1.87	D	D
413	1.92	D	D
414	2.80	D	D
415	1.89	D	D
416	0.15	D	D
417	0.16	D	D
418	3.65	D	D
419	0.35	D	D
420	0.51	D	D
421	0.46	D	D
422	0.14	D	D
423	0.62	D	D
424	3.21	D	D
425	5.73	D	D
426	1.89	D	D
427	2.01	D	D
428	1.81	D	D
429	12.96	D	D
430	1.90	D	D
431	1.23	D	D
432	3.19	D	D
433	4.58	D	D
434	4.35	D	D
435	3.61	D	D
436	2.75	D	D
437	0.56	D	D
438	0.99	D	D
439	0.32	D	D
440	0.13	D	D

441	1.33	D	D
442	0.19	D	D
443	0.23	D	D
444	0.26	D	D
445	0.66	D	D
446	0.20	D	D
447	0.38	D	D
448	1.78	D	D
449	0.70	D	D
450	0.53	D	D
451	1.26	D	D
452	0.40	D	D
453	0.31	D	D
454	0.37	D	D
455	0.22	D	D
456	0.23	D	D
457	0.16	D	D
458	0.16	D	D
459	0.27	D	D
460	0.20	D	D
461	0.25	D	D
462	0.22	D	D
463	0.13	D	D
464	0.24	D	D
465	1.90	D	D
466	0.61	D	D
467	0.94	D	D
468	1.62	D	D
469	0.84	D	D
470	15.35	D	D
471	0.75	D	D

472	0.23	D	D
473	0.49	D	D
474	0.45	D	D
475	1.21	D	D
476	0.51	D	D
477	0.27	D	D
478	0.35	D	D
479	0.08	D	D
480	0.26	D	D
481	0.38	D	D
482	2.21	D	D
483	1.10	D	D
484	1.41	D	D
485	0.08	D	D
486	0.13	D	D
487	0.37	D	D
488	1.15	D	D
489	0.77	D	D
490	0.84	D	D
491	1.17	D	D
492	0.76	D	D
493	0.18	D	D
494	1.89	D	D
495	0.45	D	D
496	0.05	D	D
497	0.05	D	D
498	2.39	D	D
499	1.34	D	D
500	0.37	D	D
501	0.73	D	D
502	1.68	D	D

503	2.58	D	D
504	2.34	D	D
505	29.6	D	D
506	1.40	D	D
507	17.5	D	D
508	7.37	D	D
509	6.95	D	D
510	2.47	D	D
511	4.62	D	D
512	5.82	D	D
513	1.28	D	D
514	1.81	D	D
515	4.09	D	D
516	9.67	D	D
517	1.72	D	D
518	0.53	D	D
519	2.07	D	D
520	0.09	D	D
521	5.67	D	D
522	12.2	D	D
523	7.30	D	D
524	2.03	D	D
525	20.2	D	D
526	0.70	D	D
527	0.40	D	D
528	0.51	D	D
529	0.87	D	D
530	0.68	D	D
531	1.68	D	D
532	0.34	D	D
533	2.28	D	D

534	0.71	D	D
535	0.96	D	D
536	3.58	D	D
537	2.75	D	D
538	0.60	D	D
539	18.5	D	D
540	3.13	D	D
541	0.65	D	D
542	1.58	D	D
543	2.03	D	D
544	4.36	D	D
545	1.79	D	D
546	3.27	D	D
547	5.30	D	D
548	0.78	D	D
549	3.95	D	D
550	5.01	D	D
551	2.24	D	D
552	9.89	D	D
553	2.11	D	D
554	0.46	D	D
555	0.33	D	D
556	1.82	D	D
557	0.42	D	D
558	0.63	D	D
559	0.60	D	D
560	0.36	D	D
561	0.95	D	D
562	0.70	D	D
563	9.21	D	D
564	15.5	D	D

565	4.18	D	D
566	27.6	D	D
567	0.97	D	D
568	2.10	D	D
569	0.94	D	D
570	5.13	D	D
571	2.02	D	D
572	4.41	D	D
573	6.59	D	D
574	14.0	D	D
575	19.7	D	D
576	1.61	D	D
577	2.32	D	D
578	18.6	D	D
579	4.47	D	D
580	20.1	D	D
581	3.17	D	D
582	3.30	D	D
583	1.82	D	D
584	5.03	D	D
585	3.88	D	D
586	2.18	D	D
587	2.39	D	D
588	10.9	D	D
589	2.62	D	D
590	1.20	D	D
591	17.0	D	D
592	0.68	D	D
593	28.1	D	D
594	7.94	D	D
595	12.9	D	D

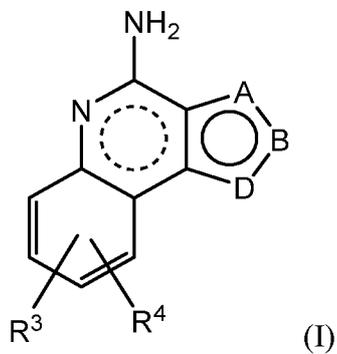
596	10.1	D	D
597	8.70	D	D
598	1.98	D	D
599	2.18	D	D
600	3.99	D	D
601	32.4	D	D
602	21.2	D	D
603	3.05	D	D
604	0.85	D	D
605	22.4	D	D
606	2.46	D	D
607	13.4	D	D
608	0.70	D	D
609	18.1	D	D
610	4.41	D	D
611	9.94	D	D
612	0.43	D	D
613	23.4	D	D
614	11.6	D	D
615	10.4	D	D
616	9.56	D	D
617	3.88	D	D
618	14.5	D	D
619	19.7	D	D
620	28.6	D	D
621	1.86	D	D
622	7.28	D	D
623	17.3	D	D
624	19.9	D	D

Описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, следует понимать, что различные модификации могут быть выполнены без отступления от

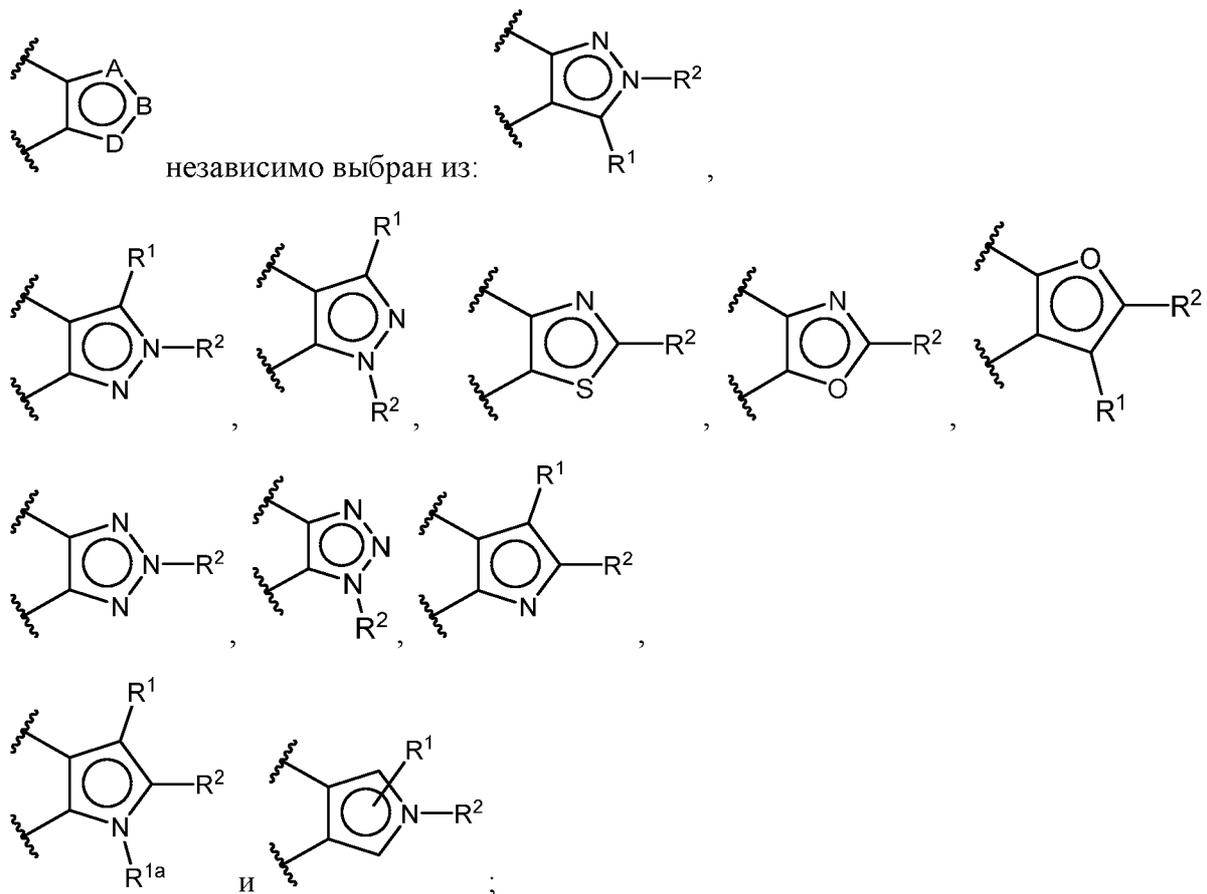
сущности и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в объеме следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где:



R^1 при каждом появлении независимо представляет собой:

- (vi) H;
- (vii) галогено;

(viii) $X-R^5$, где X представляет собой C_{1-6} -алкилен, и R^5 представляет собой H , OH , циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ или $-C(O)NR^bR^k$;

(ix) C_{1-6} -алкил, замещенный 1-6 F ;

(x) C_{3-6} -циклоалкил, замещенный 0-6 F ;

(vi) $(C_{1-3}$ -алкилен)-арил, где арил замещен 0-3 R^d , или

(vii) $(C_{1-3}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N , $N(R^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен 0-3 R^d ;

R^{1a} независимо представляет собой H , C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 F , или C_{3-6} -циклоалкил, замещенный 0-6 F ;

R^2 при каждом появлении независимо представляет собой:

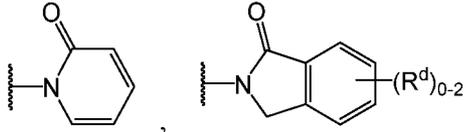
(i) H ;

(ii) $-Y-R^6$;

(iii) $-C(O)-Y-R^6$;

wherein:

- Y независимо представляет собой C_{1-8} -алкилен, замещенный от 0 до 4 R^e ;
- и
- R^6 при каждом появлении независимо представляет собой: H , OH , CN , OR^a , $-C(O)R^a$,

$-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_{1-2}R^h$,  или гетероарил, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N , $N(R^f)$, O и S , при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

(iv) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, где:

- n независимо равен 0, 1 или 2;
- p независимо равен 0 или 1;
- каждый из Y^1 и Y^3 независимо представляет собой C_{1-3} -алкилен, замещенный от 0 до 2 R^e ;
- Y^2 независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкилен, замещенный от 0 до 4 R^g , или гетероциклоалкилен, содержащий 3-8 кольцевых атомов, при

этом 1-2 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f) и O, и при этом гетероциклоалкилен замещен от 0 до 4 R^g, и

- R⁷ представляет собой H, OH, -OR^a, -C(O)OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k или гетероарил, 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, и при этом гетероарил замещен от 0 до 4 R^g;

или

(v) -Z¹-Z²-Z³-R⁸, где:

- Z¹ представляет собой C₁₋₃-алкилен, замещенный от 0 до 6 F;
- Z² представляет собой -N(R^f)-, -O- или -S-;
- Z³ представляет собой C₂₋₅-алкилен, замещенный от 0 до 6 F; и
- R⁸ представляет собой OH, OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a; -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k или гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d;

R³ независимо представляет собой галогено или -(C₀₋₃-алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 1-4 кольцевых атомов углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, N(R^f), O и S, и замещен от 0 до 3 R^g; при условии, что когда R³ представляет собой фуранил, R² является отличным от C₁₋₄-алкила;

R⁴ независимо выбран из: H, галогено, циано, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)OH, -C(O)OR^a, -NR^jR^k, -C(O)NR^jR^k, -SO₁₋₂R^h и C₁₋₄-алкила, замещенного от 0 до 2 R^e;

R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

- (i) C₁₋₆-алкил, замещенный от 0 до 3 R^e;
- (ii) -(C₀₋₃-алкилен)-C₃₋₆-циклоалкил, при этом циклоалкил замещен от 0 до 4 R^g;
- (iii) -(C₀₋₃-алкилен)-гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N(R^f), O и S(O)₀₋₂, при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g;
- (iv) -(C₀₋₃-алкилен)-(C₆₋₁₀-арил), при этом арил замещен от 0 до 5 R^d, или

(v) $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-гетероарил}$, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или R^a ;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}(фенила)$, замещенного от 0 до 4 R^n) и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-гетероарила}$, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

альтернативно, R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образуют гетероциклил, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероциклил замещен от 0 до 4 R^g ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоккси, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-NR^jR^k$, $-N(R^m)(C(O)(C_{1-4}\text{-алкила}))$, $-N(R^m)(C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила}))$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, $-S(O)_{1-2}NR^hR^j$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , и $-(C_{0-3}\text{-алкилена})\text{-}R^p$;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, циано, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкоккси, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^h$, $-NR^bR^c$ и $-CONR^bR^k$;

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)(C_{1-4}\text{-галогеналкила})$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$ и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}фенила$;

R^g при каждом появлении независимо представляет собой оксо или R^d ;

R^h при каждом появлении независимо выбран из C_{1-6} -алкила, замещенного 0-2 R^n , C_{1-4} -галогеналкила и $-(C_{0-3}\text{-алкилен})\text{-}R^p$;

R^j и R^m при каждом появлении независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил;

R^k при каждом появлении независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и $-(C_{0-2}\text{-алкилен})\text{-}фенила$;

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкоккси, циано, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-NR^jR^k$ и $-CONR^jR^k$; и

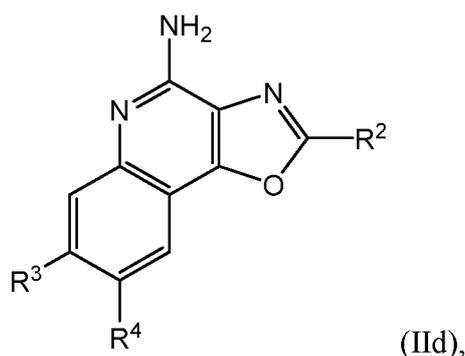
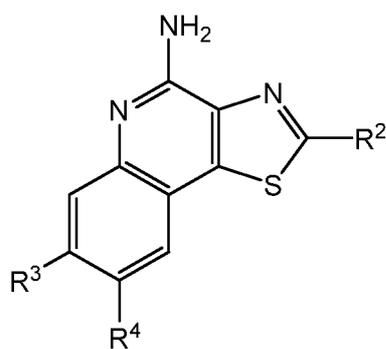
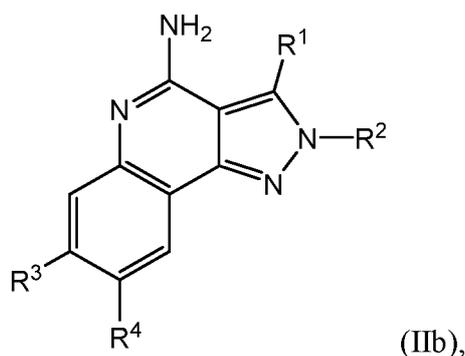
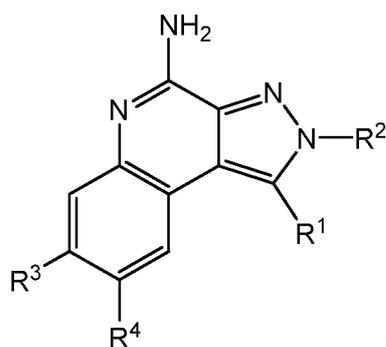
R^p при каждом появлении независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; гетероциклила, содержащего 3-10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из NH, N(C_{1-4} -алкила), O и S, при этом гетероциклил замещен 0-4 атомами, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила; фенила, замещенного 0-3 R^n ; и гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, NH, N(C_{1-4} -алкила), O и S, при этом гетероарил замещен 0-3 R^n .

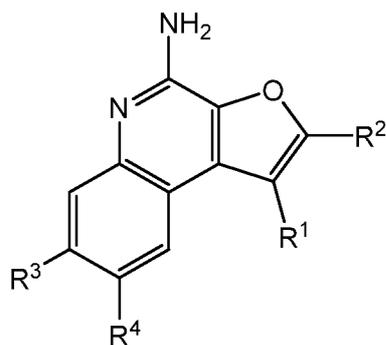
2. Соединение по п. 1, где:

R^3 независимо представляет собой $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, N(R^f) и S, и замещен 0-3 R^g ; и

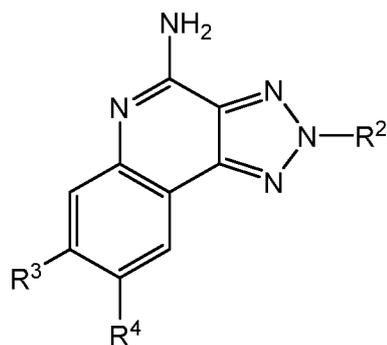
R^6 при каждом появлении независимо выбран из: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2(C_{1-4}$ -алкила), и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d .

3. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) или (Iii):

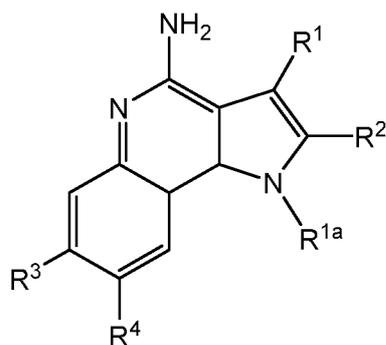




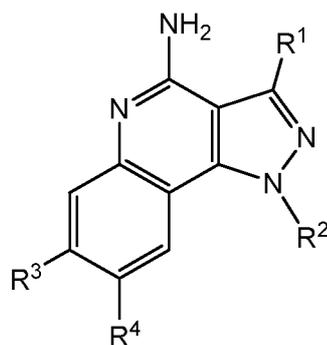
(IIe),



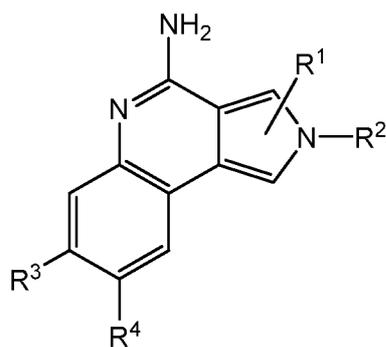
(IIf),



(IIg),



(IIh) или



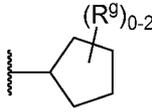
(IIi),

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где:

R^1 при каждом появлении независимо выбран из H, галогено и C_{1-4} -алкила;

R^2 при каждом появлении независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-

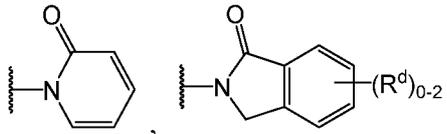
3 F, $-Y-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$, $-(CH_2)_{0-2}-Y^2-R^7$ и  ;

Y независимо представляет собой C_{1-6} -алкилен, замещенный от 0 до 3 R^e ;

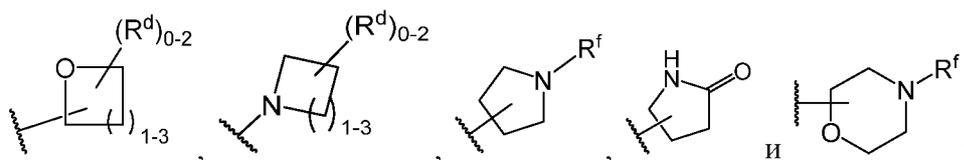
R^3 при каждом появлении независимо представляет собой $-(C_{0-2}$ -алкилен)-(5-членный гетероарил), при этом гетероарил содержит 2-4 кольцевых атома углерода, и 1-3 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, $N(R^f)$ и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 2 R^g ; при условии, что когда R^3 представляет собой фуранил, R^2 является отличным от C_{1-4} -алкила;

R^4 при каждом появлении независимо выбран из H, галогено и C_{1-4} -алкила;

R^6 независимо выбран из: OH, CN, OR^a , $-C(O)R^a$, NR^bR^c , $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2(C_{1-4}$ -

алкила),  и гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

$-Y^2-R^7$ независимо выбран из C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-2 R^d ,



R^a при каждом появлении независимо представляет собой:

(i) C_{1-6} -алкил, замещенный от 0 до 3 R^e ;

(ii) C_{3-6} -циклоалкил, замещенный от 0 до 2 R^e ;

(iii) $-(C_{0-2}$ -алкилен)-гетероцикл, содержащий от 4 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, при этом гетероцикл замещен от 0 до 3 R^e ;

(iv) $-(C_{0-2}$ -алкилен)-(C_{6-10} -арил), где арил замещен от 0 до 3 R^d ; или

(v) $-(C_{0-2}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H или R^a ;

R^c при каждом появлении независимо выбран из: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^jR^k$, $-S(O)_2R^h$, C_{1-6} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(фенила, замещенного от 0 до 4 R^n) и $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероарила, содержащего 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атома, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^n ;

альтернативно, R^b и R^c , вместе с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, образуют гетероцикл, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из $N(R^f)$, O и S, и при этом гетероцикл замещен от 0 до 3 R^e ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: OH, галогено, CN, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), NH_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_2(C_{1-4}$ -алкила), бензокси, C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^e , фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбран из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 R^n ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, CN, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-CONH_2$ и $-CONH(C_{1-4}$ -алкила);

R^f при каждом появлении независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-C(O)C_{1-4}$ -алкила и $-C(O)(C_{1-4}$ -галогеналкила);

R^g при каждом появлении независимо представляет собой оксо или R^d ;

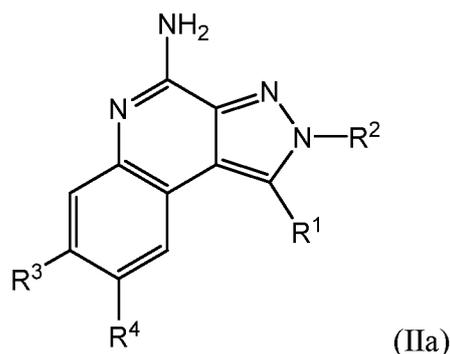
R^h независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-2 R^n , C_{3-6} -циклоалкил или фенил;

R^i независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^k независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и фенила; и

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкокси.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (IIa):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

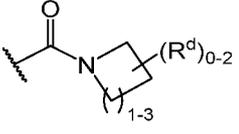
R^1 независимо выбран из H, F и C_{1-4} -алкила;

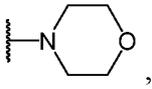
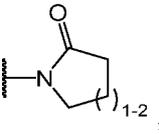
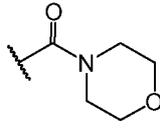
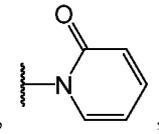
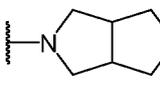
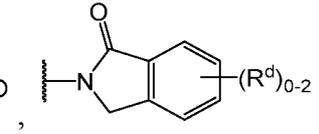
R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OCH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$ и $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$;

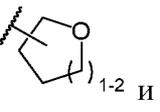
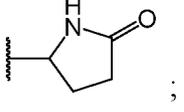
R^3 независимо представляет собой 5-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 3-4 кольцевых атома углерода, и 1-2 кольцевых гетероатома, каждый, независимо выбраны из: N, NH и S; при условии, что когда R^3 представляет собой фуранил, R^2 является отличным от C_{1-4} -алкила;

R^4 независимо выбран из H, галогено и C_{1-4} -алкила;

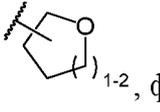
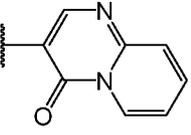
R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , NR^bR^c , $-NR^bC(O)R^a$, $-C(O)NR^bR^k$,

$-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^jR^k$, $-NHS(O)_2R^h$, $-SO_2(C_{1-4}$ -алкила), ,

, , , , ,  и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, $N(R^f)$, O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d ;

$-Y^2-R^7$ независимо выбран из C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-2 R^d ,  и ;

R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2

R^e , C_{3-6} -циклоалкила, , фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкила)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C_{1-4} -алкила)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пирозина, N-(C_{1-4} -алкила)-бензимидазолила, пиразоло[1,5-a]пиримидинила и ; при этом каждое звено кольца замещено 0-3 R^d ;

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или фенил, замещенный 0-2 F;

R^c независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(C_{0-3}$ -алкилен)-(фенил, замещенный 0-3 R^n) или $-(C_{0-3}$ -алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых

атомов, при этом 1-4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 Rⁿ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, CN, -CH₂OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)O(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, NH₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHC(O)(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила и C₁₋₄-галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R^h независимо представляет собой C₁₋₄-алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

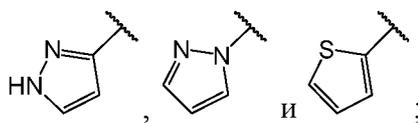
R^k независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила или фенила; и

Rⁿ при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C₁₋₄-алкила и C₁₋₄-алкокси.

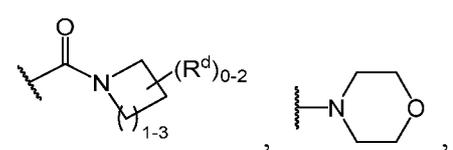
6. Соединение по п. 5, где:

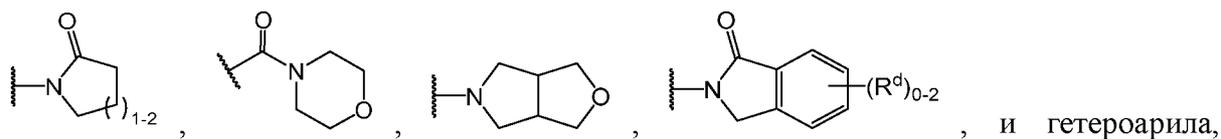
R¹ представляет собой H;

R² независимо выбран из: H, C₁₋₄-алкила, замещенного 0-3 F, -(CH₂)₁₋₃-R⁶, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OCH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂F, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)R^a и -(CH₂)₁₋₂-Y²-R⁷;

R³ независимо выбран из  ;

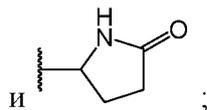
R⁴ независимо представляет собой H, F или Cl;

R⁶ независимо выбран из: OH, OR^a, NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -C(O)NR^bR^k, -NHC(O)O(C₁₋₆-алкила), -NHC(O)OPh, -NHC(O)N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHC(O)N(C₁₋₄-алкила)Ph, -NHS(O)₂(C₁₋₄-алкила), -SO₂(C₁₋₄-алкила),  ,



и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 R^d,

-Y²-R⁷ независимо выбран из: C₃₋₆-циклоалкила, замещенного 0-2 R^d,



R^a при каждом появлении независимо выбран из: C₁₋₄-алкила,

замещенного 0-2 R^e, C₃₋₆-циклоалкила, , фенила, бензила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C₁₋₄-алкил)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C₁₋₄-алкил)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиразинила, N-(C₁₋₄-алкил)-

бензимидазолила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила и ; при этом каждое звено кольца замещено 0-3 R^d,

R^b при каждом появлении независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или фенил, замещенный 0-2 F;

R^c независимо представляет собой C₁₋₄-алкил, -(C₀₋₃-алкилен)-(фенил, замещенный 0-3 Rⁿ) или -(C₀₋₃-алкилен)-гетероарил, содержащий 5-6 кольцевых атомов, при этом 1-4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен от 0 до 3 Rⁿ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: галогено, CN, -CH₂OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила, C₁₋₄-галогеналкокси, -C(O)O(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, NH₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHC(O)(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)O(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), бензокси, фенила и гетероарила, содержащего от 5 до 6 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 Rⁿ;

R^e при каждом появлении независимо выбран из: галогено, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеноалкила и C₁₋₄-галогеналкокси;

R^f при каждом появлении независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^h независимо представляет собой C_{1-4} -алкил или фенил;

R^j независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

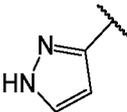
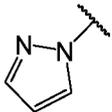
R^k независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила или фенила; и

R^n при каждом появлении независимо выбран из: галогено, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкокси.

7. Соединение по п. 5 или п. 6, где:

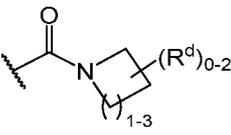
R^1 представляет собой H;

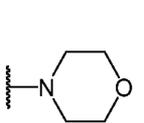
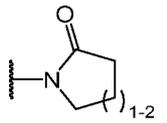
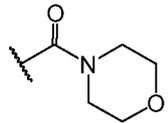
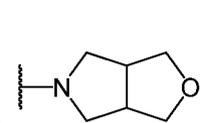
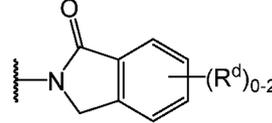
R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OCH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}-алкила)$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$ и $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$;

R^3 независимо представляет собой  или  ;

R^4 независимо представляет собой H, F или Cl;

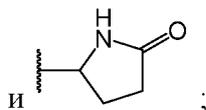
R^6 независимо выбран из: OH, OR^a , $N(C_{1-4}-алкила)_2$, $-NH(C_{1-4}-алкила)$, $-NH(CH_2)_{1-2}$ (фенила, замещенного 0-1 R^d), $-N(C_{1-2}-алкила)Bn$, $-NH$ (пиридила), $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)O(C_{1-6}-алкила)$, $-NHC(O)OPh$, $-NHC(O)N(C_{1-4}-алкила)_2$, $-NHC(O)CH_2OCH_2CF_3$, $-NHC(O)N(C_{1-4}-алкила)Ph$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}-алкила)$, замещенного 0-2 R^e , $-C(O)N(CH_3)(C_{1-4}-алкила)$, замещенного 0-2 R^e , $-C(O)NH(C_{3-6}-циклоалкила)$, $-C(O)NH$ (фенила, замещенного 0-1 F),

$-C(O)NH$ (пиридила), $-NHS(O)_2(C_{1-4}-алкила)$, $-SO_2(C_{1-4}-алкила)$, ,

, , , ,  и гетероарила,

выбранного из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, при этом гетероарил замещен 0-2 R^d ;

$-Y^2-R^7$ независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, замещенного 0-2 R^d ,



R^a при каждом появлении независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2

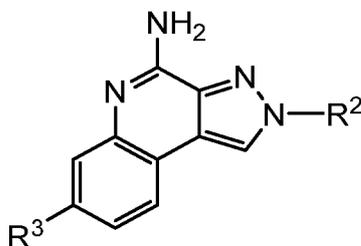
R^e , C_{3-6} -циклоалкила, $^{1-2}$, фенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкил)-пиразолила, пиразол-1-ила, N-(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидила, пиразинила, N-(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила и пиразоло[1,5-а]пиримидинила; при этом каждый кольцевой фрагмент замещен 0-3 R^d ;

R^b независимо представляет собой H или C_{1-2} -алкил;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, $-CH_2OH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, $-CONH_2$, NH_2 , N(C_{1-4} -алкила) $_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкила), бензокси, фенила и пиридила; и

R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси.

8. Соединение по любому из пп. 5-7, представляющее собой соединение формулы (Ша-1):



(Ша-1)

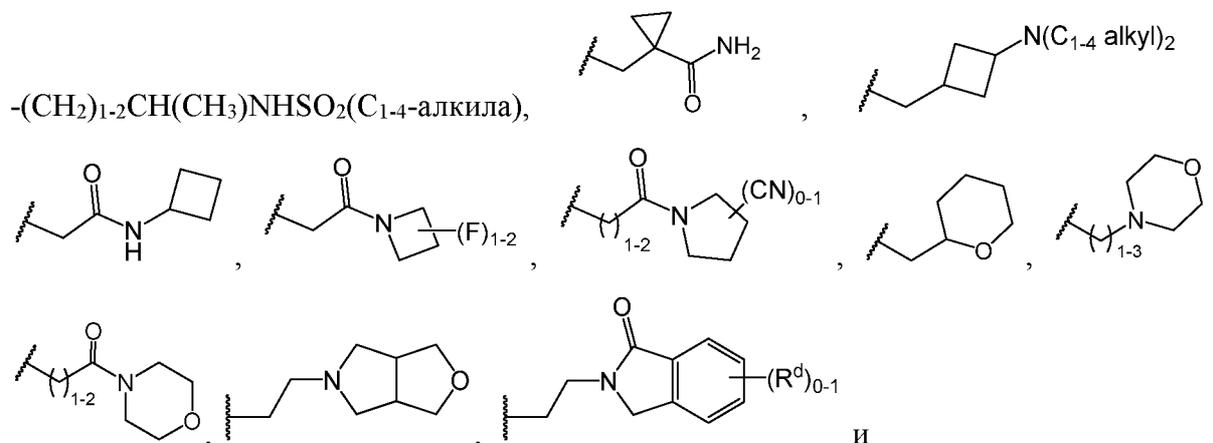
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_2O(CH_2)_2(C_{1-4}$ -алкокси), $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-(CH_2)_{1-3}OR^a$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OCH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)CH_2OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)Bn$, $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)C(O)Ph$, $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)OPh$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{2-3}SO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{1-2}NH(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{1-2}CONH(C_{1-4}$ -алкила, замещенного 0-2 R^e),

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного } 0-2 \text{ R}^e),$

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{фенила, замещенного } 0-1 \text{ R}^d), -(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{пиридила}),$

$-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{пиридила}), -(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{фенила, замещенного } 0-1 \text{ F}),$



$-(\text{CH}_2)_{1-3}$ - (гетероарила), где гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен $0-2 \text{ R}^d$,

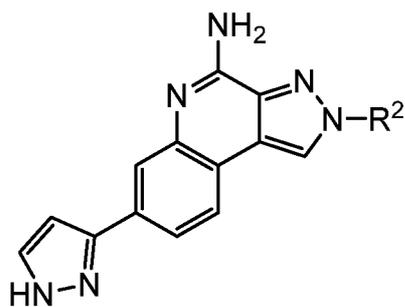


R^a независимо выбран из: C_{3-6} -циклоалкила, $_{1-2}$, фенила, оксазолила, тиазолила, N-(C_{1-4} -алкил)-пиразолила, N-(C_{1-4} -алкил)-имидазолила, пиридила, пиримидила, пиразинила и N-(C_{1-4} -алкил)-бензимидазолила; где каждый кольцевой фрагмент замещен $0-2 \text{ R}^d$,

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, C_{1-4} -галогеналкокси, NH_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, фенила и бензокси; и

R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси.

9. Соединение по любому из пп. 5-7, представляющее собой соединение формулы (Ша):



(IIIa)

или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-3 F, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH$ (фенил, замещенный 0-1 F), $-(CH_2)_{1-3}$ (гетероарил), при этом гетероарил выбран из имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, оксадиазолила и пиридила, и гетероарил замещен от 0 до 2 R^d ;

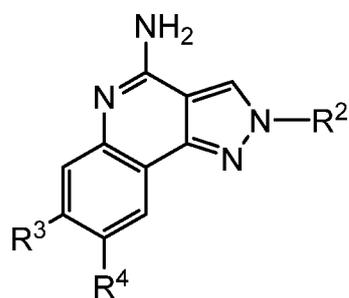
R^a независимо выбран из: оксазолила, изоксазолила, тиазолила, N-метилимидазолила, пиридила и пиразинила; где каждый кольцевой фрагмент замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и фенила.

10. Соединение по п. 9, где:

R^d при каждом появлении независимо выбран из F, Cl, CH_3 и OCH_3 .

11. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (IIIb-1):

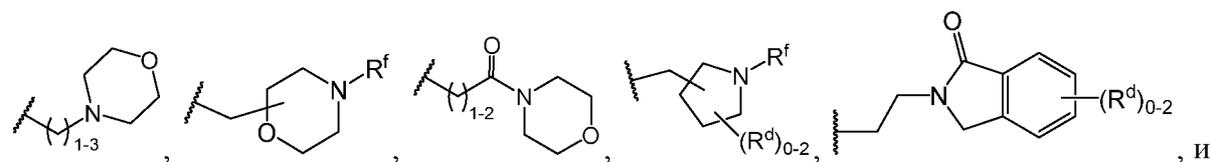
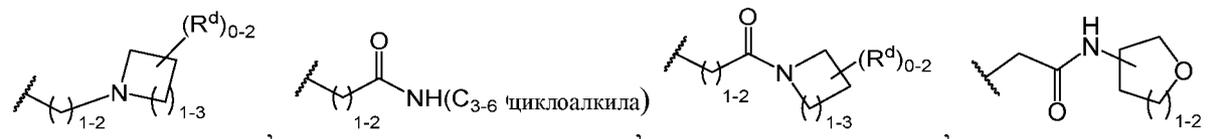
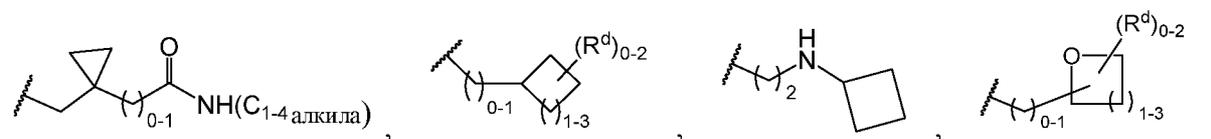
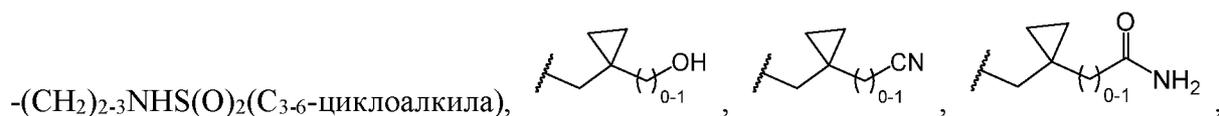


(IIIb-1)

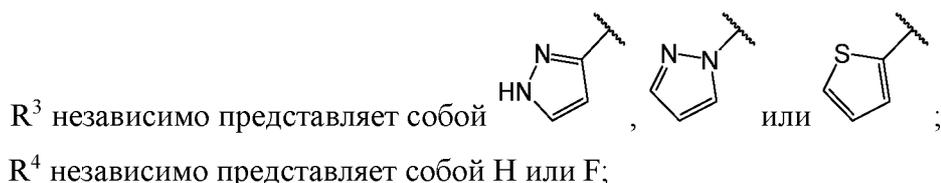
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-5}OH$, $-(CH_2)_{2-5}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$,

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{1-2}\text{-алкила})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкокси})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 R}^e)$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{-алкил})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$,



$-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -гетероарила, содержащего от 5 до 10 кольцевых атомов, при этом от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый, независимо выбраны из N, N(R^f), O и S), и указанный гетероарил замещен 0-2 R^d;



R^a независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 R^e , C_{3-6} -

циклоалкил, замещенный 0-2 R^d ,  $_{1-2}$, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиридила и пиразинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ;

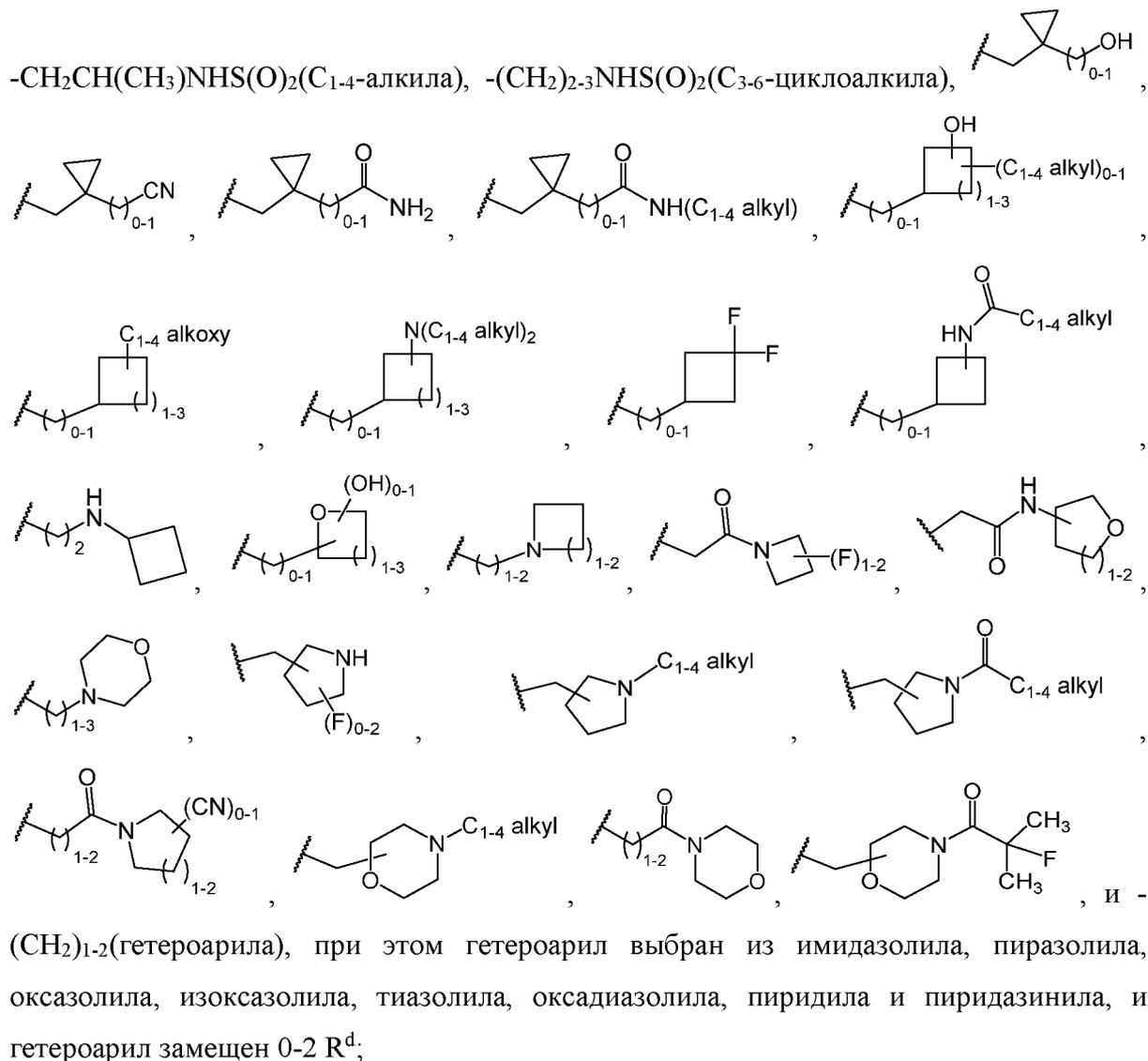
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила, NH_2 , $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-NHC(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$ и фенила;

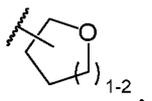
R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси; и

R^f при каждом появлении независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, $-C(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$ и $-C(O)(C_{1-4}\text{-галогеналкила})$.

12. Соединение по п. 11, где:

R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$,
 $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$,
 $-C(CH_3)_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$,
 $-CH_2CH(OH)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкил})(CH_2)_{1-2}OH$,
 $-CH_2CH(C_{1-4}\text{-алкокси})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-1 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{2-3}NH(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$,
 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$,
 $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$,
 $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-2}\text{-алкил})(CH_2)_2O(C_{1-4}\text{-алкила})$,
 $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$, $-CH_2C(CH_3)_2NHC(O)R^a$,
 $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,

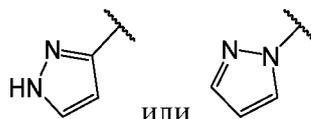


R^a независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 R^c ,

,
 фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, пиридила и пиразинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ; и

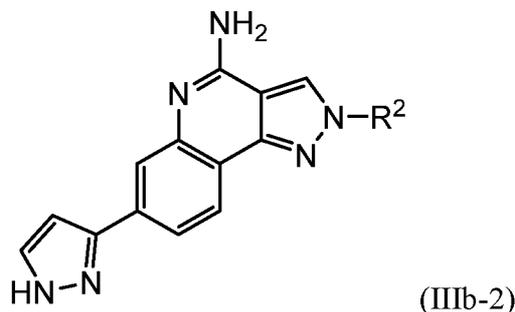
R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

13. Соединение по п. 11 или п. 12, где:

R^3 независимо представляет собой

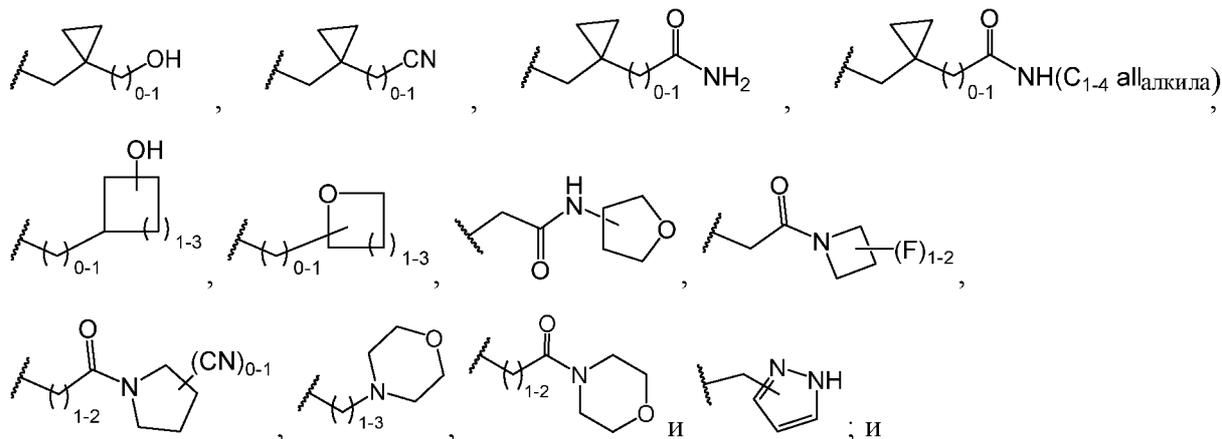


14. Соединение по любому из пп. 11-13, представляющее собой соединение формулы (Шб-2):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

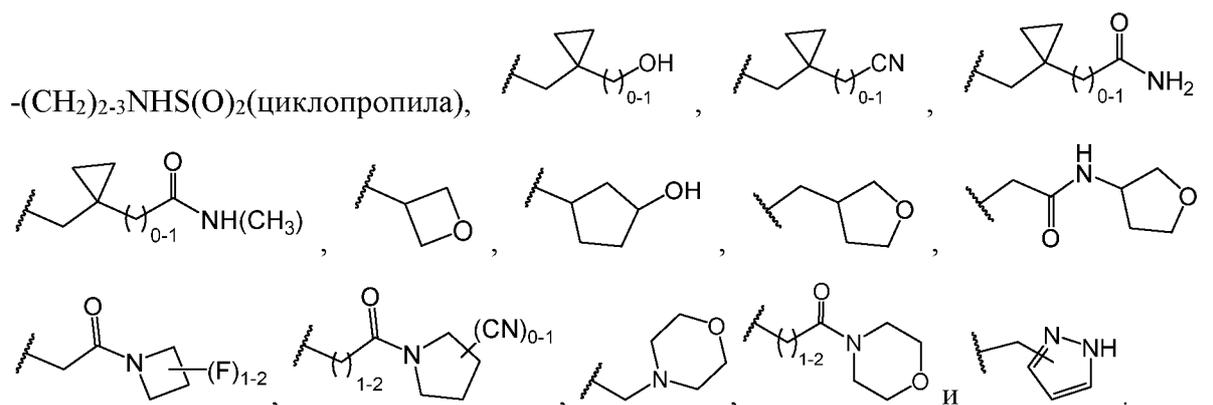
R^2 независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, замещенного 0-3 F, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкила})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(C_{1-2}\text{-алкокси})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-2 } R^e)$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{3-6}\text{-циклоалкила})$,



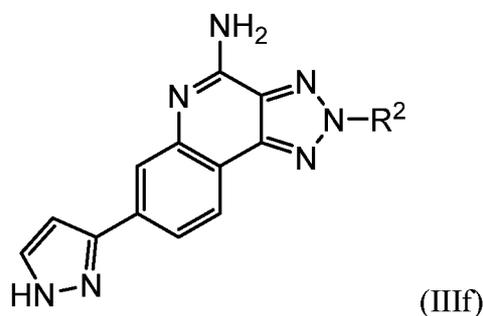
R^e независимо выбран из F, OH и C_{1-4} -алкокси.

15. Соединение по п. 14, где:

R^2 независимо выбран из H, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$,



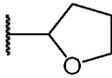
16. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (IIIf):



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

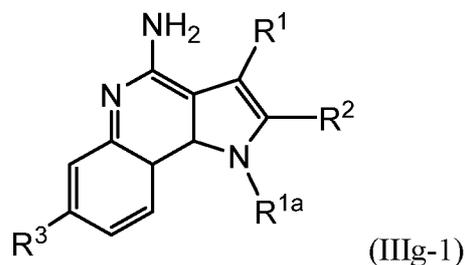
R^2 независимо выбран из $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}^a$,



R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F,  и гетероарила, выбранного из тиазолила и пиридила, при этом указанный гетероарил замещен 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

17. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (IIIg-1):

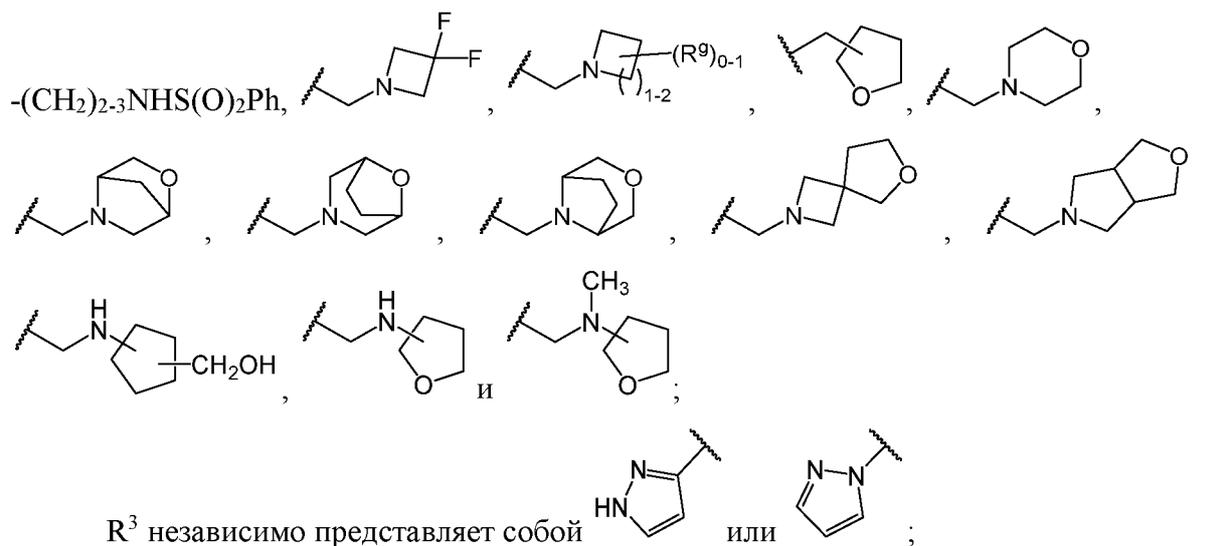


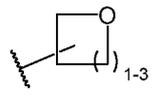
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 независимо представляет собой H, Cl или C_{1-4} -алкил;

R^{1a} независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^2 независимо выбран из $-(CH_2)_{1-4}-OH$, $-(CH_2)_{1-2}-OR^a$, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}NH(C_{1-4}\text{-алкила, замещенного 0-1 } R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-(CH_2)_{1-2}-NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(C_{1-4}\text{-алкила})$,

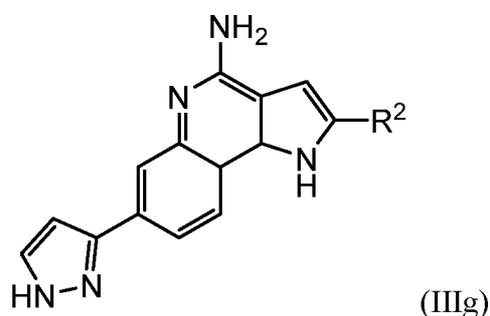


R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F, ₁₋₃, и гетероарила, выбранного из тиазолила, оксазолила, N- C_{1-4} -алкиламидазолила и пиридила, где указанный гетероарил замещен 0-2 R^d ;

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, OH, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкила и $-NHC(O)(C_{1-4}$ -алкила); и

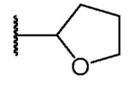
R^e независимо выбран из F, OH, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила.

18. Соединение по п. 17, представляющее собой соединение формулы (IIIg):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

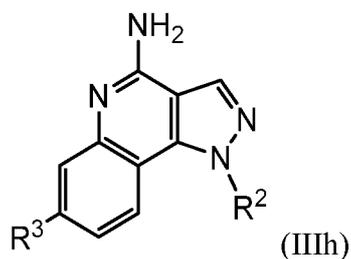
R^2 независимо выбран из $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ -алкила)₂, $-(CH_2)_{1-2}NH(C_{1-4}$ -алкила, замещенного 0-1 R^e), $-(CH_2)_{1-2}-NHC(O)R^a$;

R^a независимо выбран из: C_{1-4} -алкила, замещенного 0-2 F,  и гетероарила, выбранного из тиазолила и пиридила, где указанный гетероарил замещен 0-2 R^d , и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеналкила; и

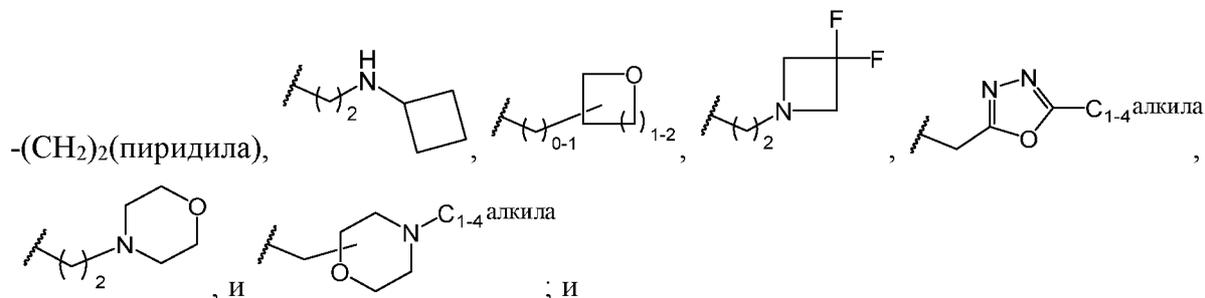
R^e независимо выбран из F, OH, OCH_3 , CHF_2 и CF_3 .

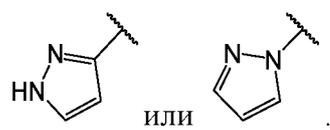
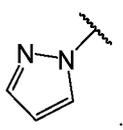
19. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (IIIh):



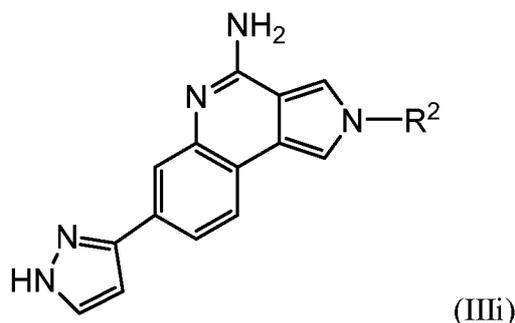
или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{1-2}CHF_2$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкила), $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}NH(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$,



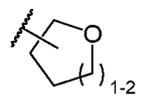
R^3 независимо представляет собой  или .

20. Соединение по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы (III):



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 независимо выбран из: $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$ и $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$;

R^a независимо представляет собой C_{3-6} -циклоалкил,  $_{1-2}$, фенил или гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, пиридила и пипразинила, где указанные фенил и гетероарил замещены 0-2 R^d ; и

R^d при каждом появлении независимо выбран из: F, Cl, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-4} -галогеноалкила.

21. Соединение по п.1, где соединение выбрано из соединений по примерам 1-624 или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-21 и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, или фармацевтическая композиция по п.22 для применения в качестве лекарственного средства.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, или фармацевтическая композиция по п.22 для применения в лечении рака.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п.24, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, рака анального канала, рака аппендикса, тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, опухоли сердца, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелопролиферативного новообразования, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, рака желчных протоков, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, рака глаза, рака маточной трубы, рака желчного пузыря, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, герминогенной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, рака сердца, рака печени, гипофарингеального рака, рака поджелудочной железы, рака почки, рака гортани, хронического миелогенного лейкоза, рака губы и полости рта, рака легких, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, рака ротоглотки, рака полости рта, остеосаркомы, рака яичников, рака полового члена, фарингеального рака, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака слюнной железы, рака кожи, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака уретры, рака матки, рака влагалища и рака вульвы.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 24, где рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 24, где рак выбран из гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака толстой кишки или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 23-27, где соединение вводят в комбинации с одной или несколькими дополнительными терапиями рака.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 28, где одна или несколько дополнительных терапий рака включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию, или их комбинацию.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п.28, где дополнительная терапия рака включает один или несколько агентов, выбранных из ниволумаба, пембролизумаба, PDR001, MEDI-0680, цемиплимаба, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, AM-0001, STI-1110, AGEN2034, MGD013, IBI308, BMS-936559, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, STI-1014, CX-072, LY3300054, CK-301, урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилумаба, CP-870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунисертиба, улокуплумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC-90002, бевацизумаба, MNRP1685A, ипилимумаба, MK-1308, AGEN-1884 и тремелимумаба.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения по п. 28, где дополнительная терапия рака включает один

или несколько агентов, выбранных из ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.