



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.05.18

(21) Номер заявки  
202090283

(22) Дата подачи заявки  
2018.07.12

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

## (54) МОДУЛЯТОРЫ NLRP3

(31) 62/532,932; 62/662,405; 62/689,412

(32) 2017.07.14; 2018.04.25; 2018.06.25

(33) US

(43) 2020.05.31

(86) PCT/US2018/041723

(87) WO 2019/014402 2019.01.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ИННЕЙТ ТЬЮМОР ИММУНИТИ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
О'Мейлли Дэниэл, Гавай  
Ашвиникумар В., Джилл Патрис,  
Тарби Кристин М., Уоттерсон Скотт  
Хантер, Гонг Хуа, Уилльямс Дэвид К.,  
Гхош Шомир, Роуш Уилльям Р. (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,  
Глухарёва А.О. (RU)

(56) WO-A1-2018118842  
WO-A1-2004002960  
US-A1-2008188521

Lluis Ballell et al. "Supporting Information: Fueling Open-Source Drug Discovery: 177 Small-Molecule Leads against Tuberculosis", 1 January 2013 (2013-01-01), XP055320059, Retrieved from the Internet: URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cmdc.201200428/asset/supinfo/cmdc\\_201200428\\_sm\\_miscellaneous\\_information.pdf?v=1&s=6d39c40de1aeaaf5cd8a4b0a30331342f28beddb](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cmdc.201200428/asset/supinfo/cmdc_201200428_sm_miscellaneous_information.pdf?v=1&s=6d39c40de1aeaaf5cd8a4b0a30331342f28beddb) [retrieved on 2016-11-16] page 1; compound GW351921X

US-A1-2002198194  
US-A-4247699  
US-B1-6352989

JAIN K S ET AL: "Recent advances in selective @a"1-adrenoreceptor antagonists as antihypertensive agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 16, no. 9, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 4759-4800, XP022647274, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.02.091 [retrieved on 2008-03-04] page 4760; compound 8

MARIS A. CINELLI ET AL: "Nitrile in the Hole: Discovery of a Small Auxiliary Pocket in Neuronal Nitric Oxide Synthase Leading to the Development of Potent and Selective 2-Aminoquinoline Inhibitors", JOURNAL

OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 9, 19 April 2017 (2017-04-19), pages 3958-3978, XP055505159, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00259 \*Schemes 2 to 8\*; figures 1, 2; table 1; compounds 1-4, 14-16

WO-A2-2005030140

US-A1-2007173508

GB-A-1567875

US-A-5112837

US-A-2003229119

US-A1-2016332971

WO-A1-2012037108

YUAN CHENG ET AL: "From Fragment Screening to In Vivo Efficacy: Optimization of a Series of 2-Aminoquinolines as Potent Inhibitors of Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 16, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 5836-5857, XP55347646, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200544q table 5; compounds 51-57

WO-A1-2015077550

WO-A1-2017034986

RAVSHAN BURIKHANOV ET AL: "Arylquins target vimentin to trigger Par-4 secretion for tumor cell apoptosis", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 10, no. 11, 14 September 2014 (2014-09-14), pages 924-926, XP055518417, Basingstoke ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1631 figures 1, 2; compound Arylquinl

VITALIY M. SVIRIPA ET AL: "Par-4 secretion: stoichiometry of 3-arylquinoline binding to vimentin", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 14, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 74-84, XP055518410, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C5OB01980J \*Scheme 3\*; table 1; compounds 16-19

US-A1-2010041698

HALE MICHAEL R ET AL: "From fragments to leads: novel bacterial NAD+-dependent DNA ligase inhibitors", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 56, no. 23, 20 April 2014 (2014-04-20), pages 3108-3112, XP029183916, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2014.12.067 page 3108; figure 7; compound 8

MALLESH BEESU ET AL: "Structure-Based Design of Human TLR8-Specific Agonists with Augmented Potency and Adjuvanticity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 19, 8 October 2015 (2015-10-08), pages 7833-7849, XP55283320, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01087 page 7833, left-hand column, paragraph 1; table 1; compounds 35a-36c

VIDA AHYONG ET AL: "Identification of Plasmodium falciparum specific translation inhibitors from the MMV Malaria Box using a high throughput in vitro translation screen", MALARIA JOURNAL, vol. 15, no. 1, 17 March 2016 (2016-03-17), XP055518408, DOI: 10.1186/s12936-016-1231-8 figure 3; compound MMV006767

WO-A1-2011063272

WO-A1-2011090911

WO-A2-2007092854

WO-A1-2009097401

WO-A1-2009097278

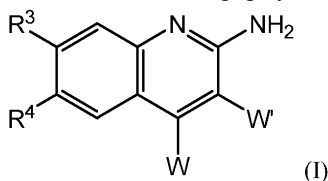
WO-A1-2011063233

BOEZIO ALESSANDRO A ET AL: "1,2,4-Triazolsulfone: A novel isosteric replacement of acylsulfonamides in the context of NaV1.7 inhibition", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 28, no. 11, 17 April 2018 (2018-04-17), pages 2103-2108, XP085402234, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2018.04.035 \*Scheme 1\* \*Footnote 12\* \*Compound 28 in Table S1 with the Registry Number 2230611-09-1\*; table S1

ALTHUIS T H ET AL: "Structure-activity relationships in a series of novel 3,4-dihydro-4-oxopyrimido[4,5-b]quinoline-2-carboxylic acid antiallergy agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 23, no. 3, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 262-269, XP002430804, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00177A010 table VII; compounds 4b-4m

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2016, OSTRYNSKA, O. V. ET AL: "Chemical optimization of 3-arboxyquinoline amides as inhibitors of protein kinase CK2", XP002785985, retrieved from STN Database accession no. 2017:439986 \*Registry Number 2223080-89-3\* & OSTRYNSKA, O. V. ET AL: "Chemical optimization of 3-arboxyquinoline amides as inhibitors of protein kinase CK2", UKRAINICA BIOORGANICA ACTA, 14(1), 38-45 coden: ubakal; issn: 1814-9766 url: [http://www.bioorganica.org.ua/ubadenovo/pu\\_bs\\_14\\_1\\_16/syniugin.pdf](http://www.bioorganica.org.ua/ubadenovo/pu_bs_14_1_16/syniugin.pdf), 2016

(57) В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I):



где все переменные являются такими, как они определены в описании изобретения. Эти соединения являются модуляторами NLRP3, которые могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения пролиферативных расстройств, таких как рак, у субъекта (например, человека).

040307 B1

040307 B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/532,932, поданной 14 июля 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/662,405, поданной 25 апреля 2018 г., и предварительной заявке на патент США № 62/689,412, поданной 25 июня 2018 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее раскрытие относится к химическим соединениям (например, соединению или фармацевтически приемлемой соли соединения), которые модулируют (например, агонизируют или частично агонизируют) NLRP3, которые полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором усиление передачи сигнала NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или лечению рефрактерного состояния нарушения, заболевания или расстройства (например, злокачественных опухолей с низкой инфильтрацией Т-клетками) у субъекта (например, человека). Кроме того, настоящее раскрытие относится к композициям, а также другим способам их применения и получения.

### Уровень техники

Нуклеотид-связывающие олигомеризующие домен-подобные рецепторы ("NLR") включают в себя семейство внутриклеточных рецепторов, которые выявляют ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны ("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 собой подсемейство NLR, которые включают пириновый домен и состоят из белков, таких как NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 и NLRP12. Предполагают, что NLRP вовлекаются в образование многобелковых комплексов, называемых инфламмосомами (см., например, Charut, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: article 393, (2013)). Эти комплексы, как правило, включают один или два белка NLR, апоптоз-ассоциированную Speck-подобную адаптерную молекулу, содержащую 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 состоит из NLRP3-каркаса, адаптерной молекулы ASC и прокаспазы-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.e6-1 125.e6, (2012)), и ее экспрессия, как предполагают, индуцируется воспалительными цитокинами и агонистами TLR в миелоидных клетках и бронхиальных эпителиальных клетках человека (Id.). Считают, что инфламмосома NLRP3 опосредует каспаза-1-зависимое превращение про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 в IL-1 $\beta$  и IL-18. Кроме того, IL-1 $\beta$  и IL-18 играют важную роль в лечении 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 подавляет устойчивость к ингибиторам иммунных контрольных точек на животных моделях злокачественной опухоли толстой кишки (см., например, Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* Jan 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

### Сущность изобретения

Настоящее раскрытие относится к химическим соединениям (например, соединению или фармацевтически приемлемой соли соединения), которые модулируют (например, агонизируют или частично агонизируют) NLRP3, которые полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором усиление передачи сигнала NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или лечению рефрактерного состояния нарушения, заболевания или расстройства (например, злокачественных опухолей с низкой инфильтрацией Т-клетками) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также к другим способам их применения и получения.

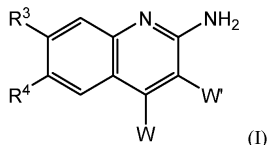
Термин "агонист" NLRP3 включает соединения, которые на белковом уровне непосредственно связывают или модифицируют NLRP3 таким образом, что активность NLRP3 повышается, например, путем активации, стабилизации, измененного распределения или иным образом.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, которые агонизируют NLRP3 в меньшей степени, чем полный агонист NLRP3, могут функционировать в анализах как антагонисты, так и агонисты. Эти соединения противодействуют активации NLRP3 полным агонистом NLRP3, поскольку они предотвращают полный эффект взаимодействия NLRP3.

Однако соединения сами по себе также активируют до некоторой степени активность NLRP3, как правило, менее, чем соответствующее количество полного агониста NLRP3. Такие соединения могут упоминаться 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 здесь, являются частичными агонистами NLRP3. Как правило, рецептор существует в активной (Ra) и неактивной (Ri) конформации. Некоторые соединения, которые воздействуют на рецептор, могут изменять отношение Ra к Ri (Ra/Ri). Например, полный

агонист повышает отношение  $R_a/R_i$  и может вызывать "максимальный", насыщающий эффект. Частичный агонист, когда он связан с рецептором, дает ответ, который меньше ответа, вызываемого полным агонистом (например, эндогенным агонистом). Таким образом,  $R_a/R_i$  для частичного агониста меньше такового для полного агониста. Однако эффективность частичного агониста может быть большей или меньшей, чем полного агониста.

В одном аспекте соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой



где  $W'$  представляет собой H;

$W$  независимо выбран из  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-C(CH_3)_2OH$ ,  $-O-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-N[H-(CH_2)_{1,2}$ - (пиримидинил),

$-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиридазинил),  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CF_2$  (пиридил),

$R^3$  независимо представляет собой пиразолил или тиенил; и

$R^4$  независимо представляет собой H или F.

В другом аспекте

$W'$  представляет собой H;

$W$  независимо выбран из  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-C(CH_3)_2OH$ ,  $-O-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиримидинил),

$-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиридазинил),  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CF_2$  (пиридил),

$R^3$  независимо представляет собой

$R^4$  независимо представляет собой H или F.

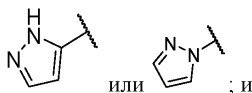
В другом аспекте

$W'$  представляет собой H;

$W$  независимо выбран из:  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,

$-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-C(CH_3)_2OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил),

$R^3$  независимо представляет собой



$R^4$  независимо представляет собой H или F.

В другом аспекте

$W'$  представляет собой H;

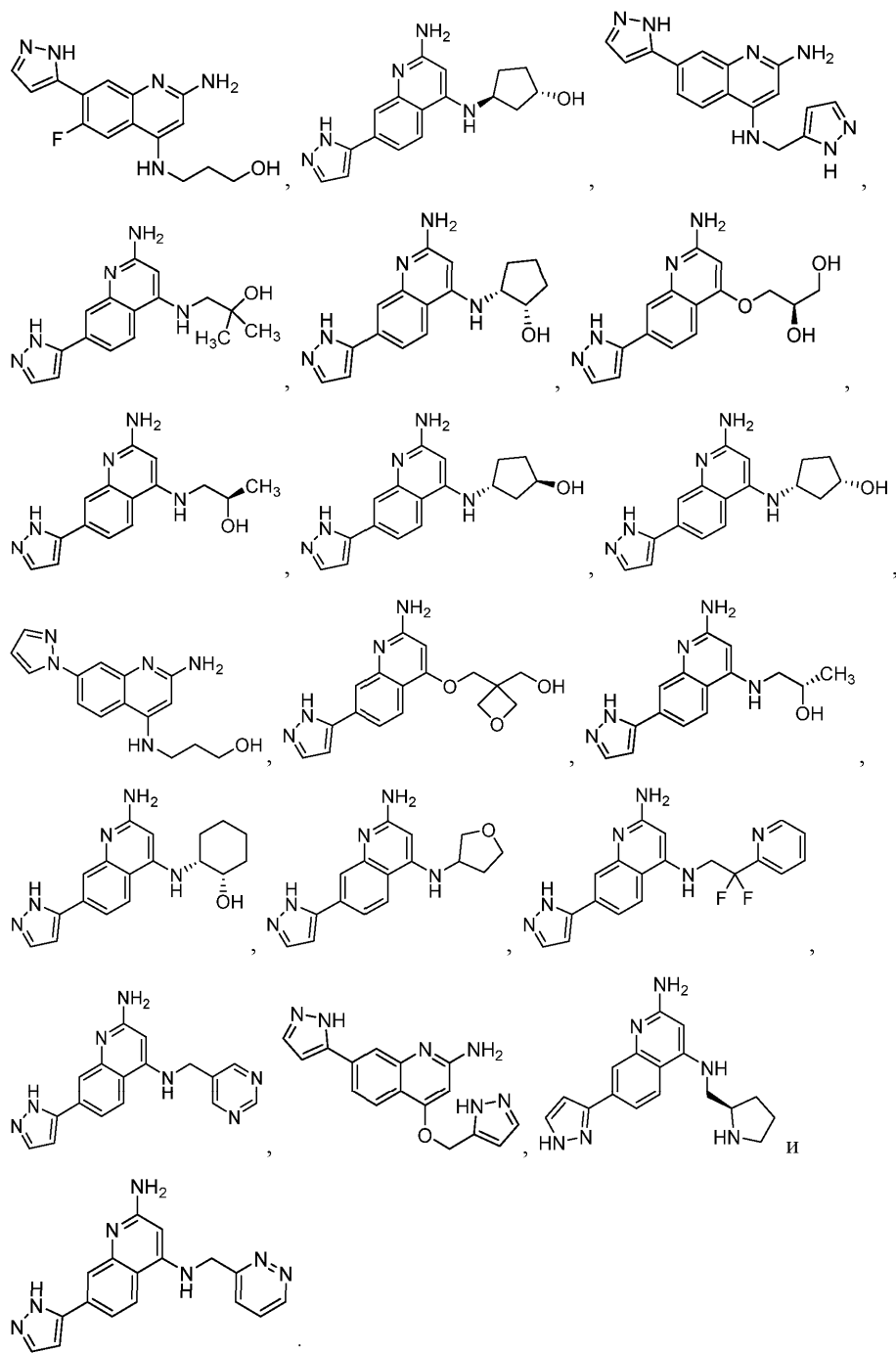
$W$  независимо выбран из:  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,

$-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-C(CH_3)_2OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}$ - (пиразолил) и

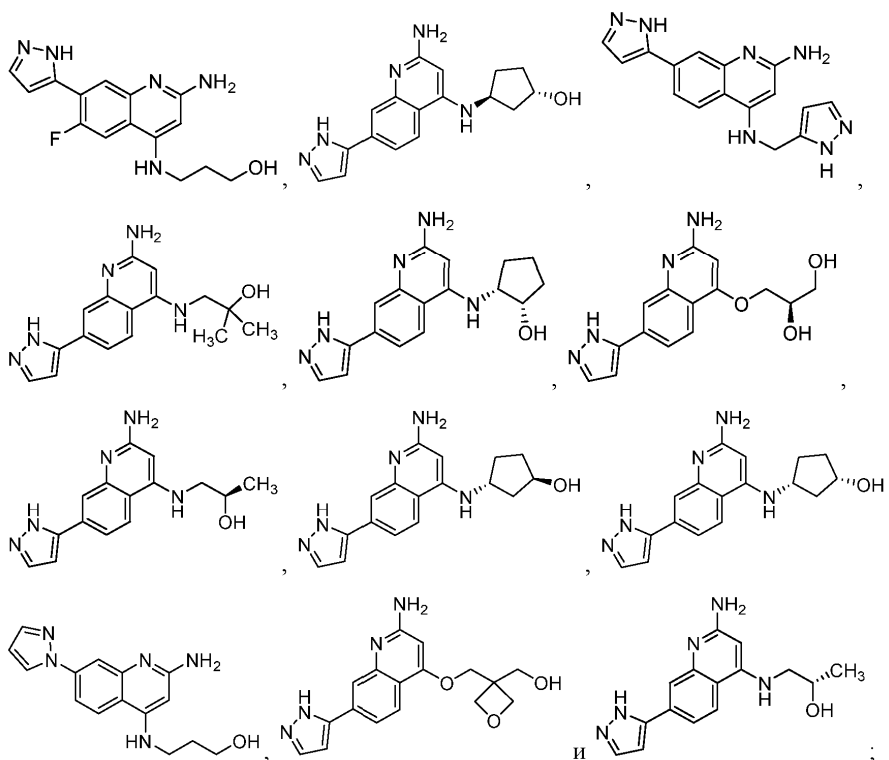
$R^3$  представляет собой

$R^4$  независимо представляет собой H или F.

В другом аспекте соединение выбрано из:

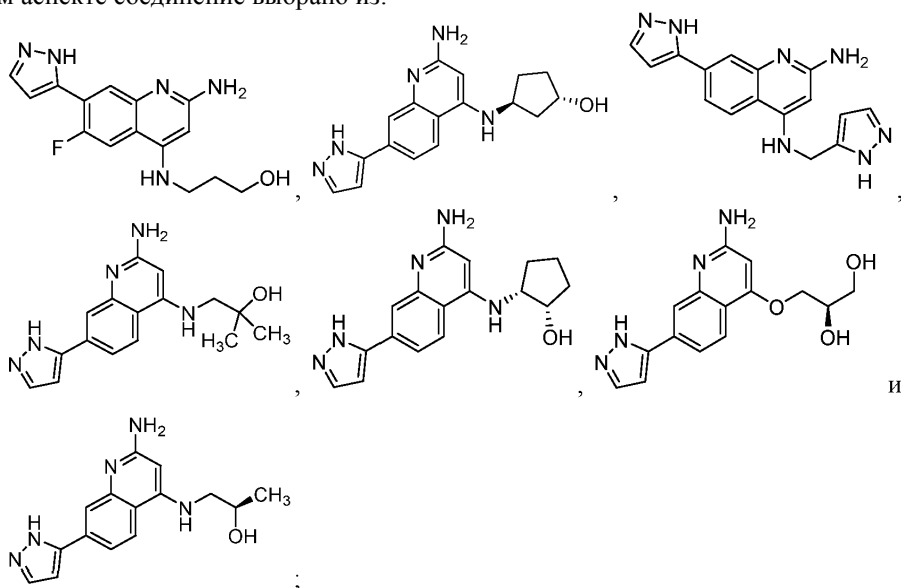


или их фармацевтически приемлемой соли.  
В другом аспекте соединение выбрано из:



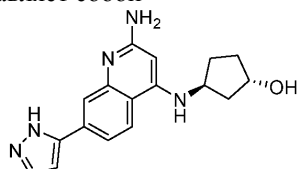
или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение выбрано из:



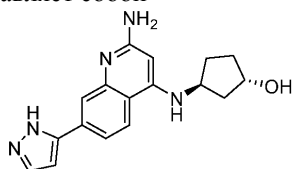
или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение представляет собой

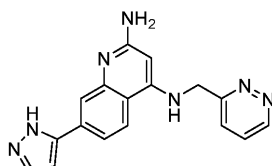


или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение представляет собой

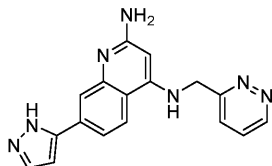


В другом аспекте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение представляет собой



В другом аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств.

В другом аспекте предлагается применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения рака.

В другом аспекте рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, злокачественной опухоли анальной области, злокачественной опухоли аппендикса, тератоидно-рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, злокачественной опухоли желчных протоков, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, сердечной опухоли, цервикальной злокачественной опухоли, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронической миелопролиферативной неоплазии, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой и толстой кишки, краниофарингиомы, злокачественной опухоли эндометрия, эпендимомы, злокачественной опухоли пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, злокачественной опухоли глаза, злокачественной опухоли фаллопиевых труб, злокачественной опухоли желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, опухоли половых клеток, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли сердца, злокачественной опухоли печени, гипофарингиальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли гортани, хронического миелогенного лейкоза, злокачественной опухоли губ и ротовой полости, злокачественной опухоли легкого, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, злокачественной опухоли полости рта, пероральной злокачественной опухоли, остеосаркомы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли пениса, злокачественной опухоли глотки, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли слюнной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли горла, злокачественной опухоли щитовидной железы, уретральной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли матки, вагинальной злокачественной опухоли и злокачественной опухоли вульвы.

В другом аспекте злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную злокачественную опухоль.

В другом аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

В другом аспекте рак выбран из гормон-рецептор положительного рака молочной железы, рака толстой или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

В другом аспекте соединение вводят в комбинации с одним или более дополнительными методами лечения рака.

В другом аспекте один или более дополнительных способов лечения рака включают хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию, или их комбинацию.

В другом аспекте дополнительная терапия рака включает один или более 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, варилумаба, CP-870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунсертиба, улокулумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC-90002, бевацизумаба, MNRP1685A, ипилимумаба, MK-1308, AGEN-1884 и тремелимумаба.

В другом аспекте дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из

ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

В другом аспекте предлагается применение фармацевтической композиции для лечения рака.

В другом аспекте рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, злокачественной опухоли анальной области, злокачественной опухоли аппендикса, тератоидно-рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, злокачественной опухоли желчных протоков, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, сердечной опухоли, цервикальной злокачественной опухоли, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронической миелопролиферативной неоплазии, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой и толстой кишки, краниофарингиомы, злокачественной опухоли эндометрия, эпендимомы, злокачественной опухоли пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, злокачественной опухоли глаза, злокачественной опухоли фаллопиевых труб, злокачественной опухоли желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, опухоли половых клеток, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли сердца, злокачественной опухоли печени, гипофарингиальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли гортани, хронического миелогенного лейкоза, злокачественной опухоли губ и ротовой полости, злокачественной опухоли легкого, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, злокачественной опухоли полости рта, пероральной злокачественной опухоли, остеосаркомы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли пениса, злокачественной опухоли глотки, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли слюнной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли горла, злокачественной опухоли щитовидной железы, уретральной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли матки, вагинальной злокачественной опухоли и злокачественной опухоли вульвы.

В другом аспекте злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную злокачественную опухоль.

В другом аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

В другом аспекте рак выбран из гормон-рецептор положительного рака молочной железы, рака толстой или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

В другом аспекте соединение вводят в комбинации с одним или более дополнительными методами лечения рака.

В другом аспекте один или более дополнительных способов лечения рака включают хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию, или их комбинацию.

В другом аспекте дополнительная терапия рака включает один или более 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 тремелиумаба.

В другом аспекте дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

В одном аспекте способы модулирования (например, агонизирования, частичного агонизирования, антагонизирования) активности NLRP3 представлены как предусматривающие контактирование NLRP3 с химическим соединением, описываемым в настоящем документе (например, с соединением, описываемым в данном документе в общих чертах или конкретно, или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащими его 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, контактирование 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 корректировать дефицит врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию заболевания (например, злокачественной опухоли; например, рефрактерной злокачественной опухоли).



В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению полезны для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором снижение активности NLRP3 (например, состояние, заболевание или расстройство, связанное с подавленной или нарушенной передачей сигналов NLRP3) способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, у человека).

Рак считается рефрактерным, если он не поддается (или устойчив к) лечению рака. Рефрактерный рак также известен как резистентный рак.

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

В дополнительном аспекте предлагаются способы лечения заболевания, при которых усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности, вызывающий патологию, и/или симптомы, и/или прогрессирование заболевания, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного здесь в общих чертах или конкретно, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих его композиций). В другом аспекте предлагаются способы лечения, которые включают введение субъекту, имеющему заболевание, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности, вызывающий патологию, и/или симптомы, и/или прогрессирование заболевания, эффективное количество химического соединения, описанного здесь (например, соединения, описанного здесь в общих чертах или конкретно, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих его композиций).

В дополнительном аспекте предлагаются способы лечения, которые включают введение субъекту химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, описанного здесь в общих чертах или конкретно, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих его композиций), где химическое соединение вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности, вызывающий патологию, и/или симптомы, и/или прогрессирование заболевания, тем самым приводя к лечению заболевания.

Варианты осуществления могут включать в себя один или более из следующих признаков. Химическое соединение может быть введено в комбинации с одной или более дополнительными терапиями раковых заболеваний (например, с хирургическим вмешательством, радиотерапией, химиотерапией, токсинотерапией, иммунотерапией, криотерапией или генной терапией, или их комбинацией; например, с терапиями раковых заболеваний, которые предусматривают введение одного или более (например, двух, трех, четырех, пяти, шести или более) дополнительных противораковых агентов. Неограничивающие примеры дополнительных противораковых агентов (химиотерапевтических агентов) выбраны из алкилирующего агента (например, цисплатина, карбоплатина, мехлорэтамидина, циклофосфамида, хлорамбуцила, ифосфамида и/или оксалиплатина); антиметаболита (например, азатиоприна и/или меркаптопурина); терпеноида (например, алкалоида барвинка и/или таксана; например, винкристина, винбластин, винорелбин и/или виндезин, таксола, паклитаксел и/или доцетаксел); топоизомеразы (например, топоизомеразы I типа и/или топоизомеразы 2 типа; например, камптотецинов, таких как иринотекан и/или топотекан; амсакрина, этопозид, этопозид фосфата и/или тенипозид); цитотоксического антибиотика (например, актиномицина, антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, валрубицина, идарубицина, эпирубицина, блеомицина, пликамицина и/или митомицина); гормона (например, агониста гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон; например, леупролидина, гозерелина, трипторелина, гистрелина, бикалутамида, флутамида и/или нилутамида); антитела (например, абциксимаба, адалимумаба, алектумаба, атлизумаба, базиликсимаба, белиумаба, бевацизумаба, бретуксимаба ведотина, канакинумаба, цетуксимаба, цертолизумаба пегола, даклизумаба, денозумаба, экулизумаба, эфализумаба, гемтузумаба, голимуумаба, ибритумумаба тиуксетана, инфликсимаба, ипилимумаба, муромонаб-CD3, натализумаба, офатумумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, ранибизумаба, ритуксимаба, тоцилизумаба, тозитумумаба и/или трастузумаба); противоангиогенного средства; цитокина; противотромботического средства; ингибирующего рост средства; противогельминтного средства и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, который нацеливается на рецептор контрольных точек иммунного ответа, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1- PD-L1, PD-1- PD-L2, T-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM3 или HAVCR2), галектина 9 - TIM3, фосфатидилсерина - TIM3, белка гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), MHC класса II - LAG3, 4-1BB-4-1BB лиганда, 0X40-0X40 лиганда, GITR, GITR лиганда - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40 лиганда, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM-BTLA, HVEM-CD160, HVEM-LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80-PDL-1, PDL2-CD80, CD244, CD48-CD244, CD244, ICOS, ICOS-ICOS лиганда, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, бутирофилинов, в том числе BTNL2, семейства Siglec, представителей семейств 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, VEGF, нейтрофилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4, или PD1, или PD-L1) и других иммуномодуляторных агентов, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ), CD39, CD73 аденозин-CD39-CD73 и CXCR4-CXCL12.

Субъект может иметь злокачественную опухоль; например, субъект подвергался, и/или подвергается, и/или будет подвергаться одному или более способам лечения рака. Неограничивающие примеры злокачественной опухоли включают острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, саркому Капоши, лимфому, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль аппендикса, тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, злокачественную опухоль желчных протоков, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль кости, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, кардиальную опухоль, цервикальную злокачественную опухоль, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хроническую миелопролиферативную неоплазию, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, краниофарингиому, злокачественную опухоль желчных протоков, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, злокачественную опухоль глаза, злокачественную опухоль фаллопиевых труб, злокачественную опухоль желчного пузыря, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль, опухоль половых клеток, волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль сердца, злокачественную опухоль печени, гипофарингеальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль гортани, хронический миелогенный лейкоз, злокачественную опухоль губ и ротовой полости, злокачественную опухоль легкого, меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, злокачественную опухоль рта, пероральную злокачественную опухоль, остеосаркому, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль пениса, злокачественную опухоль глотки, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль слюнной железы, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль горла, злокачественную опухоль щитовидной железы, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, вагинальную злокачественную опухоль и злокачественную опухоль вульвы. Согласно другим вариантам осуществления млекопитающего идентифицировали как имеющего злокачественную опухоль или инфекционное заболевание. Типичные инфекционные заболевания включают в себя без ограничения инфекцию *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*, балантидиоз, инфекцию *Baylisascaris*, инфекцию ВК вирусную инфекцию, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язву Бурули, инфекцию *Calicivirus*, кампилобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, воспаление подкожной клетчатки, болезнь Чагаса, шанкرويد, ветрянную оспу, чикунгунью, хламидийную инфекцию, инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, болезнь Крейтцфельда-Якоба, конго-крымскую геморрагическую лихорадку, криптококкоз, криптоспориоз, кожный синдром "блуждающей личинки", циклоспороз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку Денге, инфекцию *Desmodemus*, динтамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекционную эритему, внезапную экзантему, фасциолопсидоз, фасциолез, фатальную семейную бессонницу, филяриоз, пищевое отравление, вызванное *Clostridium tyrocescrosis*, инфекцию, вызванную свободноживущей амемой, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (GSS), гиардиоз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему, стрептококковую инфекцию группы А, стрептококковую инфекцию группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, болезнь "рука-нога-рот", хантавирусный легочный синдром, заболевание, вызванное вирусом Heartland, инфекцию *Heliobacter pylori*, гемолитический уремиический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, боксавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, метапневмовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека, инфекцию вируса парагриппа человека, гименолепидоз, инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр, грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, ласскую лихорадку, болезнь легионеров, понтиакскую лихорадку, лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриатоз, лимфоцитарный хориоменингит, малярию, геморрагическую лихорадку Марбург, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококко-

вую болезнь, метагонимоз, микроспоририоз, контагиозный моллюск, оспу обезьян, свинку, крысиный 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, воспалительное заболевание органов малого таза, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, Кулихорадку, бешенство, возвратную лихорадку, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, риноспоририоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, осповидный риккетсиоз, лихорадку Рифт-Валли, 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 панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, дерматомироз бороды и усов, глубокую трихофитию, дерматофитию туловища, паховый дерматомироз, микоз кистей, черный лишай, дерматофитию стоп, дерматофитный онихомироз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихиноз, трихомониаз, трихуроз, туберкулез, туляремию, тифоидную лихорадку, инфекцию *Ureaplasma urealyticum*, лихорадку долины, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, иерсиниоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Химическое соединение может быть введено внутрь опухоли.

Химическое соединение может быть введено системно (включая, но не ограничиваясь этим, перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно).

Способы могут дополнительно предусматривать идентификацию субъекта.

Другие варианты осуществления включают те, которые описаны в подробном описании и/или в формуле изобретения.

#### Дополнительные определения

Для облегчения понимания изложенного в настоящем документе настоящего раскрытия ниже определен ряд дополнительных терминов. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры органической химии, медицинской химии и фармакологии, описываемые в настоящем документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, что обычно понятно рядовому специалисту в области, к которой принадлежит настоящее раскрытие.

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

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями содержит атомы водорода, достаточные для насыщения валентностей. Во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должна охватывать все стерео и оптические изомеры и их рацематы, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и тому подобного также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, получаемых здесь, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены с помощью обычных методик, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. В объем данного изобретения входят как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и их соли могут существовать во множественных таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и, следовательно, химические связи между атомами молекул перестраиваются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в изобретение.

Используемый в настоящем документе термин "NLRP3" включает без ограничения нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые полинуклеотидные нити, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологичные и/или ортологич-

ные молекулы NLRP3, изоформы, предшественники, мутанты, варианты, производные, варианты сплайсинга, аллели, различные частицы и их активные фрагменты.

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, используемых в настоящем документе, означает, что он не оказывает стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению. Термин "API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту. Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству 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 приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл; например, соединения, такого как аналог никлозамида или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл), подлежащего введению, которое будет облегчать до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, термин "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каком-либо отдельном случае определяют с использованием любой подходящей методики, такой как исследование с увеличением дозы.

Термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Согласно одному варианту осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в таком смысле, что он является совместимым с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходящим для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримым с разумным соотношением пользы и риска. См., например, 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 организма, в который его вводят, и не подавляет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реакции соединения, описываемого в настоящем документе, с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реакции соединения, содержащего кислотную группу, описываемого в настоящем документе, с основанием для образования соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль калия или магния, соли органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, три(гидроксиэтил)метиламин, и соли аминокислот, таких как аргинин, лизин и т.п., или с помощью других способов, определенных ранее. Фармакологически приемлемая соль конкретно не ограничивается, если она может быть использована в медицинских препаратах. Примеры соли, которые соединения, описываемые в настоящем документе, образуют с основанием, включают следующие: их соли с неорганическими основаниями, такие как соли натрия, калия, магния, кальция и алюминия; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; а также соль аммония. Соли могут быть солями присоединения кислоты, которые, в частности, представлены солями присоединения следующих кислот: минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, оксалиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, виноградная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислые аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, описываемого в настоящем документе, с другими химическими компонентами (совместно 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 техники существует множество способов введения соедине-

ния, включая, но не ограничиваясь ими: ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

Термин "субъект" относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используются здесь взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта млекопитающего, такого как человек. Термины "лечить", "лечащий" и "лечение" в контексте лечения заболевания или нарушения включают облегчение или устранение нарушения, заболевания или состояния, или одного или более симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием; или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или состояния, или одного или более их симптомов. Термин "лечение злокачественной опухоли" относится к одному или более из следующих действий: (1) ингибирование, до некоторой степени, роста опухоли, в том числе (i) замедление и (ii) полное прекращение роста; (2) уменьшение числа опухолевых клеток; (3) сохранение размера опухоли; (4) уменьшение размера опухоли; (5) ингибирование, в том числе (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полное предотвращение инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (6) ингибирование, в том числе (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полное предотвращение метастазирования; (7) усиление противоопухолевого иммунного ответа, который может приводить к (i) сохранению размера опухоли, (ii) уменьшению размера опухоли, (iii) замедлению роста опухоли, (iv) снижению, замедлению или предотвращению инвазии; и/или (8) ослабление, до некоторой степени, тяжести или числа одного или более симптомов, ассоциированных с нарушением.

Термин "галоген" обозначает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I). Термин "алкил" обозначает углеводородную цепь, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>1-10</sub> обозначает, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изо-пропил, трет-бутил, н-гексил. Термин "галоалкил" обозначает алкил, в котором один или более атомов водорода заменен/заменены на независимо выбранный галоген. Термин "алкокси" обозначает -O-алкильный радикал (например, -OCH<sub>3</sub>). Термин "алкилен" обозначает разветвленный или неразветвленный двухвалентный алкил (например, -CH=).

Термин "алкенил" обозначает углеводородную цепь, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей. Алкенильный фрагмент содержит указанное число атомов углерода. Например, C<sub>2-6</sub> обозначает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода в ней. Термин "алкинил" обозначает углеводородную цепь, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей. Алкинильный фрагмент содержит указанное число атомов углерода. Например, C<sub>2-6</sub> обозначает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода в ней. Термин "ароматический" обычно относится к кольцу, которое включает циклическую группу резонансно стабилизированных 4n+2 p-электронов, где n представляет собой целое число (например, 1 или 2). Ароматические фрагменты включают арильную и гетероарильную группы. Термин "неароматический" описывает любой фрагмент, который не подпадает под определение "ароматический".

Термин "арил" обозначает 6-углеродную моноциклическую, 10-углеродную бициклическую или 14-углеродную трициклическую ароматическую кольцевую систему, в которой 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, например тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают фенил, нафтил и тому подобное.

Термин "циклоалкил" в контексте данного документа включает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Термин "циклоалкилен", используемый в настоящем документе, обозначает двухвалентный циклоалкил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматическую 5-8-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, где указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если моноциклическая, бициклическая или трициклическая, 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, имидазол, бензимидазол, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазол и тому подобное. Термин "гетероцикл" обозначает неароматическую 5-8-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую

или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, где указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если моноциклическая, бициклическая или трициклическая, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и тому подобное. Термин "гетероциклоалкилен" обозначает двухвалентный гетероцикл.

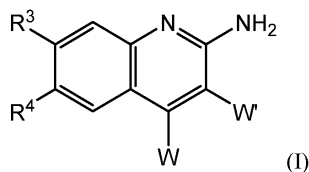
Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по настоящим вариантам осуществления, включают все изотопные формы таких атомов. Используемые здесь изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения изложены на прилагаемых чертежах и в описании ниже. Другие отличительные признаки и преимущества изобретения будут очевидны из описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

#### Подробное описание

В настоящем раскрытии представлены химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые модулируют (например, агонизируют или частично агонизируют) NLRP3, которые полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором усиление передачи сигналов NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или расстройство, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также к другим способам их применения и получения.

#### Соединения по изобретению

В одном аспекте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой



где W' представляет собой H;

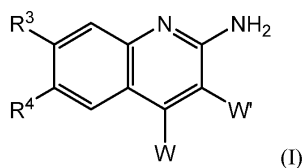
W независимо выбран из:  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3,4}-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиримидинил),

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиридазинил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{CF}_2$  (пиридил),

$\text{R}^3$  независимо представляет собой пиразолил или тиенил; и

$\text{R}^4$  независимо представляет собой H или F.

В одном аспекте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой



где W' представляет собой H;

W независимо выбран из:  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3,4}-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиразолил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиримидинил),

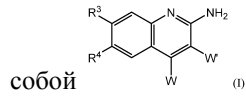
$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}$ - (пиридазинил),  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{CF}_2$  (пиридил),

$\text{R}^3$  независимо представляет собой

или ; и

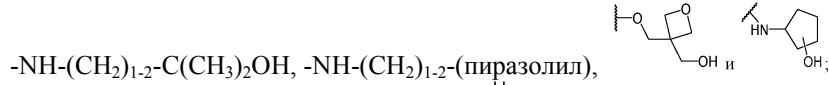
$\text{R}^4$  независимо представляет собой H или F.

В одном аспекте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют



где W' представляет собой H;

W независимо выбран из:  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,

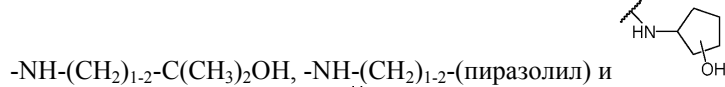


$R^3$  независимо представляет собой

$R^4$  независимо представляет собой H или F.

В другом аспекте представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, где W' представляет собой H;

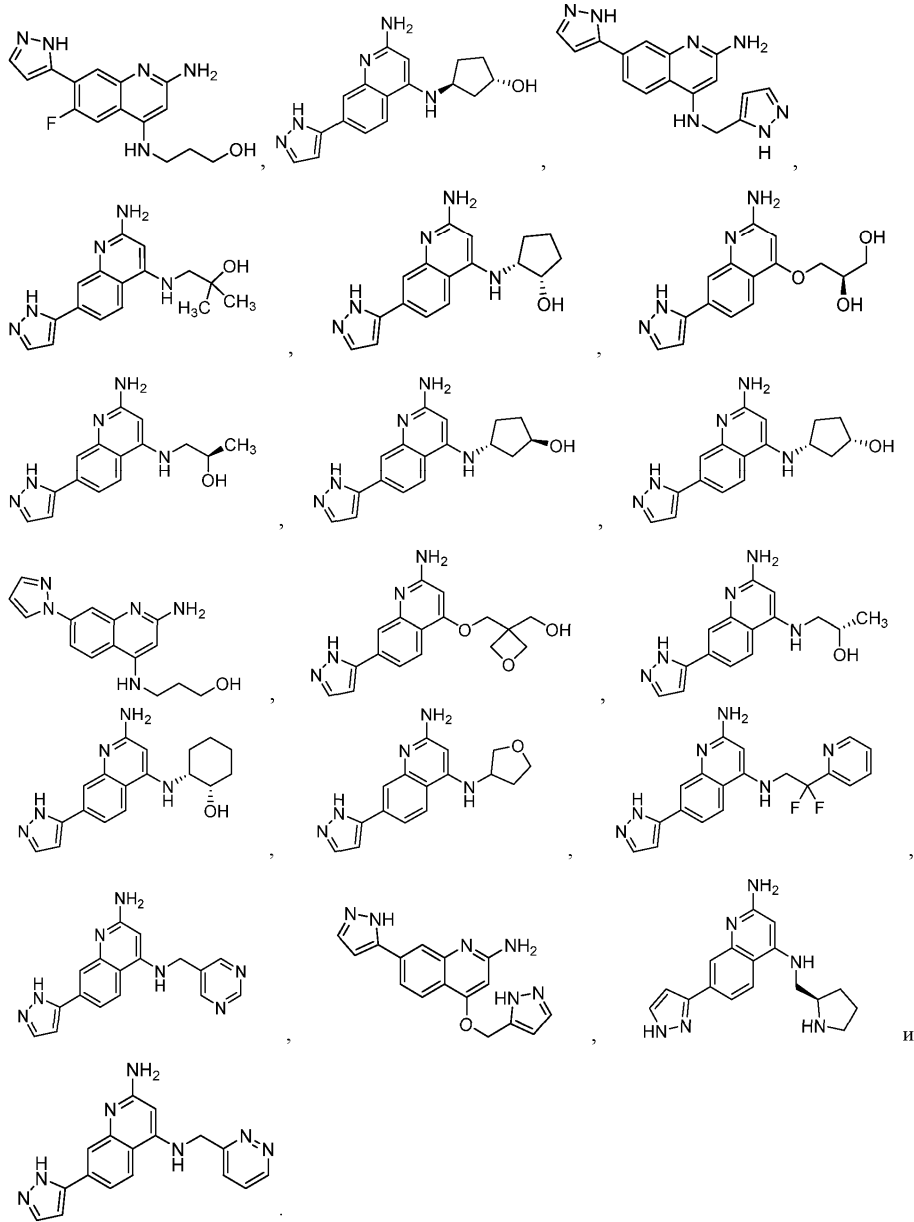
W независимо выбран из:  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3,4}-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1,2}-CH(CH_3)OH$ ,



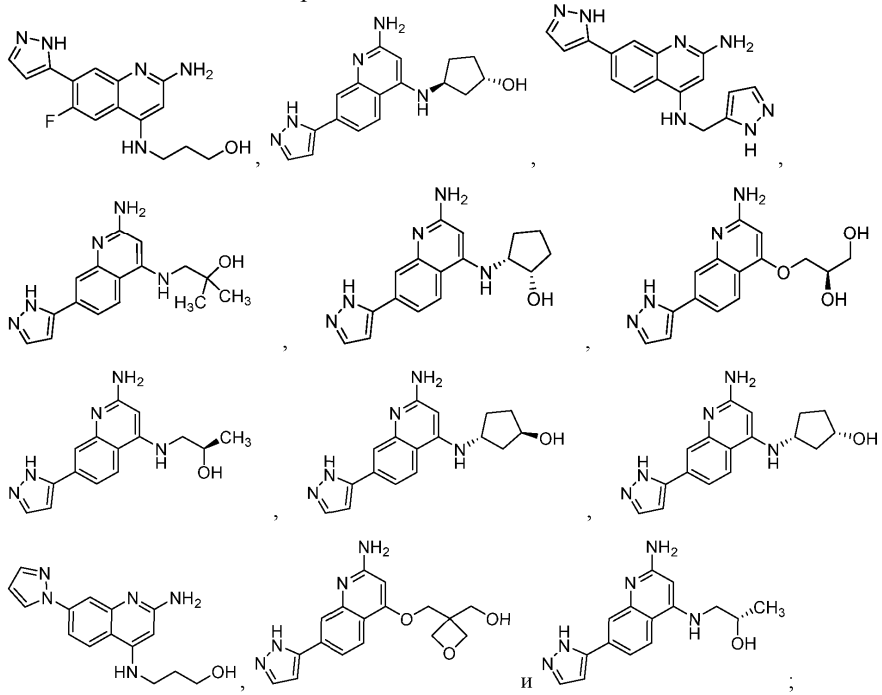
$R^3$  представляет собой ; и

$R^4$  независимо представляет собой H или F.

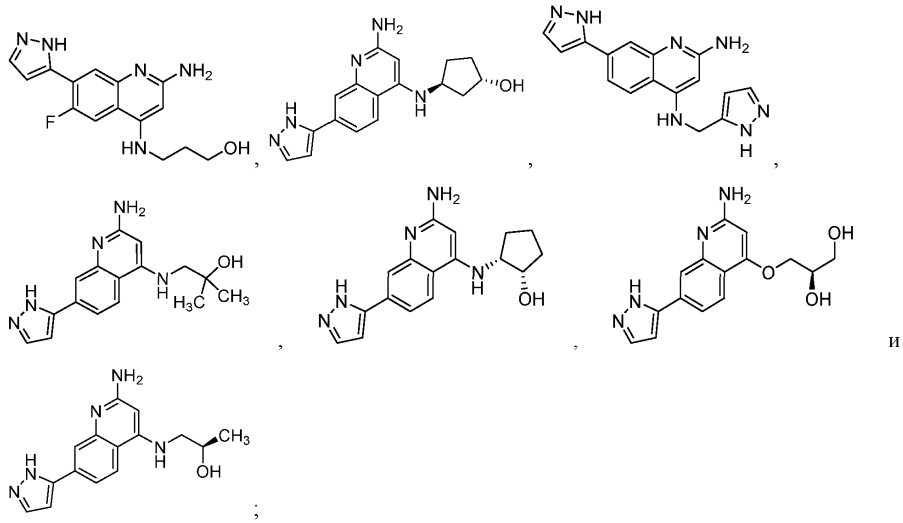
В другом аспекте соединение выбрано из:



или их фармацевтически приемлемой соли.  
В другом аспекте соединение выбрано из:

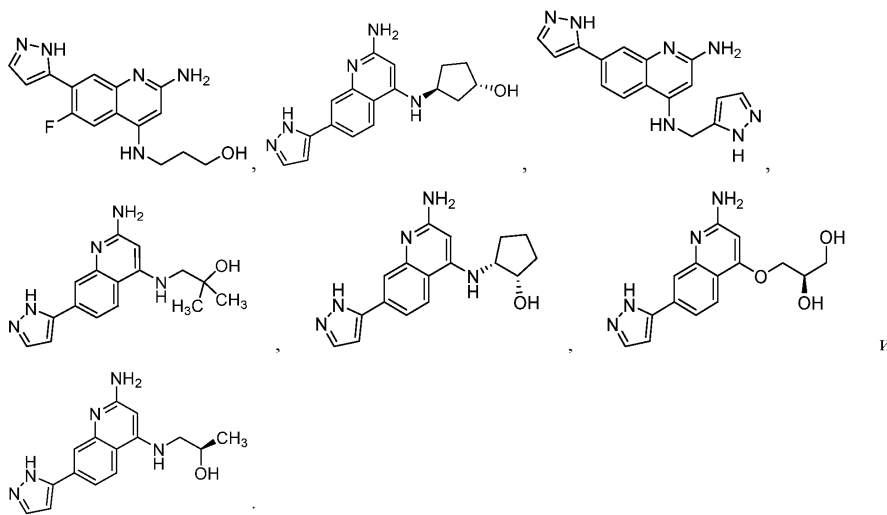


или их фармацевтически приемлемой соли.  
В другом аспекте соединение выбрано из:



или их фармацевтически приемлемой соли.  
В другом аспекте соединение выбрано из:





или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в изобретении предложено соединение, выбранное из приведенных примеров, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в изобретении предложено соединение, выбранное из любого подмножества соединений или отдельного соединения из приведенных примеров в пределах объема любого из вышеуказанных аспектов.

#### Фармацевтические композиции и введение

Согласно некоторым вариантам 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 лекарственную комбинацию) вводили в виде фармацевтической композиции, которая содержит химическое соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и необязательно один или более дополнительных терапевтических агентов, как описано в настоящем изобретении.

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

В некоторых вариантах осуществления химические соединения могут быть введены в комбинации с одним или более общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полочсамеры или другие подобные полимерные матрицы доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, tris, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как  $\alpha$ -,  $\beta$ , и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут быть использованы для улучшения доставки описанных в настоящем изобретении соединений. Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, как описано в настоящем документе, в диапазоне от 0.005 до 100% в соотношении, полученном от нетоксичного вспомогательного вещества. Предусмотренные композиции могут содержать от 0.001 до 100% представленного в настоящем документе химического соединения, согласно одному варианту осуществления от 0.1 до 95%, согласно другому варианту осуществления от 75 до 85%, согласно дополнительному варианту осуществления от 20 до 80%. Существующие способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в настоящей области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).



диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, цетостеарилового эфира макрогола, кокоилкаприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбоксиметабисульфита, эдетата натрия, бензоата натрия, метабиосульфита калия, экстракта семян грейпфрута, метилсульфонилметана (MSM), молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамин А и Е, и ацетата калия.

В некоторых вариантах осуществления суппозитории могут быть получены смешиванием описанных в настоящем изобретении химических соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как какао-масло, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды и жидкими при температуре тела и таким образом тают в прямой кишке и высвобождают активное соединение. Согласно другим вариантам осуществления композиции для ректального введения находится в форме клизмы. В других вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении соединения или их фармацевтическая композиция являются подходящими для местной доставки в пищеварительный или желудочно-кишечный тракт путем перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешивали с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или: а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, манит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, е) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазочными веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае использования капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные вещества. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в заполняемых мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Согласно одному варианту осуществления композиции будут в виде стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать, вместе с представленным в настоящем описании химическим соединением, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальция фосфат или тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или тому подобное; и связующее, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или тому подобное. В другой твердой лекарственной форме порошок, гранулы, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, PEG, полочкамере 124 или триглицеридах) инкапсулированы в капсуле (желатиновой капсуле или капсуле на основе целлюлозы). Также предусмотрены стандартные лекарственные формы, в которых одно или более представленных в настоящем описании химических соединений или дополнительные активные агенты физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетками в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные гелевые капсулы и тому подобное. Также для перорального применения предусмотрены лекарственные формы, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, или лекарственные формы отсроченного высвобождения.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергаторы или консерванты, которые, в частности, полезны для предотвращения роста или воздействия микроорганизмов. Различные консерванты являются хорошо известными и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и, как правило, не содержат нежелательное вещество. Эти композиции могут быть стерилизованы общепринятыми, хорошо известными методиками стерилизации. Для различных вспомогательных веществ пероральных дозированных форм, таких как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. В большинстве случаев достаточным является стандарт USP/NF.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые пероральные дозированные формы дополнительно могут включать один или более компонентов, которые химически и/или структурно обеспечивают композицию для доставки химического соединения в желудок или нижний отдел GI (желудочно-кишечного тракта); например в восходящую ободочную кишку, и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкую кишку. Иллюстративные методики составления описаны, например, в Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802. Примеры включают методики нацеливания на верхние отделы GI, например, Accordion Pill (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипать к слизистым стенкам.

Другие примеры включают методики нацеливания на нижние отделы GI. Для нацеливания на раз-

личные участки желудочно-кишечного тракта доступны несколько кишечнорастворимых/pH-чувствительных покрытий и вспомогательных веществ. Эти материалы, как правило, являются полимерами, которые разработаны для растворения или разрушения в определенных диапазонах pH, выбранных на основании участка GI для желаемого высвобождения лекарственного средства. Эти материалы также функционируют с защитой кислотолабильных лекарственных средств от желудочного сока или с ограничением воздействия в случаях, когда активный ингредиент может раздражать верхний отдел GI (например, серии фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, Coateric (фталат поливинилацетата), фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, серии Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Magcoat). Другие методики предусматривают дозированные формы, которые отвечают на локальную флору в GI тракте, капсулу для регулируемой давлением доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Композиции для глаз могут включать без ограничения одно или более из любых следующих веществ: вискогены (например, карбоксиметилцеллюлозу, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, Pluronic (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, EDTA, SofZia (борную кислоту, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлор-комплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые, как правило, в качестве основы содержат вазелин или другие продукты нефтепереработки. Кремы, содержащие выбранный активный агент, как правило, представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, зачастую либо масло-в-воде, либо вода-в-масле. Основы кремов, как правило, являются смываемыми водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, как правило, содержит вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариновый спирт; водная фаза, зачастую, хотя не обязательно, по объему превышает масляную фазу и, как правило, содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема, как правило, представляет собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае с другими носителями или средами-носителями, основа мази должна быть инертной, стабильной, нераздражающей и гипоаллергенной.

Согласно любому из приведенных выше вариантов осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать одно или более из следующих веществ: липиды, многослойные везикулы, имеющие сшивки между липидными бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе сополимера поли-D,L-молочной кислоты и гликолевой кислоты [PLGA] или на основе полиангидрида, и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои.

#### Дозирование

Количество принимаемого лекарственного средства может варьироваться в зависимости от потребности пациента, тяжести состояния, которое лечат, и используемого конкретного соединения. Определение подходящей дозы для конкретной ситуации может быть определено специалистом в области медицины. Общая суточная доза может быть разделена и введена порциями в течение суток или посредством обеспечения непрерывной доставки. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении соединения вводили в дозе от около 0.001 до около 500 мг/кг (например, от около 0.001 до около 200 мг/кг; от около 0.01 до около 200 мг/кг; от около 0.01 до около 150 мг/кг; от около 0.01 до около 100 мг/кг; от около 0.01 до около 50 мг/кг; от около 0.01 до около 10 мг/кг; от около 0.01 до около 5 мг/кг; от около 0.01 до около 1 мг/кг; от около 0.01 до около 0.5 мг/кг; от около 0.01 до около 0.1 мг/кг; от около 0.1 до около 200 мг/кг; от около 0.1 до около 150 мг/кг; от около 0.1 до около 100 мг/кг; от около 0.1 до около 50 мг/кг; от около 0.1 до около 10 мг/кг; от около 0.1 до около 5 мг/кг; от около 0.1 до около 1 мг/кг; от около 0.1 до около 0.5 мг/кг).

#### Схемы лечения

Вышеупомянутые дозы могут вводиться ежедневно (например, как одна доза или как две или более разделенные дозы) или не ежедневно (например, через сутки, через двое суток, через трое суток, раз в неделю, дважды в неделю, однократно каждые две недели, однократно в месяц).

Согласно некоторым вариантам осуществления период введения, описанного в настоящем изобретении соединения, составляет 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 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. Согласно дополнительному варианту осуществления период, в течение которого останавливали введение, составляет 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 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. Согласно варианту осуществления терапевтическое соединение вводят объекту в период времени, за которым следовал отдельный период времени. Согласно другому варианту осуществления терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода, который следовал за первым периодом, с остановкой введения в течение второго периода, за которым следовал третий период, при котором начинали вве-

дение терапевтического соединения, и затем четвертый период, следовавший после третьего периода, при котором введение останавливали. В аспекте настоящего изобретения период введения терапевтического соединения, за которым следовал период, при котором введение останавливали, повторяли в течение определенного или неопределенного периода времени. Согласно дополнительному варианту осуществления период введения составлял 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 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. Согласно дополнительному варианту осуществления период, в течение которого введение останавливали, составлял 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 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

Согласно некоторым вариантам осуществления представлены способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или расстройство, при котором усиление передачи сигнала NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или расстройство, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, злокачественной опухоли).

##### Показания

Согласно любому из способов, описываемых в настоящем документе, субъект может иметь злокачественную опухоль. В некоторых примерах любого из способов, описываемых здесь, млекопитающего идентифицировали как имеющего злокачественную опухоль или диагностировали у него наличие злокачественной опухоли.

Неограничивающие примеры злокачественной опухоли включают острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, саркому Капоши, лимфому, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль аппендикса, тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, злокачественную опухоль желчных протоков, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль кости, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, сердечную опухоль, цервикальную злокачественную опухоль, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хроническую миелолифферативную неоплазию, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой и толстой кишки, краниофарингиому, злокачественную опухоль желчных протоков, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, злокачественную опухоль глаза, злокачественную опухоль фаллопиевых труб, злокачественную опухоль желчного пузыря, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль, опухоль половых клеток, волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль сердца, злокачественную опухоль печени, гипофаренгиальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль гортани, хронический миелогенный лейкоз, злокачественную опухоль губ и ротовой полости, злокачественную опухоль легкого, меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, злокачественную опухоль рта, злокачественную опухоль ротовой полости, остеосаркому, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль пениса, злокачественную опухоль глотки, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль слюнных желез, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль горла, злокачественную опухоль щитовидной железы, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, вагинальную злокачественную опухоль и злокачественную опухоль вульвы. В некоторых вариантах осуществления не ограничивающие примеры злокачественной опухоли включают: злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль прямой и толстой кишки, злокачественную опухоль поджелудочной железы и злокачественную опухоль предстательной железы.

Способы диагностики у субъекта наличия злокачественной опухоли или идентификации млекопитающего, как имеющего злокачественную опухоль, хорошо известны в данной области техники. Например, профессиональный медик (например, терапевт, ассистент терапевта или медицинский работник младшего или среднего звена) сможет диагностировать злокачественную опухоль у млекопитающего путем осмотра на предмет одного или более симптомов злокачественной опухоли у млекопитающего. Неограничивающие примеры симптомов злокачественной опухоли включают слабость, уплотнение или пальпируемый участок утолщения под кожей, изменение массы тела, желтуху, потемнение или покраснение кожи, не заживающие язвы, изменения имеющихся родинок, изменения физиологических отклонений, непрекращающийся кашель или затрудненное дыхание, затруднение глотания, осиплость, постоянное расстройство желудка или дискомфорт после принятия пищи, непрекращающуюся мышечную или

суставную боль неясной этиологии, непрекращающуюся лихорадку или ночную потливость неясной этиологии, а также кровотечение или гематому неясной этиологии. Способы диагностики у субъекта злокачественной опухоли или идентификации субъекта как имеющего злокачественную опухоль дополнительно могут предусматривать выполнение одного или более диагностических тестов (например, выполнение одного или более диагностических тестов на биоптате или образце крови).

Согласно некоторым примерам любого из способов, описываемых в настоящем документе, субъектом может быть субъект, имеющий злокачественную опухоль, субъект с диагнозом наличия злокачественной опухоли или субъект, идентифицированный как имеющий злокачественную опухоль, который был нечувствительным к получаемому ранее лечению по поводу злокачественной опухоли. В уровне техники известны диагностические тесты для диагностирования у субъекта наличия злокачественной опухоли или для идентификации млекопитающего как имеющего злокачественную опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления представлены способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или расстройство, при котором усиление передачи сигнала NLRP3 может корректировать дефицит врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или расстройство, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессирующему состоянию, заболевания или расстройства (например, злокачественной опухоли).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения злокачественной опухоли, где злокачественной опухолью может быть любой тип злокачественной опухоли, который не вызывает оптимального ответа врожденной иммунной системы.

Врожденная иммунная система обозначает часть иммунной системы, состоящую из клеток, которые реагируют на такие угрозы для организма, как инфекции или рак, антиген-неспецифическим путем и стимулируют адаптивную антиген-специфическую иммунную систему. В общем, полное удаление негативного фактора и длительная защита (=иммунитет) требуют активности адаптивной, антигенспецифической иммунной системы, которая, в свою очередь, зависит от стимуляции врожденной иммунной системой. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения в случае, когда тип рака выбирается, основываясь на устойчивости к Т-клеточно-ингибированию иммунной контрольной точки, либо независимо от типа рака и на основании неполучения ответа на предыдущую терапию ингибитором Т-клеточной контрольной точки, либо исходя из типа рака, который обычно резистентен к терапии, ингибиторами контрольных точек Т-клеток, такого как гормональный рецепторно-положительный рак молочной железы, литная стабильная злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. В некоторых других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения рака, включающий агонист NLRP3 по настоящему изобретению, для лечения невоспалительных опухолей с низкой инфильтрацией CD8+ Т-клетками для усиления иммуногенности опухоли и стимуляции воспалительных реакций. Например, может быть использована комбинация для лечения солидной опухоли на основе результатов биопсии, которая продемонстрировала низкую инфильтрацию CD8+ Т-клетками или низкую экспрессию генов, продуцируемых CD8+ Т-клетками.

Устойчивость к ингибированию Т-клеточной контрольной точки обозначает прогрессирование рака при терапии или отсутствие ответа в течение 6 месяцев на терапию в соответствии с критериями оценки ответа для соответствующего типа рака, такими как RECIST 1.1, для большинства солидных опухолей.

Инфильтрация Т-клетками обозначает процент Т-клеток всех ядросодержащих клеток, определяемый с помощью иммуногистохимии образцов биоптата опухоли. Инфильтрация CD8+ Т-клетками обозначает процент CD8+ клеток всех ядросодержащих клеток, определяемый с помощью иммуногистохимии образцов биоптата опухоли. В дополнение к иммуногистохимии для количественного определения CD8+ Т-клеток в образцах биоптата, экспрессия генов, вызванная CD8+ Т-клетками, продуцирующими интерферон- $\gamma$ , может быть измерена с помощью количественной оценки mRNA с использованием, например, секвенирования нового поколения и получения информации о инфильтрации CD8+ Т-клетками. Уровни низкой и высокой инфильтрации CD8+ Т-клетками разрабатываются различными группами с помощью иммуногистохимических методик количественного определения mRNA и учитывают спектр инфильтрации CD8+ Т-клетками при злокачественных опухолях, а также при специфических онкологических заболеваниях.

Согласно любому из способов, описываемых в настоящем документе, субъект может иметь инфекционное заболевание. Согласно некоторым примерам любого из способов, описываемых здесь, субъект был идентифицирован как имеющий инфекционное заболевание или у него было диагностировано наличие инфекционного заболевания. Например, инфекционное заболевание может быть вызвано бактерией, вирусом, грибом, паразитом или микобактерией.

Неограничивающие примеры инфекционного заболевания включают: инфекцию *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, атровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*, балантидиоз, инфекцию *Baylisascaris*, ВК-вирусную инфекцию, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, бо-

ливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язву Бурули, инфекцию *Calicivirus*, кампилобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, воспаление подкожной клетчатки, болезнь Чагаса, шанкроид, ветряную оспу, чикунгунью, хламидийную инфекцию, инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, болезнь Крейтцфельда-Якоба, конго-крымскую геморрагическую лихорадку, криптококкоз, криптоспоридиоз, кожный синдром "блуждающей личинки", цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку Денге, инфекцию *Desmodemus*, диентамебиаз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекционную эритему, внезапную экзантему, фасциолопсидоз, фасциолез, фатальную семейную бессонницу, филяриоз, пищевое отравление, вызванное *Clostridium myonecrosis*, инфекцию, вызванную свободноживущей амемой, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (GSS), гиардиоз, сап, гнатостомоз, гонореею, паховую гранулему, инфекцию, вызываемую стрептококком группы А, инфекцию, вызываемую стрептококком группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, болезнь "рука-нога-рот", хантавирусный легочный синдром, заболевание, вызванное вирусом Heartland, инфекцию *Helicobacter pylori*, гемолитический уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, инфекцию *Herpes simplex*, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию, эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, метапневмовирусную инфекцию человека, моноритарный эрлихиоз человека, инфекцию вируса папилломы человека, инфекцию вируса парагриппа человека, гименолепидоз, инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр, грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, ласскую лихорадку, болезнь легионеров, понтиакскую лихорадку, лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриатоз, лимфоцитарный хориоменингит, малярию, геморрагическую лихорадку Марбург, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококковую болезнь, метагонимоз, микроспоридиоз, контактный моллюск, оспу обезьян, свинку, крысиный 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, воспалительное заболевание органов малого таза, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, Ку-лихорадку, бешенство, возвратную лихорадку, инфекцию респираторно-синцициального 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, споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, дерматомикоз бороды и усов, глубокому трихофитию, дерматофитию туловища, паховый дерматомикоз, микоз кистей, черный лишай, дерматофитию стоп, дерматофитный онихомикоз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихиноз, трихомониаз, трихуроз, туберкулез, туляремию, тифоидную лихорадку, инфекцию *Ureaplasma urealyticum*, лихорадку долины, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, йерсениоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Способы диагностики у субъекта наличия инфекционного заболевания или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание хорошо известны в данной области техники. Например, профессиональный медик (например, терапевт, ассистент терапевта или медицинский работник младшего или среднего звена) сможет диагностировать инфекционное заболевание у субъекта путем осмотра на предмет одного или более симптомов инфекционного заболевания у субъекта. Неограничивающие примеры симптомов инфекционного заболевания включают: лихорадку, диарею, утомляемость и боль в мышцах. Способы диагностики у млекопитающего наличия инфекционного заболевания или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание дополнительно могут предусматривать проведение одного или более диагностических тестов (например, проведение одного или более диагностических тестов на биоптате или образце крови). Из уровня техники известны диагностические тесты для диагностирования у субъекта наличия инфекционного заболевания или для идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание.

#### Комбинированная терапия

Это раскрытие рассматривает схемы как монотерапии, так и комбинированной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, дополнительно могут включать назначение одного или более дополнительных видов терапии (например, одного или более дополнительных терапевтических средств и/или одного или более терапевтических режимов) в комбинации с введением соединений, описываемых здесь.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, до-

полнительно могут включать назначение одного или более дополнительных видов противораковых терапий.

Один или более дополнительных видов противораковых терапий может включать без ограничения хирургическое вмешательство, радиотерапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию, противораковые вакцины (например, вакцину против HPV, вакцину против гепатита В, Oncophage, Provenge) и генную терапию, а также их комбинацию. Иммунотерапия включает без ограничения адоптивную клеточную терапию, получение стволовых клеток и/или дендритных клеток, переливания крови, лаважи и/или другие методики лечения, в том числе без ограничения замораживание опухоли.

Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более дополнительными видами противораковых терапий является химиотерапия, которая может предусматривать введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный тип противораковой терапии (химиотерапевтический агент) включает иммуномодуляторный фрагмент, например ингибитор иммунных контрольных точек. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления ингибитор иммунных контрольных точек нацеливается 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), MHC класса II - LAG3, 4-1BB-4-1BB лиганда, OX40-OX40 лиганда, GITR, GITR лиганда-GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40 лиганда, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM-BTLA, HVEM-CD160, HVEM-LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80-PDL-1, PDL2-CD80, CD244, CD48-CD244, CD244, ICOS, ICOS-ICOS лиганда, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, бутирофилинов, в том числе BTNL2, семейства Siglec, представителей семейств 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, VEGF, нейтрофилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4, или PD1, или PD-L1) и других иммуномодуляторных средств, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), IL-10, трансформирующий фактор роста-β (TGFβ), CD39, CD73 аденозин-C039-C073 и CXCR4-CXCL12. См., например, Postow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек нацеливается на рецептор иммунных контрольных точек, 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 (известного также как "OPDIVO"; ранее обозначавшегося как 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538), пембролизумаба (известного также 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 патент США № 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. WO 2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 70:136 (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, WO 2017/133540); BMS-936559 (ранее обозначавшегося как 12A4 или MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), MPDL3280A (известного также как RG7446, атезолизумаб и TECENTRIQ; патент США № 8217149; см. также Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), дурвалумаба (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; см. WO 2011/066389), авелумаба (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO 2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO 2016/149201), 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)); урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилумаба, CP-870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунисертиба, улокуплумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC-90002, бевализумаба, MNRP1685A, ипилимумаба (YERVOY; патент США № 6984720), МК-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; WO 2016/196237) и тремелимумаба (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, дурвалумаба, авелумаба, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, CK-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 обозначавшегося MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), авелумаба (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201,



эмактузумаба, INCB024360, галунисертиба, улокуплумаба, ВКТ140, бавитуксимаба, СС-90002, бевацизумаба и МNRP1685А.

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.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным противораковым агентом (химиотерапевтическим агентом) является агонист STING. Например, агонист STING может включать циклические динуклеотиды, такие как cAMP, cGMP и cGAMP, а также модифицированные циклические динуклеотиды, которые включают один или более из следующих признаков модификации: связь 2'-O/3'-O, фосфоротиоатная связь, аналог аденина и/или гуанина, 2'-ОН модификация (например, -ОН<sub>3</sub> или замещение, например, -F или N3). См., например, WO 2014/189805.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является алкилирующий агент. Алкилирующие агенты называются таким образом за их способность алкилировать множество нуклеофильных функциональных групп при условиях, присутствующих в клетках, в том числе без ограничения в раковых клетках. Согласно следующему варианту осуществления алкилирующий агент включает без ограничения цисплатин, карбоплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин. Согласно варианту осуществления алкилирующие агенты могут функционировать путем нарушения клеточной функции за счет формирования ковалентных связей с амино, карбоксильными, сульфгидрильными и фосфатными группами в биологически важных молекулах, или они могут действовать путем модификации клеточной ДНК. Согласно следующему варианту осуществления алкилирующий агент является синтетическим, полусинтетическим или производным. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является антиметаболит. Антиметаболиты маскируются под пурины или пиримидины, структурные блоки ДНК и в целом предотвращают включение этих веществ в ДНК в ходе "S" фазы (клеточного цикла), останавливая нормальное развитие и деление. Антиметаболиты также могут воздействовать на синтез РНК. Согласно варианту осуществления антиметаболит включает без ограничения азатиоприн и/или меркаптопурин. Согласно следующему варианту осуществления антиметаболит является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является растительный алкалоид и/или терпеноид. Такие алкалоиды получены из растений и блокируют клеточное деление, в основном, путем предотвращения функции микротрубочек. Согласно варианту осуществления растительным алкалоидом и/или терпеноидом является алкалоид барвинка, подофиллотоксин и/или таксан. Алкалоиды барвинка, в целом, связываются со специфическими сайтами в тубулине, ингибируя сборку тубулина в микротрубочки, как правило, в ходе М-фазы клеточного цикла. Согласно варианту осуществления алкалоид барвинка получают без ограничения из мадагаскарского барвинка, катарантуса розового, *Catharanthus roseus* (ранее известного как *Vinca rosea*). Согласно варианту осуществления алкалоид барвинка включает без ограничения винкристин, винбластин, винорелбин и/или виндезин. Согласно варианту осуществления таксан включает без ограничения таксол, паклитаксел и/или доцетаксел. Согласно следующему варианту осуществления растительный алкалоид или терпеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным. Согласно следующему варианту осуществления подофиллотоксином является без ограничения этопозид и/или тенипозид. Согласно варианту осуществления таксаном является без ограничения доцетаксел и/или ортатаксел. Согласно варианту осуществления противораковым терапевтическим средством является топоизомераза. Топоизомеразы являются незаменимыми ферментами, которые поддерживают топологию ДНК. Ингибирование топоизомеразы I типа или II типа препятствует как транскрипции, так и репликации ДНК путем нарушения надлежащей сверхспирализации ДНК. Согласно следующему варианту осуществления ингибитором топоизомеразы является без ограничения ингибитор топоизомеразы I типа или ингибитор топоизомеразы II типа. Согласно варианту осуществления ингибитором топоизомеразы I типа является без ограничения камптотецин. Согласно другому варианту осуществления камптотецин представляет собой без ограничения эксатекан, иринотекан, луртотекан, топотекан, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) и/или ST 1481. Согласно варианту осуществления ингибитором топоизомеразы II типа является без ограничения эпиподофиллотоксин. Согласно следующему варианту осуществления эпиподофиллотоксин представляет собой без ограничения амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид. Согласно следующему варианту осуществления топоизомераза является синтетической, полусинтетической или производным, в том числе обнаруживаемые в природе вещества, такие как, без ограничения, эпиподофиллотоксины, встречающиеся в природе в корне подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum*).

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является стильбеноид. Согласно следующему варианту осуществления стильбеноид включает без ограничения ресвератрол, пикаетаннол, пиносилвин, птеростильбен, альфа-виниферин, ампелопсин А, ампелопсин Е, диптоиндонезин С, диптоиндонезин F, эпсилон-виниферин, флексуозол А, гнетин Н, хемслеянол D, хопафенол, транс-диптоиндонезин В, аstringин, пицеид и диптоиндонезин А. Согласно сле-

дующему варианту осуществления стильбеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является цитотоксический антибиотик. Согласно варианту осуществления цитотоксический антибиотик представляет собой без ограничения актиномицин, антрацендион, антрациклин, талидомид, дихлоруксусную кислоту, никотиновую кислоту, 2-дезоксиглюкозу и/или клофазимин. Согласно варианту осуществления актиномицин представляет собой без ограничения актиномицин D, бацитрацин, колистин (полимиксин E) и/или полимиксин B. Согласно другому варианту осуществления антрацендион представляет собой без ограничения митоксантрон и/или пиксантрон. Согласно следующему варианту осуществления антрациклин представляет собой без ограничения блеомицин, доксорубицин (адриамицин), даунорубицин (дауномицин), эпирубицин, идарубицин, митомицин, пликамицин и/или валрубицин. Согласно следующему варианту осуществления цитотоксический антибиотик является синтетическим, полусинтетическим или производным.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный химиотерапевтический агент выбран из эндостатина, ангиогенина, ангиостатина, хемокинов, ангиоаррестина, ангиостатина (плазминогенного фрагмента), полученных из коллагена базальной мембраны противоангиогенных факторов (тамстатина, канстатина или аррестина), противоангиогенного антитромбина III, ингибиторов передачи сигнала, полученного из хряща ингибитора (CDI), фрагмента комплемента CD59, фрагмента фибринонектина, гро-бета, гепариназ, фрагмента гексасахарида гепарина, человеческого хорионического гонадотропина (hCG), интерферона альфа/бета/гамма, интерферон-индуцибельного белка (IP-10), интерлейкина-12, крингл 5 (плазминогенного фрагмента), ингибиторов металлопротеиназы (TIMP), 2-метоксиэстрадиола, ингибитора плацентной рибонуклеазы, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного фактора-4 (PF4), 16-kD фрагмента пролактина, родственного пролиферину белка (PRP), различных ретиноидов, тетрагидрокортизола-S, тромбоспондина-1 (TSP-1), трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β), васкулостатина, вазостатина (фрагмента кальретинулина) и тому подобного. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный химиотерапевтический агент выбран из абиратерона ацетата, алтратамина, ангидровинбластина, ауристатины, 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-1-L-пролин-трет-бутиламида, кахектина, цемадотина, хлорамбуцила, циклофосфамида, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксиде-8'-норвин-калейкобластина, доцетаксола, доксетаксела, циклофосфамида, карбоплатина, кармустина, цисплатина, криптофицина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина (DTIC), дактиномицина, даунорубицина, децитабина, доластатина, доксорубицина (адриамицина), этопозида, 5-фторурацила, финастериды, флутамида, гидроксимочевины и гидроксимочевинатаксанов, ифосфамида, лиарозола, лонидамина, ломустина (CCNU), MDV3100, мехлорэтамин (азотистого иприта), мелфалана, изетионата мивобулина, ризоксина, сертенефа, стрептозоцина, митомицина, метотрексата, таксанов, нилутамида, онапристона, паклитаксела, преднемустина, прокарбазина, RPR109881, фосфата страмустина, тамоксифена, тасонермина, таксола, третиноина, винбластина, винкристина, сульфата виндезина и винфлурина.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным химиотерапевтическим агентом является платина, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн, меркаптопурин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, этопозид и тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид, этопозида фосфат, тенипозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабин, таксан, лейковорин, митомицин C, тегафур/урацил, идарубицин, флударабин, митоксантрон, ифосфамид и доксорубицин. Дополнительные агенты включают ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), в том числе без ограничения рапамицин, эверолимус, темзиролимус и дефоролимус.

Согласно другим вариантам осуществления дополнительный химиотерапевтический агент может быть выбран из упомянутых в патенте США № 7927613.

Согласно еще одному варианту осуществления способы могут дополнительно включать введение одного или обоих из (i) одного или более противогрибковых агентов (например, выбранных из группы бифоназола, бутконазола, клотримазола, экконазола, кетоназола, луликконазола, миконазола, омоконазола, оксиконазола, сертаконазола, сулконазола, тиюконазола, албаконазола, эфинаконазола, эпозиконазола, флуконазола, изавуконазола, итраконазола, позаконазола, 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) одного или более антибиотиков (например, выбранных из группы амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина, паромомицина, стрептомицина, спектиномицина, гелданамицина, гербимицина, рифаксимина, лоракарбефа, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина, меропенема, цефалорексила, цефазолина, цефалотина, цефалозина, цефалексина, цефаклора, цефамандола, цефокситина, цефпрозила, цефуросима, цефиксима, цефдинира, цефдиторена, цефоперазона, цефотаксима, цефподоксима, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима, цефтриаксона, цефепима, цефтаролин фозамила, цефто-

бипрола, тейкопланина, ванкомицина, телаванцина, далбаванцина, оритаванцина, клиндамицина, линкомицина, даптомицина, азитромицина, 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, цiproфлорксацина, эноксацина, гатифлорксацина, гемифлорксацина, левофлорксацина, ломефлорксацина, моксифлорксацина, налидиксовой кислоты, норфлорксацина, офлорксацина, тровафлорксацина, грепафлорксацина, спарфлорксацина, темафлорксацина, мафенида, сульфацилазида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфадиметоксина, сульфаметоксазола, сульфанилимида, сульфазалазина, сульфизоксазола, триметоприм-сульфаметоксазола, сульфонамидохризоидина, демеклоциклина, миноциклина, окситетрациклина, тетрациклина, клофаземина, дапзона, дапреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изиниазида, пиразинамида, рифампицина, рифабутина, рифапентина, стрептомицина, арсфенамина, хлорамфеникола, фосфомидовой кислоты, метронидазола, муприцидина, платенсимидина, квинупристина, далопристина, тиамфеникола, тигециклина, тинидазола, триметоприма и теиксобактина).

Согласно некоторым вариантам осуществления второй терапевтический агент или режим вводят субъекту до контакта с химическим соединением или до введения химического соединения (например, за приблизительно 1 ч, или за приблизительно 6 ч, или за приблизительно 12 ч, или за приблизительно 24 ч, или за приблизительно 48 ч, или за приблизительно 1 неделю, или за приблизительно 1 месяц).

Согласно другим вариантам осуществления второй терапевтический агент или режим вводят субъекту приблизительно в то же время, что и контактирование с химическим соединением или введение химического соединения. В качестве примера, второй терапевтический агент или режим и химическое соединение обеспечивают субъекту одновременно в одной и той же лекарственной форме. В качестве другого примера, второй терапевтический агент или режим и химическое соединение обеспечивают субъекту параллельно в отдельных лекарственных формах.

Согласно еще другим вариантам осуществления второй терапевтический агент или режим вводят субъекту после контакта с химическим соединением или после введения химического соединения (например, через приблизительно 1 ч, или через приблизительно 6 ч, или через приблизительно 12 ч, или через приблизительно 24 ч, или через приблизительно 48 ч, или через приблизительно 1 неделю, или через приблизительно 1 месяц).

#### Отбор пациентов

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента) при необходимости такого лечения (например, с помощью биопсии, эндоскопии или другого традиционного способа, известного в уровне техники). Согласно некоторым вариантам осуществления белок NLRP3 может служить биомаркером для некоторых типов рака.

Согласно некоторым вариантам осуществления химические соединения способы и композиции, описываемые в настоящем документе, могут быть применены для некоторых групп устойчивых к лечению больных (например, больных, устойчивых к ингибиторам контрольных точек).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному получению 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 приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая его, может быть использована в качестве лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства, модулирующего активность NLRP3. В некоторых вариантах осуществления модулирование включает агонизирование NLRP3.

#### Способы получения

Как будет понятно специалисту в данной области техники, способы синтеза соединений формул в данном описании будут очевидны для специалистов в данной области. Например, соединения, описанные здесь, могут быть синтезированы, например, с использованием одного или более способов, описанных здесь, и/или с использованием способов, описанных, например, в патенте США № 2015/0056224. Преобразования в химии синтеза и методологии использования защитных групп (введение и снятие защитных групп), применяемые для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники и включают, например, такие, которые описаны в 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); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях. Исходные материалы, используемые при получении соединений по изобретению, известны, получены известными способами или являются коммерчески доступными. Специалист в данной области также примет во внимание, что условия и реагенты, описанные в настоящем документе, могут быть взаимозаменяемыми с альтернативными эквивалентами, принятыми в данной области техники. Например, во многих реакциях триэтиламин может быть взаимозаменяем с другими основаниями, такими как ненуклеофильные основания (например, диизопропиламин, 1,8-диазабисциклоундец-7-ен, 2,6-ди-трет-бутилпиридин или тетрабутилфосфазен).

Специалист в данной области техники примет во внимание множество аналитических методик, которые могут быть использованы для характеристики соединений, описанных в настоящем документе, включая, например,  $^1\text{H}$  ЯМР, гетероядерный ЯМР, масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию и инфракрасную спектроскопию. Вышеприведенный список представляет собой подгруппу способов определения характеристик, доступных для квалифицированного специалиста, и не предназначен для ограничения.

Чтобы дополнительно проиллюстрировать вышеизложенное, включены следующие неограничивающие примерные схемы синтеза. Варианты этих примеров в пределах объема формулы изобретения находятся в компетенции специалиста в данной области техники и рассматриваются как находящиеся в пределах объема изобретения, как описано и заявлено в настоящем документе. Читатель примет во внимание, что квалифицированный специалист, обладающий настоящим раскрытием, и специалист в данной области техники смогут подготовить и использовать данное изобретение без исчерпывающих примеров.

Следующие аббревиатуры обладают нижеприведенным значением:

- ACN = ацетонитрил
- Ac<sub>2</sub>O = уксусный ангидрид
- AcOH = уксусная кислота
- BnOH = бензиловый спирт
- CDCl<sub>3</sub> = хлороформ-d
- CD<sub>3</sub>OD = метанол-d
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = дихлорметан
- CH<sub>3</sub>ReO<sub>3</sub> = метилтриоксорений
- conc. = концентрированный
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат цезия
- CuI = иодид меди (I)
- d = дублет
- DCM = дихлорметан
- DCE = 1,2-дихлорэтан
- DIAD = диизопропил азодикарбоксилат
- DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин
- DMF = N,N-диметилформамид
- DMSO = диметилсульфоксид
- ES = электрораспылительная ионизация
- Et<sub>2</sub>O = диэтиловый эфир
- EtOAc = этилацетат
- EtOH = этанол
- экв. = эквиваленты
- г = граммы
- ч = часы
- HCl = хлорид водорода (обычно в виде раствора)
- H<sub>2</sub>O = вода
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = пероксид водорода
- НАТУ = 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафтор-фосфат
- HCl = хлорид водорода или соляная кислота
- HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография
- I<sub>2</sub> = иод
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия
- K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = фосфат калия, двухосновный
- KI = иодид калия
- л = литр
- ЖХ-МС = хромато-масс-спектрометрия
- LiBH<sub>4</sub> = борогидрид лития
- m = мультиплет

$m/z$  = отношение массы к заряду  
 М = молярный  
 m-CPBA = мета-хлорпероксибензойная кислота  
 мг = миллиграмм(ы)  
 MeOH = метанол  
 МГц = мегаГерц  
 мл = миллилитр(ы)  
 ммоль = миллимоль(и)  
 NaNH = гидрид натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> = гидрокарбонат натрия  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат натрия  
 NaOH = гидроксид натрия  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = сульфат натрия  
 NEt<sub>3</sub> и TEA = триметиламин  
 NH<sub>4</sub>OH и NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O = гидроксид аммония  
 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> = гидрокарбонат аммония  
 нм = нанометр  
 PBr<sub>3</sub> = трибромид фосфора  
 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> = бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>DCM = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорметан комплекс  
 Pd(OH)<sub>2</sub> = гидроксид палладия  
 PMB = пара-метоксибензил  
 POCl<sub>3</sub> = оксихлорид фосфора  
 ppm = частей на миллион  
 Pt = платина  
 Pt/C = платина на углеродных носителях  
 RP = обращенно-фазовый  
 s = синглет  
 t = триплет  
 ТЗР = 1-пропанфосфоновый ангидрид  
 t-BuOK = трет-бутоксид калия  
 TFA = трифторуксусная кислота  
 TLC = тонкослойная хроматография  
 TsCl и TosCl = пара-толуолсульфонилхлорид  
 °C = градусы Цельсия  
 мкм = микрометр  
 мкмоль = микромоль(и)

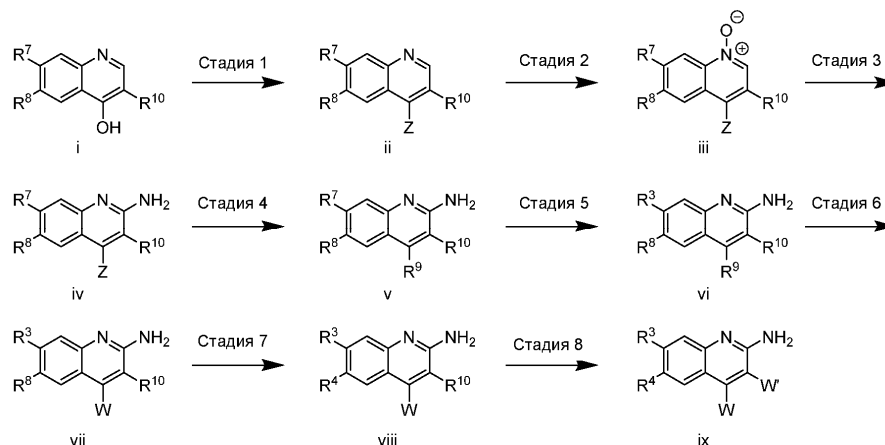
#### Общие способы для соединений по изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с способами синтеза, известными в области синтетической органической химии или их вариациями, как это понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Соединения данного изобретения могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в этом разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих реагентам и используемым материалам, и пригодных для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и приемы проведения исследования, выбираются в качестве стандартных условий для этой реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместимой с предлагаемыми реагентами и реакциями.

Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и тогда необходимо использовать альтернативные методики. Иногда для этого потребуются решение изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для подготовленного специалиста-практика, является Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Соединения формулы (I) могут быть получены посредством способов, показанных на следующих схемах. Как показано на них, конечный продукт представляет собой соединение, имеющее ту же структурную формулу, что и формула (I). Следует понимать, что любое соединение формулы (I) может быть получено с использованием схем путем подходящего выбора реагентов с соответствующим замещением. Растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко выбраны одним из специалистов в данной области. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистом в данной области. Компоненты соединений являются такими, как определено здесь или в другом месте настоящего описания. Синтез соединений формулы (I) может быть осуществлен с использованием способов, представленных на схемах 1 и 2.

Схема 1



Стадия 1: первая стадия схемы 1 начинается с подходящим образом функционализированного хинолинола (i). При желании группы  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^{10}$  могут представлять собой группы  $R^3$ ,  $R^4$  и  $W'$ , находящиеся в конечном продукте. В качестве альтернативы, одна или более из этих групп может представлять собой группы, которые могут быть модифицированы на более поздней стадии синтеза, такие как бром. Этот хинолинол может быть приобретен коммерчески или может быть синтезирован способами, известными специалисту в данной области. На стадии 1 спиртовая группа соединения (i) может быть преобразована в галогеновую группу или сульфонат сложного эфира, такую как хлор, бром или трифлат. Если целевой группой  $Z$  является хлор, это преобразование может быть осуществлено путем обработки соединения (i) реагентом, таким как фосфорилхлорид, в растворителе, таком как толуол. Альтернативно, если целевой группой  $Z$  является бром, это преобразование может быть осуществлено путем обработки соединения (i) реагентом, таким как трибромид фосфора, в растворителе, таком как DMF. Альтернативно, если целевая группа  $Z$  представляет собой трифлат, это преобразование может быть осуществлено путем обработки соединения (i) таким реагентом, как трифторметансульфонил хлорид, реагентом, таким как 4-диметиламинопиридин, и основанием, таким как основание Хунига, в растворителе, таком как дихлорметан.

Стадия 2: на стадии 2 схемы 1 соединение (ii) преобразуют в N-оксид (iii) путем обработки соответствующим окислителем, таким как мета-хлорпероксибензойная кислота, в растворителе, таком как DCM.

Стадия 3: на стадии 3 схемы 1 соединение (iii) преобразуют в амин (iv) путем обработки соответствующим активирующим реагентом, таким как тозилхлорид, и источником аммиака, таким как хлорид аммония и триэтиламин, в соответствующем растворителе, таком как DCM.

Стадия 4: на стадии 4 схемы 1 галоген  $Z$  соединения (iv) преобразуют в группу  $R^9$  соединения (v). Группа  $R^9$  может представлять собой группу  $W$ , необходимую в конечном соединении; альтернативно, это может быть группа, которая может быть преобразована в группу  $W$  на более поздней стадии синтеза. Специалист в данной области примет во внимание, что способ осуществления этого преобразования будет зависеть от природы групп  $R^9$  и  $Z$ . Например, если  $Z$  представляет собой хлор и целевая группа  $R^9$  представляет собой амин, это преобразование может быть осуществлено путем нагревания соединения (iv) до подходящей температуры, такой как  $120^\circ\text{C}$ , с подходящим амином и основанием, таким как основание Хунига, в растворителе, таком как DMSO. Альтернативно, если  $Z$  представляет собой хлор и целевая группа  $R^9$  представляет собой простой эфир, это преобразование может быть осуществлено путем нагревания соединения (iv) до подходящей температуры, такой как  $100^\circ\text{C}$ , с подходящим спиртом и основанием, таким как трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как NMP. Альтернативно, если  $Z$  представляет собой бром и целевая группа  $R^9$  представляет собой алкин, это преобразование может быть осуществлено путем нагревания соединения (iv) до подходящей температуры, такой как  $70^\circ\text{C}$ , с подходящим алкином, иодидом меди (I), подходящим основанием, таким как основание Хунига, и подходящим источником палладия, таким как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), в подходящем растворителе, таком как THF. Альтернативно, если  $Z$  представляет собой трифлат и целевая группа  $R^9$  является необязательно замещенной алкильной группой, эта стадия может быть выполнена путем обработки со-

единения (iv) подходящей алкилбороновой кислотой или сложным эфиром, катализатором, таким как комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM, и основанием, таким как карбонат цезия, в растворителе, таком как диоксан.

Стадии с 5 по 8 схемы 1 состоят из серии необязательных манипуляций с функциональными группами для преобразования заместителей R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> в промежуточном соединении (v) в заместители R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, W и W', являющиеся целевыми в конечном соединении (ix). Специалист в данной области примет во внимание, что некоторые или все эти стадии могут быть необязательными в зависимости от групп, находящихся в соединениях (v) и (ix). Специалист в данной области также примет во внимание, что для некоторых субстратов эти стадии могут выполняться в альтернативном порядке.

Стадия 5: стадия 5 схемы 1 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>7</sup> в промежуточном соединении (v) в группу R<sup>3</sup>, находящуюся в молекуле (vi). Например, если R<sup>7</sup> представляет собой бром и целевая группа R<sup>3</sup> является ароматической или гетероароматической группой, это преобразование может быть осуществлено путем взаимодействия промежуточного соединения (v) с необязательно защищенной ароматической или гетероароматической бороновой кислотой или бороновым эфиром, катализатором, таким как комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM, и основанием, таким как трикалийфосфат, в смеси растворителей, таких как диоксан и вода. Если установленная группа содержит защитную группу, дополнительная необязательная стадия может быть проведена для удаления этой защитной группы при соответствующих условиях, если это желательно. Например, если установленная группа представляла собой пиразол с защитной тетрагидропирановой группой, тетрагидропиран может быть удален путем реакции с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в растворителе, таком как дихлорметан. Альтернативно, если R<sup>7</sup> представляет собой бром и целевая группа R<sup>3</sup> является ароматической или гетероароматической группой, это преобразование может быть осуществлено путем взаимодействия промежуточного соединения (v) сначала с соединением, таким как комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM бис(пинаколато)диборон, реагентом, таким как ацетат калия, и катализатором, таким как комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM, в растворителе, таком как диоксан, с последующим взаимодействием полученного боронового эфира с подходящим арил- или гетероарилгалогенидом, основанием, таким как карбонат натрия, и катализатором, таким как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), в соответствующей смеси растворителей, таких как диоксан и вода. Альтернативно, если R<sup>7</sup> представляет собой бром и целевая группа R<sup>3</sup> является гетероциклом, связанным через атом азота, эта стадия может быть осуществлена путем реакции промежуточного соединения (v) с соответствующим гетероциклом в присутствии источника меди, такого как иодид меди (I), основания, такого как карбонат натрия, и лиганда, такого как N,N'-диметилаэтан-1,2-диамин, в подходящем растворителе, таком как DMSO.

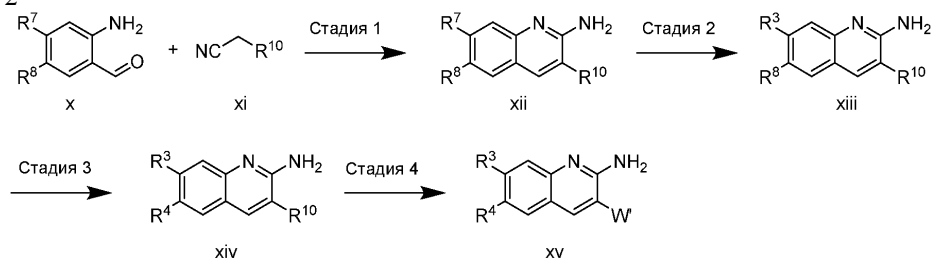
Стадия 6: стадия 6 схемы 1 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>9</sup> в промежуточном соединении (vi) в группу W, находящуюся в молекуле (vii). Например, если группа R<sup>9</sup> содержит Вос-защищенный амин и целевая группа W содержит амид, это преобразование можно осуществить, сначала удалив группу Вос с помощью подходящей комбинации кислоты и растворителя, таких как соляная кислота и диоксан, а затем образуя целевой амид путем реакции с подходящей карбоновой кислотой, связывающим агентом, таким как ТЗР, и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как DMF. Альтернативно, если группа R<sup>9</sup> содержит ненасыщенную группу, такую как алкин, и целевая группа W является полностью насыщенной, это преобразование может быть осуществлено путем реакции с водородом и подходящим катализатором, таким как палладий на углеродном носителе.

Стадия 7: стадия 7 схемы 1 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>8</sup> в промежуточном соединении (vii) в группу R<sup>4</sup>, находящуюся в молекуле (viii).

Стадия 8: стадия 8 схемы 1 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>10</sup> в промежуточном соединении (vii) в группу W', находящуюся в молекуле (ix). Например, если группа R<sup>10</sup> содержит спирт, защищенный бензиловым эфиром, а целевая группа W' представляет собой соответствующий спирт, это преобразование может быть осуществлено путем реакции с подходящей кислотой, такой как соляная кислота. Если группа R<sup>10</sup> содержит спирт и целевая группа W' содержит амин в этом же месте, это преобразование может быть осуществлено сначала путем взаимодействия промежуточного соединения (vii) с реагентами, такими как тионилхлорид, в растворителе, таком как дихлорметан, затем путем взаимодействия полученного хлорида с амином, таким как этиламин, йодидом натрия, и основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как ацетонитрил.

Специалист в данной области примет во внимание, что ряд этих стадий может быть выполнен в альтернативном порядке, в зависимости от целевых групп в конечной молекуле (ix). Например, для некоторых молекул преобразование группы R<sup>7</sup> в R<sup>3</sup>, описанное на стадии 5, может быть проведено до преобразования группы Z в группу R<sup>9</sup>, описанного на стадии 4.

Схема 2



В качестве альтернативы пути, описанному на схеме 1, некоторые соединения формулы (I) могут быть получены путем, описанным на схеме 2.

Стадия 1: стадия 1 схемы 2 начинается с соответствующим образом функционализированного аминокетона (x) и соответствующим образом функционализированного нитрилом (xi). При желании группы R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>10</sup> могут представлять собой группы R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и W', находящиеся в конечном продукте. Альтернативно, одна или более из этих групп могут представлять собой группы, которые могут быть модифицированы на более поздней стадии синтеза, такие как бром. Эти соединения могут быть приобретены коммерчески или могут быть синтезированы способами, известными специалисту в данной области. Стадия 1 схемы X включает реакцию (x) и (xi) в присутствии подходящей комбинации основания и растворителя, такого как трет-бутоксид калия в DMSO или гидроксид натрия в этаноле, с образованием аминокхинолина (xii). Стадии 2-4 схемы 2 состоят из ряда необязательных манипуляций с функциональными группами для преобразования заместителей R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>10</sup> в промежуточном соединении (xii) до заместителей R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и W', требуемых в конечном соединении (xv). Специалист в данной области примет во внимание, что некоторые или все эти стадии могут быть необязательными в зависимости от групп, находящихся в соединениях (v) и (x). Специалист в данной области также примет во внимание, что для некоторых субстратов эти стадии могут выполняться в альтернативном порядке.

Стадия 2: стадия 2 схемы 2 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>7</sup> в промежуточном соединении (xii) в группу R<sup>3</sup>, находящуюся в молекуле (xiii). Например, если R<sup>7</sup> представляет собой бром, и целевая группа R<sup>3</sup> является ароматической или гетероароматической группой, это преобразование может быть осуществлено путем взаимодействия промежуточного соединения (xii) с необязательно защищенной ароматической или гетероароматической бороновой кислотой или боронным эфиром, катализатором, таким как комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM, и основанием, таким как трикалийфосфат, в смеси растворителей, таких как диоксан и вода. Если установленная группа содержит защитную группу, может быть проведена дополнительная необязательная стадия для удаления этой защитной группы при соответствующих условиях, если это желательно. Например, если установленная группа представляла собой пиразол с тетрагидропиран-защитной группой, тетрагидропиран может быть удален путем реакции с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в растворителе, таком как дихлорметан.

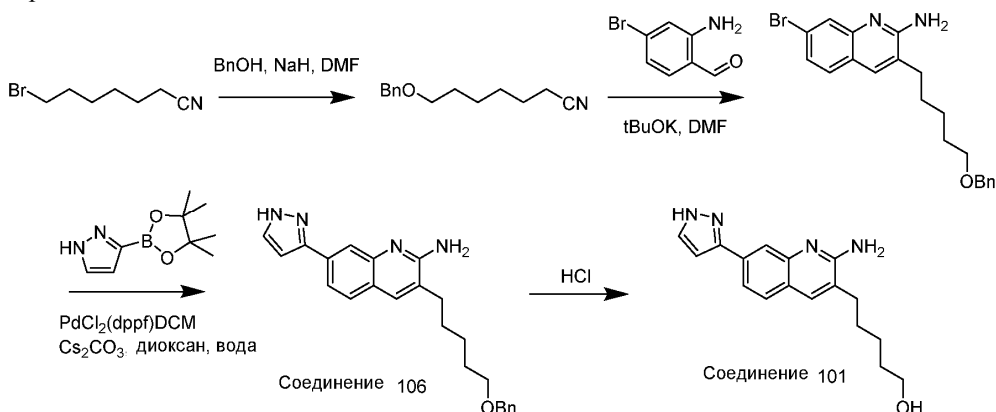
Стадия 3: стадия 3 схемы 2 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>8</sup> в промежуточном соединении (xiii) в группу R<sup>4</sup>, находящуюся в молекуле (xiv).

Стадия 4: стадия 4 схемы 2 является необязательной стадией или серией стадий для преобразования группы R<sup>10</sup> в промежуточном соединении (xiv) в группу W', находящуюся в молекуле (xv). Например, если группа R<sup>10</sup> содержит спирт, защищенный бензиловым эфиром, а целевая группа W' представляет собой соответствующий спирт, это преобразование может быть осуществлено путем реакции с подходящей кислотой, такой как соляная кислота. Если группа R<sup>10</sup> содержит спирт, а целевая группа W' представляет собой амин, это преобразование может быть осуществлено сначала путем реакции промежуточного соединения (xiv) с такими реагентами, как тионилхлорид, в растворителе, таком как дихлорметан, а затем реакцией полученного хлорида с амином, таким как этиламин, йодидом натрия, и основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как ацетонитрил.

Химические сдвиги приводятся в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от внутреннего тетраметилсилана (TMS) или от положения TMS, определяемого дейтерированным ЯМР-растворителем. Кажущиеся мультиплетности приводятся как: синглет-s, дублет-d, триплет-t, квартет-q или мультиплет-m. Пики, которые показывают уширение, далее обозначаются как br. Интеграции приближительны. Следует отметить, что интенсивности интегрирования, формы пиков, химические сдвиги и константы связывания могут зависеть от растворителя, концентрации, температуры, pH и других факторов. Кроме того, пики, которые перекрываются или меняются с пиками воды или растворителя в спектре ЯМР, могут не обеспечивать надежные интенсивности интегрирования. В некоторых случаях спектры ЯМР получают с использованием подавления пиков воды, что может привести к тому, что перекрывающиеся пики не будут видны или будут иметь измененную форму и/или интегрирование.



## Пример 1. Синтез соединения 101



## Стадия 1: Синтез 7-(бензилокси)гептаннитрила

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор BnOH (1.6 г, 14.80 ммоль, 1.00 экв.) в N,N-диметилформамиде (60 мл). За этим последовало добавление гидрида натрия (1.02 г, 29.75 ммоль, 2.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C на бане вода/лед. К этому раствору добавляли 7-бромгептаннитрил (2.8 г, 14.73 ммоль, 1.00 экв.) порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 500 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×500 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (50:1). Было получено 1.87 г (58%) 7-(бензилокси)гептаннитрила в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 2: Синтез 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-бромхинолин-2-амина

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 7-(бензилокси)гептаннитрила (3.05 г, 14.04 ммоль, 1.00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл). За этим последовало добавление t-BuOK (4.73 г, 42.15 ммоль, 3.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C на бане вода/лед. К этому раствору добавляли 2-амино-4-бромбензальдегид (2.8 г, 14.00 ммоль, 1.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (40:1). В результате было получено 1.87 г (33%) 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-бромхинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=399.1.

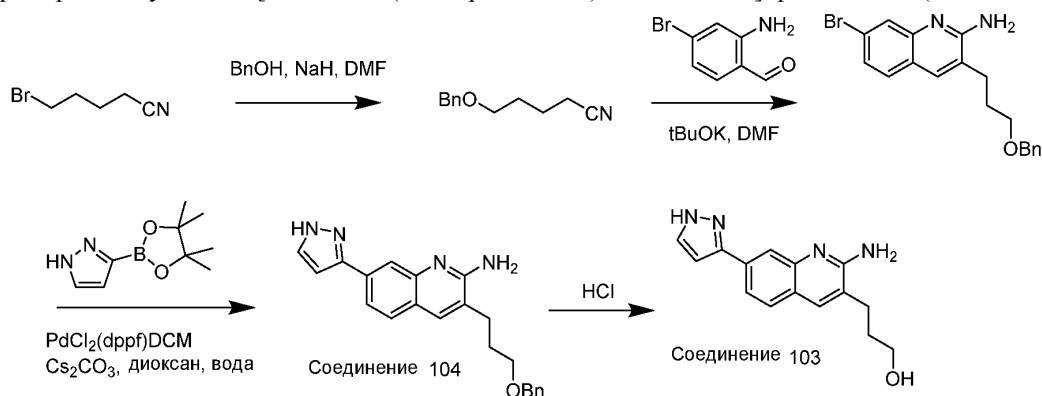
## Стадия 3: Синтез 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (соединение 106)

В 30 мл герметично закрытую пробирку, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-бромхинолин-2-амина (850 мг, 2.13 ммоль, 1.00 экв.) в диоксане/H<sub>2</sub>O (10:1) (15 мл). К раствору добавляли 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (828.6 мг, 4.27 ммоль, 2.00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.78 г, 8.53 ммоль, 4.00 экв.) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (349 мг, 0.43 ммоль, 0.20 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). В результате было получено 559 мг (68%) 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=387.2.

## Стадия 4: Синтез 5-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пентан-1-ола (соединение 101)

В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[5-(бензилокси)пентил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (350 мг, 0.91 ммоль, 1.00 экв.) в концентрированном хлориде водорода (8 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (ВЭЖХ-10): колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN (27.0% MeCN до 60.0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 59.8 мг (22%) 5-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пентан-1-ола в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=297.2. Н-ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 3H), 6.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 3.55 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.63 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H).

Пример 2: Получение 3-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропан-1-ола (соединение 103)



Стадия 1: Синтез 5-(бензилокси)пентаннитрила

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор фенолметанола (3.02 г, 27.93 ммоль, 1.00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл). За этим последовало добавление гидрида натрия (1.92 г, 56.00 ммоль, 2.00 экв., 70%) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C на бане лед/вода. К раствору добавляли 5-бромпентаннитрил (4.5 г, 27.77 ммоль, 1.00 экв.) порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (50:1). В результате было получено 700 мг (13%) 5-(бензилокси)пентаннитрила в виде желтого масла.

Стадия 2: Синтез 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхинолин-2-амина

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 5-(бензилокси)пентаннитрила (2.05 г, 10.83 ммоль, 1.00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл). За этим последовало добавление *t*-BuOK (3.641 г, 32.45 ммоль, 3.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C на бане вода/лед. К раствору добавляли 2-амино-4-бромбензальдегид (2.15 г, 10.75 ммоль, 1.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (30:1). В результате было получено 1.3 г (32%) 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхинолин-2-амина в виде желтого масла. ЖХ-МС: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>=371.3.

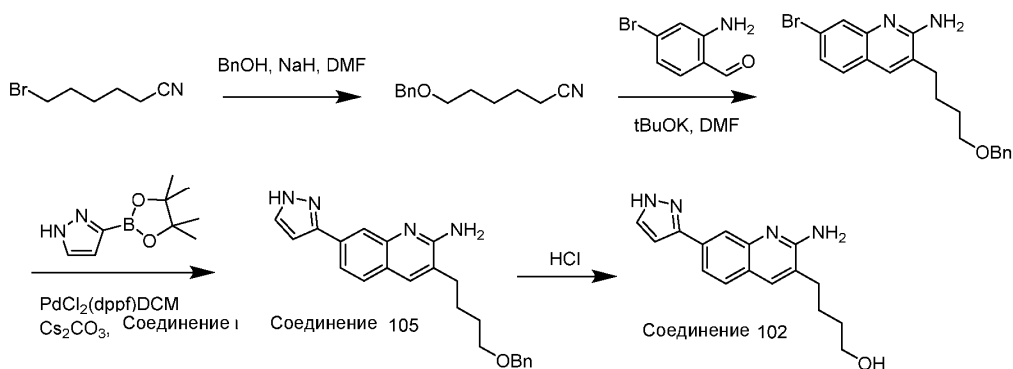
Стадия 3: Синтез 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (соединение 104)

В 15 мл герметично закрытую пробирку, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхинолин-2-амина (360 мг, 0.97 ммоль, 1.00 экв.) в диоксане/Н<sub>2</sub>O(10:1) (8 мл). К раствору добавляли 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (377.6 мг, 1.95 ммоль, 2.00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.26 г, 3.87 ммоль, 4.00 экв.) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (159 мг, 0.19 ммоль, 0.20 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (25:1). В результате было получено 249 мг (72%) 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>=359.2.

Стадия 4. Синтез 3-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропан-1-ола (соединение 103)

В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (400 мг, 1.12 ммоль, 1.00 экв.) в концентрированном хлориде водорода (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 40 мин при 50°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (ВЭЖХ-10): колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN (6.0% MeCN до 55.0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 41.4 мг (14%) 3-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропан-1-ола в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>=269.2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 4.52 (t, J= 5.1 Гц, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.57 (t, J= 7.5 Гц, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H).

## Пример 3: Получение 4-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]бутан-1-ола (соединение 102)



## Стадия 1: Синтез 6-(бензилокси)гексаннитрила

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор BnOH (3.22 г, 29.78 ммоль, 1.00 экв.) в N,N-диметилформамиде (80 мл). За этим последовало добавление гидрида натрия (2.05 г, 59.79 ммоль, 2.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C на бане вода/лед. К этому раствору добавляли 6-бромгексаннитрил (5.2 г, 29.54 ммоль, 1.00 экв.) порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 500 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×500 мл), и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (60:1). В результате было получено 1.06 г (18%) 6-(бензилокси)гексаннитрила в виде желтого масла.

## Стадия 2. Синтез 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-бромхинолин-2-амина

В 250 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 6-(бензилокси)гексаннитрила (2.3 г, 11.31 ммоль, 1.00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл). За этим последовало добавление t-BuOK (3.81 г, 33.95 ммоль, 3.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C на бане вода/лед. К этому раствору добавляли 2-амино-4-бромбензальдегид (2.25 г, 11.25 ммоль, 1.00 экв.) несколькими порциями при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли для протекания реакции с перемешиванием в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (40:1). В результате было получено 1.8 г (41%) 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-бромхинолин-2-амина в виде желтого масла. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=385.1.

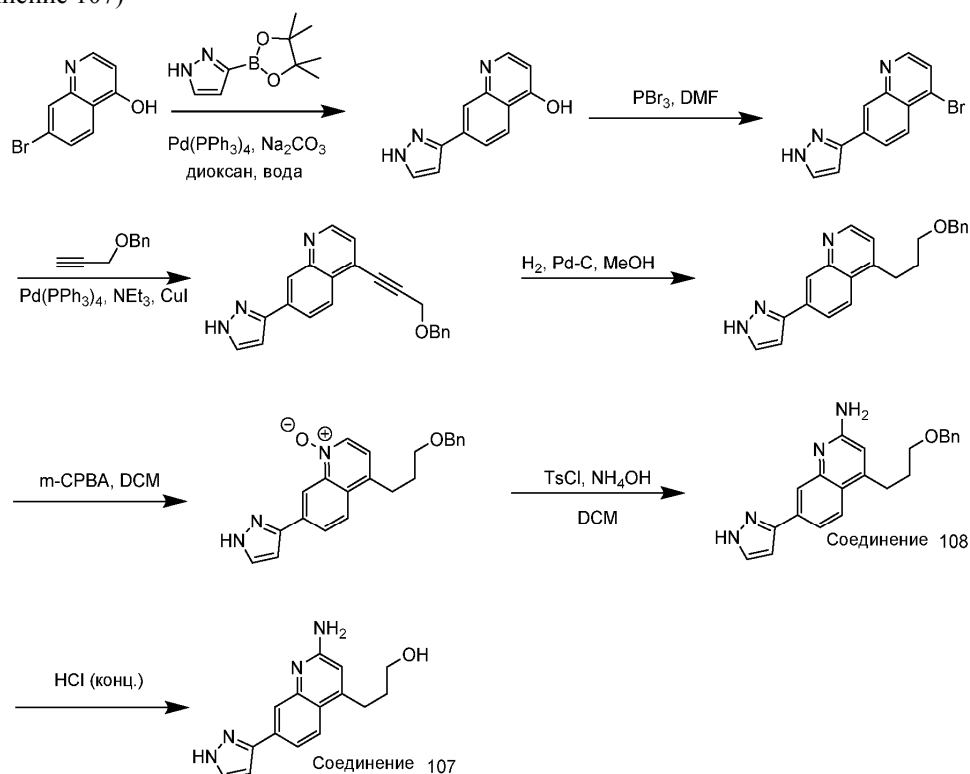
## Стадия 3: Синтез 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (соединение 105)

В 30 мл герметично закрытую пробирку, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-бромхинолин-2-амина (1.37 г, 3.56 ммоль, 1.00 экв.) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (10:1) (15 мл). К раствору добавляли 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1.38 г, 7.11 ммоль, 2.00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.64 г, 14.24 ммоль, 4.00 экв.) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (583 мг, 0.71 ммоль, 0.20 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (35:1). В результате был получен 1 г (76%) 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=373.2.

## Стадия 4: Синтез 4-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]бутан-1-ола (соединение 102)

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(бензилокси)бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (400 мг, 1.07 ммоль, 1.00 экв.) в концентрированном хлориде водорода (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 40 мин при 50°C на масляной бане. Значение pH раствора довели до 8 с помощью NH<sub>4</sub>OH. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (ВЭЖХ-10): колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN (18.0% MeCN до 40.0% в течение 9 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 64.7 мг (21%) 4-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]бутан-1-ола в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=283.2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.38 (t, J= 5.1 Гц, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.54 (t, J= 7.5 Гц, 2H), 1.67-1.45 (m, 4H).

Пример 4: Получение 3-[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола (соединение 107)



Стадия 1: Синтез 7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ола

В 500 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 7-бромхинолин-4-ола (11.2 г, 49.99 ммоль, 1.00 экв.) в диоксане (250 мл) и воде (50 мл). К раствору добавляли карбонат натрия (15.9 г, 150.01 ммоль, 3.00 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (19.4 г, 99.98 ммоль, 2.00 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 г, 4.33 ммоль, 0.10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с DCM/MeOH (0-10%). В результате было получено 8.44 г (76%) 7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ола в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=212.2.

Стадия 2: Синтез 4-бром-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина

В 500 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ола (8.44 г, 39.96 ммоль, 1.00 экв.) в N,N-диметилформамиде (200 мл). За этим последовало добавление PBr<sub>3</sub> (21.6 г, 79.80 ммоль, 2.00 экв.) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления ледяной воды. pH раствора довели до 10 с помощью гидроксида натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и органические слои объединяли. Раствор промывали рассолом (3×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (0-80%). В результате было получено 5.3 г (48%) 4-бром-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=275.1.

Стадия 3: Синтез 4-[3-(бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолона

В 30 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 4-бром-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина (548 мг, 2.00 ммоль, 1.00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). К раствору добавляли основание Хунига (1.29 г, 10.00 ммоль, 5.00 экв.), [(проп-2-ин-1-илокси)метил]бензол (584 мг, 3.99 ммоль, 2.00 экв.), CuI (7.4 мг, 0.04 ммоль, 0.20 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231 мг, 0.20 ммоль, 0.10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 70°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (0-70%). В результате было получено 500 мг (74%) 4-[3-(бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=340.4.

Стадия 4: Синтез 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[3-(бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолина (420 мг, 1.24 ммоль, 1.00 экв.) в метаноле (20 мл). К раствору добавляли палладий на уг-

леродном носителе (210 мг). Полученный в результате раствор дегазировали и снова наполняли водородом. Затем раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (0-80%). В результате было получено 343 мг (81%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=344.4$ .

Стадия 5: Синтез 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олата

В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина (343 мг, 1.00 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (10 мл). К раствору добавляли m-CPBA (344 мг, 1.99 ммоль, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 10 мл водного  $Na_2S_2O_4$ . Полученный в результате раствор экстрагировали DCM:MeOH (10:1, 3×10 мл) и органические слои объединяли. Раствор высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (0-5%). В результате было получено 240 мг (67%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олата в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=360.4$ .

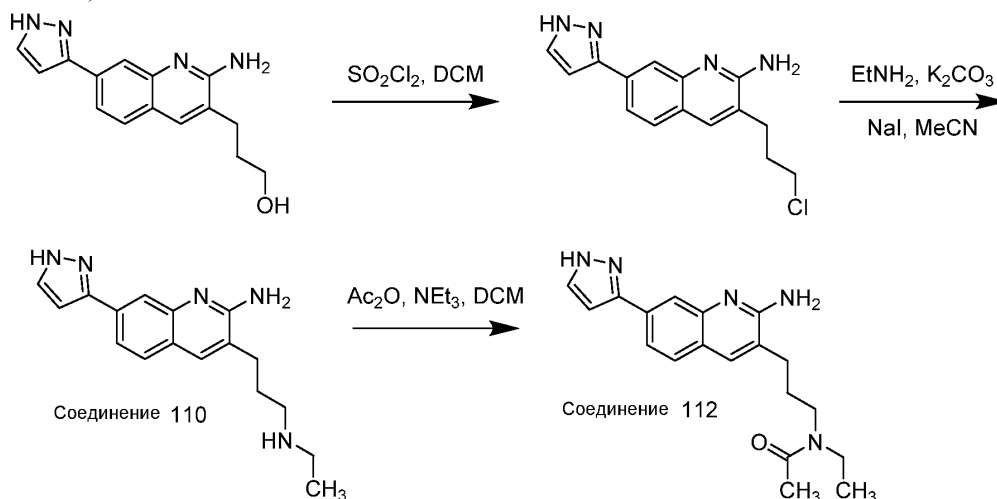
Стадия 6: Синтез 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин (соединение 108)

В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат (240 мг, 0.67 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (6 мл). К раствору добавляли  $NH_4OH$  (3 мл) и TsCl (176 мг, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (0-10%). В результате было получено 220 мг (92%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=359.4$ .

Стадия 7: Синтез 3-[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-[1,3]оксазоло[4,5-с]хинолин-2-ил]пропан-1-ола (соединение 107)

В 25 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин (180 мг, 0.50 ммоль, 1.00 экв.) в концентрированном хлориде водорода (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. pH раствора доводили до 10 с помощью  $NH_4OH$ . Полученный в результате раствор экстрагировали DCM:MeOH (10:1, 5×10 мл) и органические слои объединяли. Раствор высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (ВЭЖХ-10): колонка XBridge ShieldRP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $NH_4HO_3$ ) и MeCN (5.0% MeCN до 50.0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 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. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=269.3$ . Н-ЯМР: (DMSO- $d_6$ , 300 МГц, ppm): 5 13.38-12.91 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 4.60 (t, J= 5.4 Гц, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.91 (t, J=7.8 Гц, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H).

Пример 5: Получение N-[3-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропил]-N-этилацетамида (соединение 112)



Стадия 1: Синтез 3-(3-хлорпропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропан-1-ола (380 мг, 1.42 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (30 мл). К раствору добавляли  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. В результате было получено 574 мг (сырое вещество) 3-(3-хлорпропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=287.1$ .

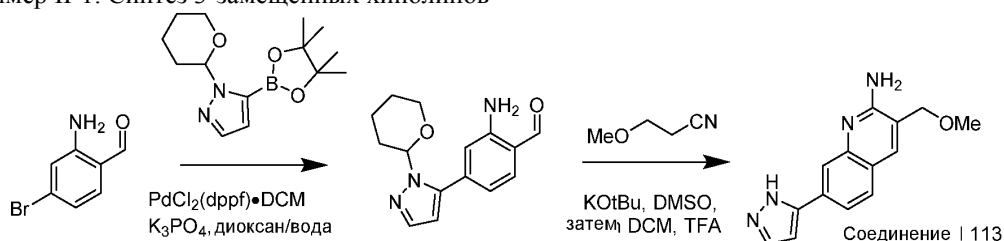
Стадия 2: Синтез 3-[3-(этиламино)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (соединение 110)

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(3-хлорпропил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (574 мг, 2.00 ммоль, 1.00 экв.) в MeCN (20 мл). К раствору добавляли этанамин (453 мг, 6.83 ммоль, 5.00 экв., 68%), карбонат калия (554 мг, 4.01 ммоль, 2.00 экв.) и NaI (301 мг, 2.01 ммоль, 1.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 дней при 70°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (40:1). В результате было получено 754 мг (сырое вещество) 3-[3-(этиламино)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=296.2$ .

Стадия 3: Синтез N-[3-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропил]-N-этилацетамида (соединение 112)

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[3-(этиламино)пропил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина (400 мг, 1.35 ммоль, 1.00 экв.) и триэтиламина (411 мг, 4.06 ммоль, 3.00 экв.) в дихлорметане (20 мл). К раствору добавляли уксусный ангидрид (211 мг, 2.07 ммоль, 1.50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (17.0% MeCN до 55.0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 30.9 мг (7%) N-[3-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-3-ил]пропил]-N-этилацетамида в виде белого твердого вещества. Н-ЯМР:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.38-12.90 (m, 1H), 7.87-7.63 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.45-6.28 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 6H), 2.00 (d, J= 5.1 Гц, 3H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.13 (t, J= 6.9 Гц, 2H), 1.03 (t, J=6.9 Гц, 2H). ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=338.2$ .

Пример II-1. Синтез 3-замещенных хинолинов



Стадия 1. Получение 2-амино-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бензальдегида

В виалу помещали 2-амино-4-бромбензальдегид (250 мг, 1.250 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (521 мг, 1.875 ммоль) и аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (102 мг, 0.125 ммоль). Виалу помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли трикалий фосфат (2 М водный) (1875 мкл, 3.75 ммоль) и диоксан (6249 мкл), через раствор барботировали азот, затем виалу закрывали и реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (24 г колонка; гексан/EtOAc; градиент от 0 до 50%) с получением 2-амино-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бензальдегида (207 мг, 0.763 ммоль, 61.0% выход).

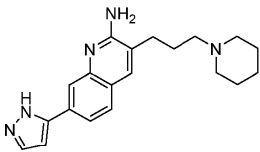
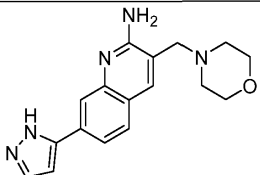
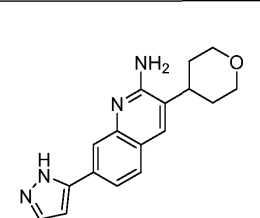
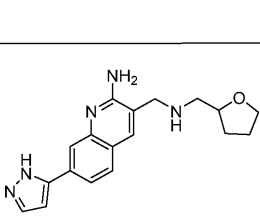
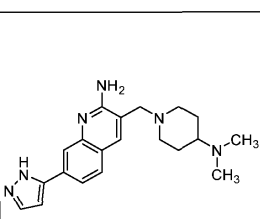
Стадия 2. Получение 3-(метоксиметил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (соединение 113)

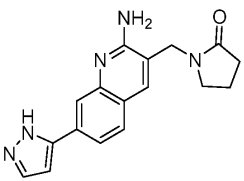
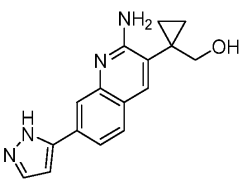
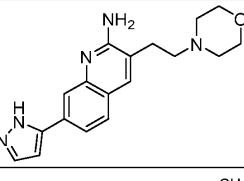
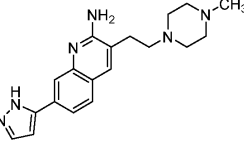
К раствору 3-метоксипропаннитрила (12.55 мг, 0.147 ммоль) и 2-амино-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бензальдегида (20 мг, 0.074 ммоль) в DMSO (400 мкл) добавляли KOtBu (16.54 мг, 0.147 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 5 ч по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через 2 ч по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 7% B, 7-47% B на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помо-

стью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-(метоксиметил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (3.2 мг, 16%). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, J=1.5 Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.99 мин. M/Z= 255.2.

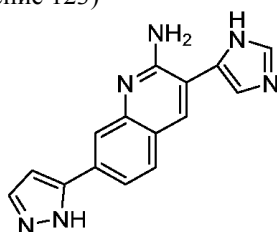
Если не указано иное, те же аналитические условия ЖХ-МС применялись к охарактеризованным соединениям.

Соединения 114-122 получали в соответствии со способами синтеза, аналогичными описанным для соединения 113, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
114		336.2	0.96	δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.26 (m, 6H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 4H), 1.38 (br s, 2H)
115		310.1	1.44	δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.40 (br s, 4H), 4 протона из морфолина не видны в ЯМР.
116		295.0	1.12	δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 2.91 (br t, J=11.3 Гц, 1H), 1.81 (br d, J=13.1 Гц, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), один метилен кольца ТНР не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
117		324.2	1.24	δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 6.75 (d, J=1.9 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.91 (dt, J=12.4, 6.2 Гц, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 4H), 1.55 - 1.41 (m, 2H)
118		351.3	0.93	δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.87 (d, J=1.5 Гц, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 6H), 2.06 (br d, J=10.4 Гц, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), несколько протонов из пиперидинового кольца не видны, вероятно, из-за перекрытия водой/DMSO.

119		308.2	0.99	$\delta$ 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 6.87 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 2H) (перекрывается подавленным пиком воды), 2.38 (br t, $J=8.1$ Гц, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H)
120		280.9	1.14	$\delta$ 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.20 (br s, 1H), 0.94 (br s, 2H), 0.72 (br s, 2H). Метилен, расположенный рядом со спиртом, не виден, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды
121		324.2	0.96	$\delta$ 8.30 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.16 - 3.66 (m, 2H), 3.11 (br s, 1H). Пики морфолино-этильной цепи уширены и имеют низкую интеграцию
122		337.06	0.99	$\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.60 (br t, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)

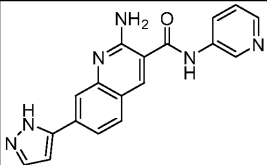
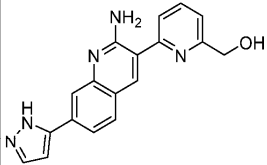
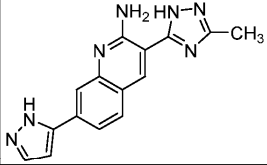
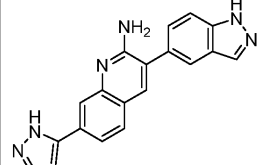
Стадия 2А. Альтернативный способ получения хинолина: получение 3-(1H-имидазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (соединение 123)



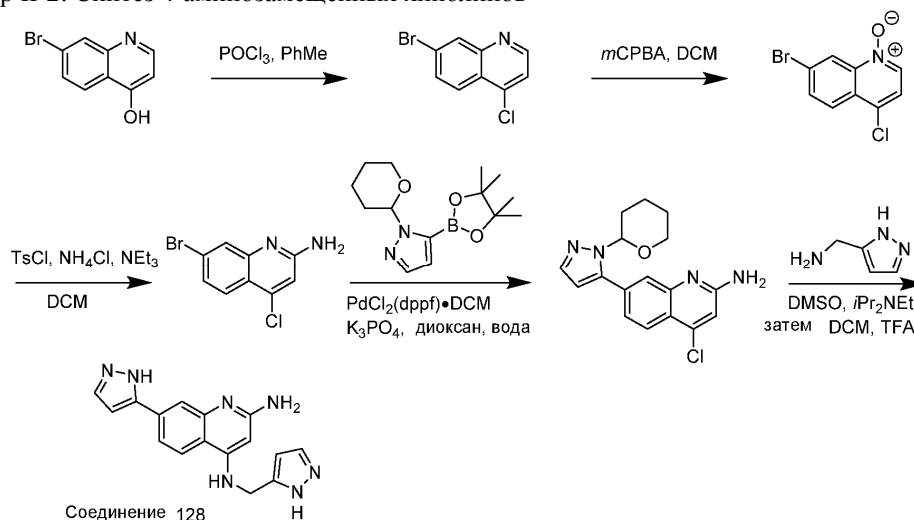
К раствору 2-(1H-имидазол-5-ил)ацетонитрила (11.84 мг, 0.111 ммоль) и 2-амино-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бензальдегида (20 мг, 0.074 ммоль) в EtOH (369 мкл) добавляли гидроксид натрия (1M в EtOH) (14.74 мкл, 0.015 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C. Через 1 ч добавляли 75 мкл 1 M гидроксида натрия в EtOH и продолжали нагревание на протяжении ночи. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и добавляли 0.4 мл TFA. Через 45 мин ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-(1H-имидазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (6.4 мг, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=8.3$  Гц, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73-7.59 (m, 3H), 6.77 (d,  $J=1.8$  Гц, 1H). ЖХ RT: 0.86 мин. M/Z=277.2.

Соединения 124-127 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 123, из соответствующих исходных материалов.



Соединение №.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
124		331.1	1.19	δ 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (br d, J=4.5 Гц, 1H), 8.15 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.42 (dd, J=8.1, 4.7 Гц, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 2H)
125		318.1	1.10	δ 8.48 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.91 (br d, J=4.8 Гц, 2H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 7.48 (br d, J=7.5 Гц, 2H), 6.81 (d, J=1.9 Гц, 1H), 4.67 (br s, 2H)
126		292.1	0.95	δ 8.77 (br s, 1H), 7.96 - 7.52 (m, 5H), 6.84 (br s, 1H), 2.48 (br s, 3H)
127		326.9	1.36	δ 8.33 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.98 (br d, J=7.6 Гц, 3H), 7.87 (br s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H)

## Пример II-2: Синтез 4-аминозамещенных хинолинов



## Стадия 1. Получение 7-бром-4-хлорхинолина

К суспензии 7-бромхинолин-4-ола (2.5 г, 11.16 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (2.080 мл, 22.32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 1.5 ч реакционную смесь охлаждали, и затем добавляли лед. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение приблизительно 30 мин, затем добавляли воду. Реакцию дважды экстрагировали DCM. Органические слои промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. ЖХ-МС показала, что некоторый продукт остается в исходном водном слое. Водный слой перемешивали и осторожно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Вещество из органического слоя и отфильтрованное твердое вещество объединяли и высушивали под высоким вакуумом с получением 7-бром-4-хлорхинолина (2.46 г, 10.14 ммоль, 91% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.80 (d, J=4.7 Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.12 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=4.8 Гц, 1H).

## Стадия 2. Получение 7-бром-4-хлорхинолин 1-оксида

К раствору 7-бром-4-хлорхинолина (2.0 г, 8.25 ммоль) в DCM (55.0 мл) добавляли mCPBA (6.10 г, 24.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, затем останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Реакцию дважды экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением 7-бром-4-

хлорхиолин 1-оксида (2.16 г, 8.36 ммоль, количественный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8.99 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.43 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.10 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=9.0, 2.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J=6.6 Гц, 1H).

#### Стадия 3. Получение 7-бром-4-хлорхиолин-2-амина

В одну круглодонную колбу помещали 7-бром-4-хлорхиолин 1-оксид (9400 мг, 36.4 ммоль), суспендированный в DCM (150 мл). Ts-Cl (7626 мг, 40.0 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение одного часа. Во второй круглодонной колбе хлорид аммония (9725 мг, 182 ммоль) (высушивали в печи при 110°C на протяжении ночи) суспендировали в DCM (150 мл). Добавляли триэтиламин (25.3 мл, 182 ммоль), и смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем содержимое первой круглодонной колбы добавляли во вторую. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, затем фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в 100 мл горячего DCM. Раствор охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрационный осадок промывали 100 мл -20°C DCM. Фильтрационный осадок суспендировали в воде (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество представляло собой целевой продукт 7-бром-4-хлорхиолин-2-амин. Фильтрат DCM выпаривали, суспендировали в воде (100 мл) и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали 100 мл -20°C DCM с получением дополнительного количества продукта. Объединенные твердые вещества высушивали под высоким вакуумом с получением 7-бром-4-хлорхиолин-2-амина (6.52 г, 69.6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.79 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 2H).

#### Стадия 4. Получение 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хиолин-2-амина

В каждую из двух 40 мл виал на повышенное давление помещали (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (0.714 г, 3.64 ммоль), 7-бром-4-хлорхиолин-2-амин (0.750 г, 2.91 ммоль) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (0.238 г, 0.291 ммоль). Виалы три раза помещали под вакуум и снова заполняли азотом. В каждую виалу добавляли диоксан (14.56 мл) и трикалий фосфат (2 М водный) (4.37 мл, 8.74 ммоль), через раствор барботировали азот, затем реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Содержимое виал охлаждали, разбавляли EtOAc и водой и объединяли. Реакционную смесь три раза экстрагировали EtOAc и затем органические слои промывали рассолом, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 80 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 10%) с получением 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хиолин-2-амина (1.14 г, 59.5% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8.11 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.82 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.45 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.65 (td, J=11.7, 2.3 Гц, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.14-1.51 (m, 5H).

#### Стадия 5: Получение N4-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хиолин-2,4-диамина (соединение 128)

К раствору 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хиолин-2-амина (20 мг, 0.061 ммоль) и (1H-пиразол-3-ил)метанамина (59.1 мг, 0.608 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли основание Хунига (0.032 мл, 0.182 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали, затем растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через 1 ч по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 3-минутное удерживание при 0% В, 0-32% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N4-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хиолин-2,4-диамина (4.6 мг, 24.7%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.00 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.54 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62-6.41 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.42 (br d, J=5.2 Гц, 2H). ЖХ RT: 0.99 мин. M/Z=306.18.

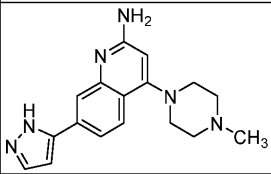
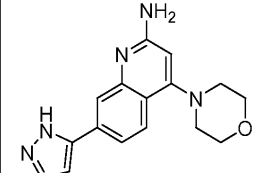
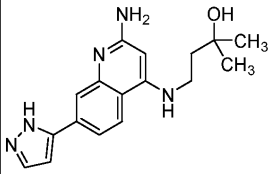
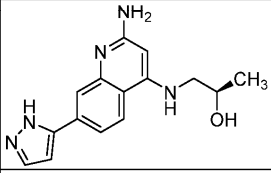
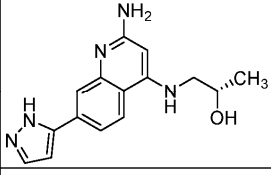
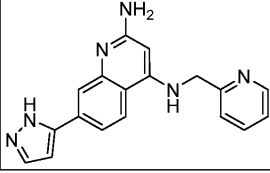
Стадия 5b: Способ применения аминовых солей.

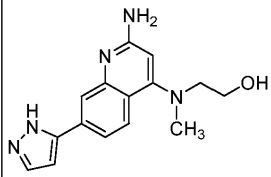
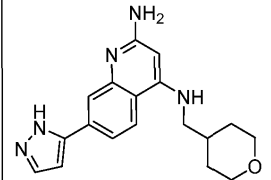
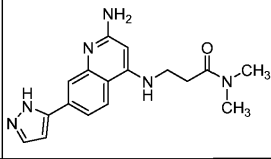
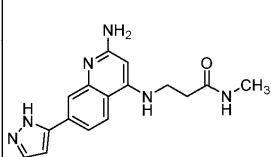
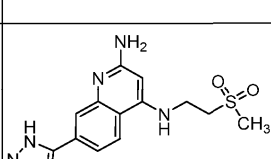
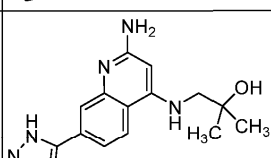
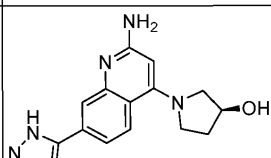
Получение N4-(1-(6-метоксипиридин-2-ил)этил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 2 TFA (соединение 129)

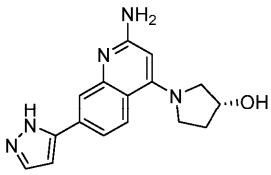
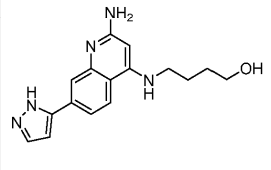
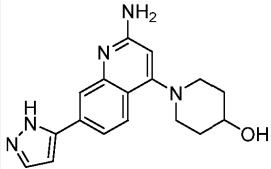
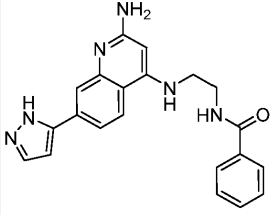


К раствору 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (20 мг, 0.061 ммоль) и 1-(6-метоксипиридин-2-ил)этан-1-амина, HCl (115 мг, 0.608 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли основание Хунига (0.159 мл, 0.912 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Затем температуру реакции повышали до 120°C в течение 5.5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через приблизительно 1 ч реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 9% В, 9-46% В на протяжении 23 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N4-(1-(6-метоксипиридин-2-ил)этил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 2 TFA (4.4 мг, 12%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.18 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 8.01-7.81 (m, 3H), 7.68 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.96 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.71 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.70 (br t, J=6.6 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.68 (br d, J=6.7 Гц, 3H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.46 мин. M/Z= 361.31.

Соединения 130-166, соединения 222-290 и соединение 351 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 129, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
130		309.2	1.21	δ 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.58 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.08 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H)
131		296.3	1.12	δ 8.11 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 6.81 (d, J=2.0 Гц, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.36 - 3.29 (m, 2H). 2 протона из морфолинового кольца не видны, вероятно, из-за перекрытия водой/подавления водой.
132		311.9	1.05	δ 7.89 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 6.81 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 - 6.11 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 1.80 (br t, J=7.5 Гц, 2H), 1.20 (s, 6H). В ЯМР отсутствует один протон из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
133		284.3	0.69	δ 8.04 (br d, J=8.6 Гц, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.18 (d, J=6.1 Гц, 3H)
134		283.9	1.09	δ 8.26 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (br s, 2H), 6.83 (d, J=2.1 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.18 (d, J=6.2 Гц, 3H)
135		317.0	1.06	δ 8.56 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.07 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 4H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.33 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.55 (br d, J=5.5 Гц, 2H)

136		284.3	0.99	$\delta$ 8.02 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (br d, $J=12.2$ Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 2.91 (s, 3H). Один метилен из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
137		323.9	1.13	$\delta$ 8.15 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.91 - 7.68 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.86 (br d, $J=10.7$ Гц, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (br t, $J=11.6$ Гц, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.66 (br d, $J=12.2$ Гц, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H)
138		325.1	1.08	$\delta$ 8.16 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 4H), 7.49 - 7.29 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H)
139		311.2	1.03	$\delta$ 7.91 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.51 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.60 (br d, $J=4.3$ Гц, 3H). Метилены боковых цепей не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
140		332.2	0.87	$\delta$ 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 (br s, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.76 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H), 3.56 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.10 (s, 3H)
141		296.2	1.06	$\delta$ 8.01 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.56 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.60 (br d, $J=17.4$ Гц, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.13 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H), 1.22 (s, 6H)
142		296.0	0.75	$\delta$ 8.28 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.79 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.53 (br s, 2H), 6.83 (br s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.54

				(br d, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H)
143		296.3	1.05	$\delta$ 8.06 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J=3.1$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.85 (br dd, $J=10.1, 4.0$ Гц, 1H), 3.75 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H). Два протона из пирролидинового кольца не видны, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
144		298.1	1.07	$\delta$ 8.23 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.62 (br s, 2H), 6.85 (br s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.47 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.28 (br d, $J=10.4$ Гц, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за плохого интегрирования или перекрытия с подавленным пиком воды.
145		310.2	1.07	$\delta$ 8.14 - 7.97 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 6.83 (br s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.55 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.13 (br t, $J=11.4$ Гц, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 1.96 (br s, 2H), 1.67 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H). Один протон из пиперидина отсутствует, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.
146		373.2	1.21	$\delta$ 8.76 (br s, 1H), 8.12 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.96 - 7.71 (m, 7H), 7.57 - 7.41 (m, 5H), 6.83 (br s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.61 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.48 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H). Отсутствует один протон из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.

147		296.3	1.07	<p><math>\delta</math> 8.04 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 0.66 (br s, 2H), 0.61 (br s, 2H). Один протон из боковой цепи не виден, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.</p>
148		317.3	0.92	<p><math>\delta</math> 8.50 (br d, <math>J=4.6</math> Гц, 2H), 8.04 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (br d, <math>J=6.7</math> Гц, 1H), 7.35 (br d, <math>J=4.6</math> Гц, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (br d, <math>J=5.5</math> Гц, 2H)</p>
149		318.3	1.01	<p><math>\delta</math> 9.20 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.29 (br d, <math>J=8.2</math> Гц, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 6.86 (br s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.87 (br d, <math>J=5.8</math> Гц, 2H)</p>
150		317.3	1.11	<p><math>\delta</math> 12.50 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.26 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.65 (br s, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.62 (br d, <math>J=5.2</math> Гц, 2H)</p>
151		331.2	1.06	<p><math>\delta</math> 12.50 (br s, 1H), 8.62 (br d, <math>J=4.9</math> Гц, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.15 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.69 (br s, 2H), 7.54 (br d, <math>J=7.6</math> Гц, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.71 (br d, <math>J=6.1</math> Гц, 1H), 3.23 (br t, <math>J=7.0</math> Гц, 1H). Два протона отсутствуют в боковой цепи, либо из-за перекрытия с подавленным пиком воды, либо из-за плохого интегрирования.</p>
152		320.3	0.77	<p><math>\delta</math> 8.68 - 8.53 (m, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.39 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H). Один протон из боковой цепи отсутствует, вероятно, из-за плохого интегрирования или перекрытия с подавленным пиком воды.</p>

153		300.3	0.64	$\delta$ 7.92 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H). Один протон из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с пиком воды.
154		347.1	1.06	$\delta$ 8.64 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.96 - 7.79 (m, 4H), 7.61 (br s, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H). Метилен боковой цепи не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
155		347.0	1.05	$\delta$ 8.55 (br d, $J=4.0$ Гц, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.98 (br dd, $J=8.1, 3.5$ Гц, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 1H)
156		337.2	0.92	$\delta$ 8.74 (br s, 1H), 8.27 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.59 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.65 (s, 3H)
157		324.0	0.96	$\delta$ 8.35 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.27 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.85 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (br d, $J=3.4$ Гц, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 1.96 - 1.29 (m, 8H)
158		337.3	0.74	$\delta$ 8.21 (br d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.08 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.75 - 6.55 (m, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 1H), 2.18 (br d, $J=6.1$ Гц, 1H), 1.95 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 1.82 (s, 3H). Два протона из пирролидинового кольца не видны из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.



159		306.1	0.66	<p><math>\delta</math> 8.81 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.22 (br d, <math>J=8.2</math> Гц, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.75 (br s, 2H), 7.55 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.60 (br d, <math>J=4.3</math> Гц, 1H).</p> <p>Один протон из метилена не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.</p>
160		324.1	0.97	<p><math>\delta</math> 8.33 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.65 (br d, <math>J=7.6</math> Гц, 1H), 7.49 (br s, 2H), 6.85 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.97 (br d, <math>J=4.9</math> Гц, 1H), 3.60 (br d, <math>J=4.6</math> Гц, 1H), 3.46 - 3.22 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.71 (br d, <math>J=5.2</math> Гц, 2H), 1.43 - 1.19 (m, 4H)</p>
161		367.2	1.20	<p><math>\delta</math> 8.75 (br d, <math>J=4.3</math> Гц, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.01 (br t, <math>J=7.6</math> Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.75 (d, <math>J=7.9</math> Гц, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.83 (d, <math>J=1.8</math> Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.27 (td, <math>J=14.9, 6.1</math> Гц, 2H)</p>
162		324.3	1.11	<p><math>\delta</math> 8.23 (br d, <math>J=8.2</math> Гц, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 3H), 7.40 - 7.04 (m, 2H), 6.82 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 1.96 (br s, 2H), 1.70 (br s, 3H), 1.41 - 1.18 (m, 6H)</p>
163		321.3	0.93	<p><math>\delta</math> 8.49 (s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.66 (br d, <math>J=7.0</math> Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.50 (br t, <math>J=5.6</math> Гц, 2H), 3.68 (br d, <math>J=4.9</math> Гц, 1H).</p> <p>Один протон из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.</p>
164		343.2	1.20	<p><math>\delta</math> 8.43 (br d, <math>J=4.0</math> Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.64 (br d, <math>J=7.6</math> Гц, 1H), 7.27 (br dd, <math>J=7.5, 4.7</math> Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.49 (br s,</p>

				2H), 3.21 (br s, 2H), 3.16 (s, 2H)
165		284.0	0.94	$\delta$ 8.29 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.80 (br d, $J=7.1$ Гц, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 1.27 (d, $J=6.5$ Гц, 3H)
166		254.4	1.02	$\delta$ 8.05 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.87 - 7.65 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.15 (s, 6H)
222		292.9	0.79	$\delta$ 8.23 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.57 (br dd, $J=5.3, 4.1$ Гц, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.65 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H)
223		360.3	0.84	$\delta$ 8.21 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)
224		321.0	0.66	$\delta$ 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.83 (br d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.72 (br s, 1H), 6.84 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H)
225		320.1	0.71	$\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.83 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.78 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.84 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.06 (t, $J=6.8$ Гц, 2H)
226		307.1	0.71	$\delta$ 8.74 - 8.61 (m, 1H), 8.21 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.65 (br s, 2H), 6.85 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.63 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H)

227		307.0	0.92	$\delta$ 8.73 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.25 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.76 - 4.50 (m, 2H)
228		306.1	0.76	$\delta$ 7.98 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 7.56 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 6.78 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.69 - 6.51 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.31 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H)
229		320.1	1.00	$\delta$ 8.62 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.58 (br d, $J=1.6$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.21 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.46 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H)
230		307.2	0.98	$\delta$ 12.74 (s, 1H), 8.64 (br t, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.64 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H)
231		335.3	0.97	$\delta$ 8.55 (s, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (br t, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.85 (br d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.63 (br d, $J=1.3$ Гц, 2H), 6.86 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.34 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.29 (q, $J=6.1$ Гц, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
232		310.3	1.08	$\delta$ 12.46 (br s, 1H), 8.31 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.93 (br d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (br d, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H)

233		296.0	0.74	$\delta$ 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 1H), 6.78 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.36 (br t, $J=6.5$ Гц, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H)
234		296.0	0.73	$\delta$ 8.05 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
235		310.3	1.13	$\delta$ 8.31 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.84 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.41 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H)
236		335.0	1.00	$\delta$ 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 3H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 6.85 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.64 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)
237		320.0	0.95	$\delta$ 8.01 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.54 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.26 (br d, $J=4.8$ Гц, 1H), 2.19 (s, 3H)
238		345.3	1.14	$\delta$ 12.46 (s, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.60 (br d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.93 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 6.85 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H)

239		351.0	1.09	$\delta$ 12.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 6.85 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды
240		306.0	0.94	$\delta$ 8.73 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 6.87 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.89 (d, $J=5.5$ Гц, 2H)
241		334.0	0.99	$\delta$ 8.72 (br s, 1H), 8.21 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (br d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.27 (br t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.23 (quin, $J=6.9$ Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
242		320.3	1.00	$\delta$ 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.27 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.77 - 7.61 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.61 (br d, $J=5.3$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H)
243		320.1	0.87	$\delta$ 8.61 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.23 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.87 (br d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.79 (br d, $J=1.3$ Гц, 2H), 7.45 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (br d, $J=4.4$ Гц, 2H), 3.76 (s, 3H)
244		323.2	0.88	$\delta$ 9.03 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.18 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.94 (br d, $J=9.5$ Гц, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.81 (br d, $J=4.5$ Гц, 2H)

245		310.0	0.89	$\delta$ 8.05 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
246		310.0	0.89	$\delta$ 8.32 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.76 (br d, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H)
247		310.1	0.83	$\delta$ 8.02 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.30 (dt, $J=13.8, 7.0$ Гц, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H)
248		310.2	0.89	$\delta$ 8.13 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.17 (br dd, $J=7.9, 5.2$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.05 (br d, $J=6.4$ Гц, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H)
249		307.2	0.86	$\delta$ 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.56 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H)
250		324.1	0.94	$\delta$ 8.00 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.76 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 1H), 6.16 (br d, $J=3.7$ Гц, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.47 (m, 2H),

				1.44 - 1.30 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
251		324.1	1.13	$\delta$ 8.35 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (br s, 2H), 7.27 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 1.95 - 1.47 (m, 6H), 1.42 - 1.30 (m, 2H)
252		320.2	0.82	$\delta$ 8.87 (s, 1H), 8.51 (br t, $J=4.9$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 6.86 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.66 (br d, $J=4.6$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H)
253		240.2	0.72	$\delta$ 8.10 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 3H), 7.48 - 7.30 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.91 (d, $J=4.6$ Гц, 3H)
254		314.1	0.73	$\delta$ 7.97 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.82 (br d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.62 - 6.47 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.38 (br d, $J=5.2$ Гц, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
255		284.0	0.89	$\delta$ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.13 (br t, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.84 (br d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.58 (br s, 1H), 6.85 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.62 (t, $J=5.5$ Гц, 2H). Пять протонов не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
256		316.2	1.10	$\delta$ 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.59 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 7.31 - 7.12 (m, 1H), 6.78 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.49 (br s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.49 (br d, $J=5.9$ Гц, 2H)

257		409.2	1.10	$\delta$ 8.83 - 8.75 (m, 1H), 8.29 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.90 (br d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.59 (br s, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (br d, $J=7.4$ Гц, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.57 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.96 (s, 3H)
258		409.1	0.92	$\delta$ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.18 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.81 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.77 - 6.63 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.44 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.96 (s, 3H)
259		346.1	1.17	$\delta$ 8.83 - 8.60 (m, 1H), 8.26 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.27 (t, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.52 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.72 (s, 3H)
260		334.1	1.19	$\delta$ 8.90 - 8.75 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.89 (br d, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.61 (br s, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (br t, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.60 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H)
261		320.1	1.06	$\delta$ 8.21 (br d, $J=6.7$ Гц, 2H), 7.85 (br d, $J=2.0$ Гц, 2H), 7.68 (br s, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.01 (br t, $J=7.5$ Гц, 2H). Один метилен не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
262		320.3	1.03	$\delta$ 8.13 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.85 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 1H), 6.86 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.23 (t, $J=1.6$ Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 4H)



263		320.1	0.90	$\delta$ 8.24 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.83 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.77 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.01 (br s, 3H)
264		331.0	0.96	$\delta$ 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=7.6$ , 4.6 Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.24 - 6.20 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.76 (s, 3H)
265		310.2	1.08	$\delta$ 7.80 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.56 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.30 - 6.19 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.06 (quin, $J=5.6$ Гц, 2H). В ЯМР отсутствует один протон из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
266		326.2	0.88	$\delta$ 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (br d, $J=9.6$ Гц, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H). В ЯМР отсутствует один протон из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
267		325.1	0.58	$\delta$ 8.32 - 8.20 (m, 1H), 8.17 (br t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.86 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.78 (br s, 2H), 6.86 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.02 (br dd, $J=12.1$ , 3.2 Гц, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H). В ЯМР отсутствует один протон из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

268		325.1	0.68	$\delta$ 8.20 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 6.87 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H). Ряд протонов из боковой цепи отсутствует в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
269		325.1	0.92	$\delta$ 8.18 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.79 (br s, 2H), 6.87 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.06 (br dd, $J=11.9, 2.1$ Гц, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (br d, $J=13.1$ Гц, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H)
270		381.1	1.21	$\delta$ 13.27 - 13.10 (m, 1H), 12.69 - 12.60 (m, 1H), 8.34 (br d, $J=5.0$ Гц, 1H), 8.30 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 6.86 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 3.99 (br dd, $J=8.4, 4.8$ Гц, 2H), 1.40 (s, 9H). Один дополнительный протон, вероятно, из-за TFA соли.
271		301.9	1.10	$\delta$ 13.25 - 13.12 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 4H), 6.84 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.96 (br t, $J=11.8$ Гц, 4H)
272		310.2	1.02 <sup>a</sup>	$\delta$ 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.77 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 2H), 6.08 - 6.00 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H)

273		280.2	1.17 <sup>a</sup>	$\delta$ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 6.80 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H)
274		324.1	0.96	$\delta$ 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.76 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.43 - 6.33 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 2.69 (br t, J=10.3 Гц, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 1H). Несколько протонов из пиперидинового кольца не видны, вероятно, из-за перекрытия с водой/DMSO.
275		296.1	0.97	$\delta$ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.19 2.03 (m, 1H)
276		296.4	0.96	$\delta$ 8.27 - 8.22 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H)
277		296.2	0.98	$\delta$ 8.39 - 8.29 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H)
278		310.2	0.87	$\delta$ 8.40 - 8.25 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.01 - 5.90 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H)

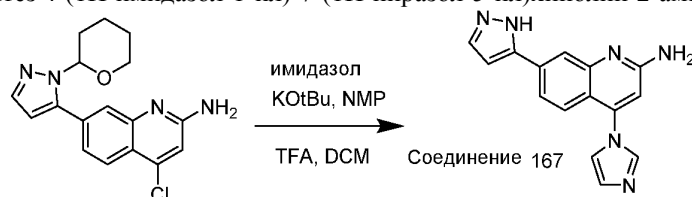
279		310.4	0.75	$\delta$ 8.29 - 8.15 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 1.99 - 1.71 (m, 4H)
280		282.0	0.75	$\delta$ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.26 - 6.09 (m, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 2H)
281		308.0	1.32	$\delta$ 8.40 - 8.24 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.51 - 1.29 (m, 4H)
282		323.9	1.02	$\delta$ 8.37 - 8.25 (m, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 5.92 - 5.84 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.86 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H)
283		324.0	1.02	$\delta$ 8.35 - 8.23 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 2H)
284		0.99	331.2	$\delta$ 8.59 (br s, 1H), 8.50 (br d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 3.04 (br t, $J=7.5$ Hz, 2H)

285		309.2	0.86	$\delta$ 13.22 - 13.17 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 6.86 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H)
286		309.2	0.61	$\delta$ 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 4H), 1.94 (br d, $J=4.6$ Гц, 2H). Два протона диазепина не наблюдаются, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком H <sub>2</sub> O.
287		300.3	0.72	$\delta$ 8.11 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H)
288		310.1	1.13	$\delta$ 8.34 - 8.26 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.04 - 5.92 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.46 - 3.25 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 1H)
289		310.2	1.05	$\delta$ 8.39 - 8.23 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 1H)
290		342.4	0.95	$\delta$ 8.17 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 1.86 (m, 4H), 1.67 - 1.32 (m, 4H)
291		340.4	0.90	$\delta$ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 3H)
351		310.3	0.84	$\delta$ 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 5.91 - 5.81 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H)

<sup>a</sup>Условия ЖХ-МС: 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

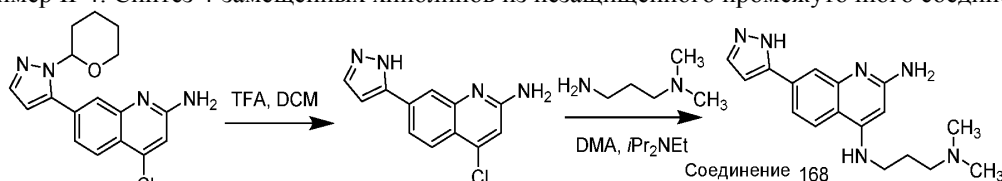
0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Пример II-3: Синтез 4-(1H-имидазол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (соединение 167)



К раствору 1H-имидазола (45.6 мг, 0.669 ммоль) и 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (22 мг, 0.067 ммоль) в NMP (446 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (18.77 мг, 0.167 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Реакцию растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 2% В, 2-42% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (1.8 мг, 9.5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50-8.28 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.57 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.00-6.80 (m, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95. ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.89 мин. M/Z=277.4.

Пример II-4: Синтез 4-замещенных хинолинов из незащищенного промежуточного соединения



Стадия 1: Получение 4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина

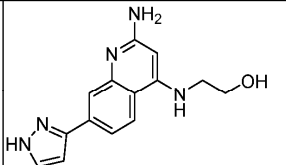
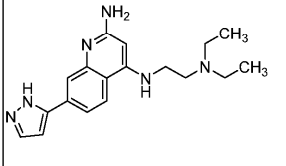
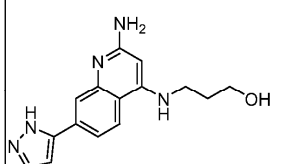
4-Хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (100 мг, 0.304 ммоль) растворяли в DCM (1.5 мл) и TFA (1.5 мл). Через 1 ч реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в небольшом количестве DCM и затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Твердое вещество суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия, перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали и дважды промывали водой с получением 4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (66 мг, 0.270 ммоль, 89% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93-7.86 (m, 2H), 7.84-7.72 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.64 (br s, 2H).

Стадия 2: Получение N4-(3-(диметиламино)пропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 2 TFA (соединение 168)

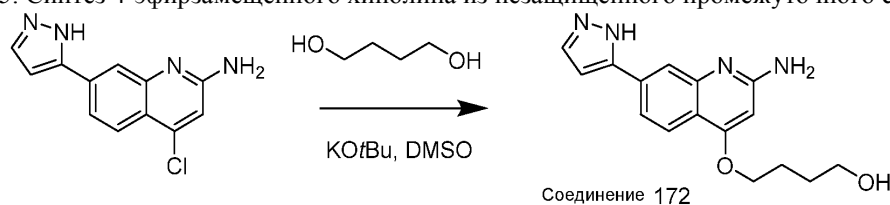
К N1,N1-диметилпропан-1,3-диамину (104 мг, 1.022 ммоль) в DMA (681 мкл) добавляли основание Хунига (53.5 мкл, 0.307 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи, затем реакционную смесь нагревали до 150°C в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, оставивали AcOH, разбавляли MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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: 3-минутное удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N4-(3-(диметиламино)пропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 2 TFA (12.2 мг, 22.1%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 7.78 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.11-1.98 (m, 2H). Примечание: отсутствует один протон из метилена боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с по-

давленным пиком воды. Колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.90 мин. M/Z= 311.1.

Соединения 169-171 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 168, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
169		270.0	1.11	δ 8.03 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.67 (br t, J=5.8 Гц, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H)
170		325.1	1.05	δ 8.17 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 3H), 6.83 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.71 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 6H). Несколько протонов из боковой цепи амина отсутствуют, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
171		284.0	0.81	δ 7.97 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.55 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.55 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 3.25 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H). Отсутствует один протон из спирта боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

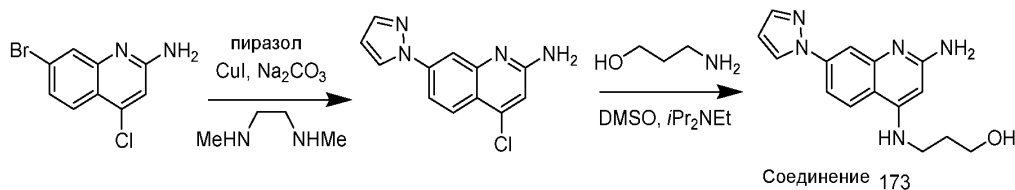
Пример 5: Синтез 4-эфирзамещенного хинолина из незащищенного промежуточного соединения



Стадия 1: Синтез 4-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)бутан-1-ола, TFA (соединение 172)

К раствору 4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (22 мг, 0.090 ммоль) и бутан-1,4-диола (81 мг, 0.899 ммоль) в DMSO (599 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (20.18 мг, 0.180 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи, затем добавляли трет-бутоксид калия (10.09 мг, 0.90 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 8 ч реакционную смесь охлаждали, останавливали AcOH, разбавляли MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-46% В на протяжении 25 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 4-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)бутан-1-ола, TFA (5.2 мг, 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32-8.13 (m, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.29 (br t, J=6.3 Гц, 2H), 3.55-3.34 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H). ЖХ RT: 1.04 мин. M/Z=299.31.

## Пример II-6: Синтез 4-аминозамещенного хинолина с N-связанным пиразолом



## Стадия 1: Получение 4-хлор-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-амина

7-Бром-4-хлорхинолин-2-амин (250 мг, 0.971 ммоль), 1H-пиразол (132 мг, 1.942 ммоль), иодид меди (I) (370 мг, 1.942 ммоль) и карбонат натрия (412 мг, 3.88 ммоль) помещали в вialу на повышенное давление. Вialу три раза помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли DMSO (9708 мкл) и через раствор барботировали азот. Добавляли N,N'-диметиэтан-1,2-диамин (257 мг, 2.91 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали раствором половина воды/половина насыщенного гидроксида аммония, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в DCM/MeOH и абсорбировали силикагелем. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 10%) с получением 4-хлор-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-амина (144 мг, 0.589 ммоль, 60.6% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.90 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H).

Стадия 2: Получение 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1-ола (соединение 173)

К раствору 4-хлор-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-амина (20 мг, 0.082 ммоль) и 3-аминопропан-1-ола (61.4 мг, 0.817 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли основание Хунига (0.043 мл, 0.245 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли MeOH и небольшим количеством AcOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3-минутное удерживание при 0% В, 0-38% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1-ола (14.2 мг, 61.3%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (br s, 1H), 8.06 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=14.0 Гц, 2H), 7.61 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.08 мин. M/Z=283.96.

Соединения 174 -176, соединения 292-309 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 173, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
174		310.9	1.08	δ 8.55 (br s, 1H), 8.00 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.75 (br d, J=17.4 Гц, 2H), 7.59 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 2.59 (br d, J=4.3 Гц, 3H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.
175		317.0	1.19	δ 8.60 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.45 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 8.09 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 7.61 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.25 - 6.16



				(m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.49 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H)
176		297.9	1.11	$\delta$ 8.63 (br s, 1H), 8.37 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.60 (br s, 2H), 6.64 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 6H)
292		306.1	0.82	$\delta$ 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 6.35 (br d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.21 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.42 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H)
293		331.2	1.2	$\delta$ 8.67 - 8.54 (m, 2H), 8.28 - 8.16 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.56 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 6.64 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.23 (br t, $J=7.0$ Гц, 2H)
294		307.0	0.78	$\delta$ 8.59 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.68 (dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H)
295		310.1	0.91	$\delta$ 8.57 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 1H), 6.58 (br d, $J=1.8$ Гц, 2H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.26 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 1H)
296		270.2	0.93 <sup>a</sup>	$\delta$ 8.57 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.78 (dd, $J=6.7, 1.5$ Гц, 2H), 7.66 (dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 1H), 3.31 (q, $J=5.6$ Гц, 2H). Один из сигналов протона этилена минимизирован, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

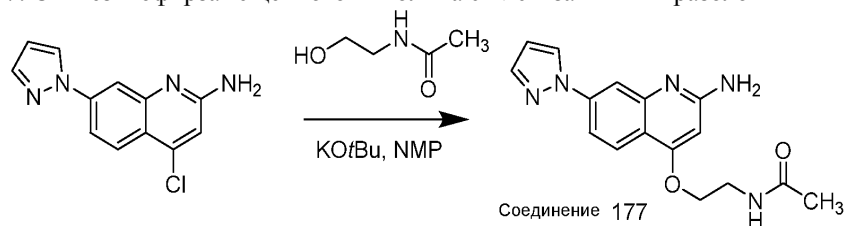
297		337.1	1.14	$\delta$ 8.56 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=3.1$ Гц, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.57 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 1H), 3.40 (t, $J=7.0$ Гц, 1H). Два сигнала протона этилена минимизирован, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
298		306.1	0.74	$\delta$ 8.57 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.68 (br dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.58 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.48 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H)
299		367.2	1.26	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 8.58 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.00 (td, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 2H), 7.75 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (td, $J=14.7, 6.3$ Гц, 2H)
300		317.2	0.96	$\delta$ 8.62 - 8.52 (m, 2H), 8.13 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.57 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.16 (br s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5.8$ Гц, 2H)
301		312.1	1.24	$\delta$ 8.57 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.65 (dd, $J=8.9, 1.5$ Гц, 1H), 7.22 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)
302		320.2	1.04	$\delta$ 8.62 - 8.54 (m, 1H), 8.04 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.69 (dd, $J=9.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 6.58 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.26 - 6.21 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (t, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.63 (q, $J=6.0$ Гц, 2H)

303		337.1	1.01	$\delta$ 8.54 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.61 (br dd, $J=8.9, 2.1$ Гц, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 2H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.48 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.63 (s, 3H)
304		310.1	0.93	$\delta$ 8.62 - 8.52 (m, 1H), 8.06 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=8.7, 2.0$ Гц, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.56 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.24 (br d, $J=2.4$ Гц, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 2H). Несколько протонов из цикlopentилового кольца не видны, вероятно, из-за перекрытия с водой/DMSO.
305		332.1	0.99	$\delta$ 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.68 (dd, $J=9.0, 1.7$ Гц, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.08 (s, 3H). Протон из цепи этила не виден, вероятно, из-за перекрытия с водой/DMSO.
306		311.1	0.77	$\delta$ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.14 (br t, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=9.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 1.85 (s, 3H). Несколько протонов из цепи этила не видны, вероятно, из-за перекрытия с водой/DMSO.
307		306.1	0.97	$\delta$ 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.65 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.30 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 3H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.63 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H)
308		321.1	0.74	$\delta$ 8.57 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, $J=10.0$ Гц, 2H), 7.79 (dd, $J=3.5, 1.7$ Гц, 2H), 7.66 (dd, $J=8.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.49 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 2H)
309		318.1	1.11	$\delta$ 9.17 - 9.10 (m, 1H), 8.54 (br d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.65 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.77 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H)

<sup>a</sup>Условия ЖХ-МС: 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 на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

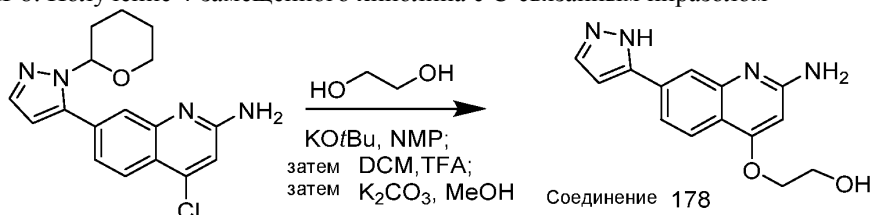
Пример II-7: Синтез 4-эфирзамещенного хинолина с N-связанным пиразолом



Стадия 1: Получение N-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-ил)окси)этил)ацетамида, TFA (соединение 177)

К раствору N-(2-гидроксиэтил)ацетамида (63.2 мг, 0.613 ммоль) и 4-хлор-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-амина (20 мг, 0.082 ммоль) в NMP (0.5 мл) добавляли трет-бутоксид калия (22.93 мг, 0.204 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Затем температуру повышали до 120°C и реакционную смесь нагревали на протяжении ночи. Добавляли трет-бутоксид калия (11.5 мг, 0.102 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли MeOH и небольшим количеством AcOH и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 1% В, 1-41% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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: 4-минутное удерживание при 0% В, 0-32% В на протяжении 25 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-ил)окси)этил)ацетамида, TFA (2.8 мг, 8.1%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.01 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=8.9 Гц, 2H), 7.67 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.12 (br t, J=4.7 Гц, 2H), 3.56 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H). Один протон из боковой цепи не виден из-за плохого интегрирования или перекрытия с подавленным пиком воды. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ЖХ RT: 1.09 мин. M/Z=312.1.

Пример II-8: Получение 4-замещенного хинолина с S-связанным пиразолом

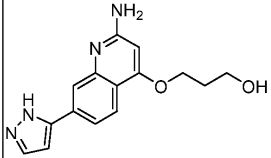
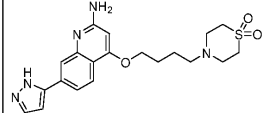


Стадия 1: Получение 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)этан-1-ола (соединение 178)

К раствору 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (80 мг, 0.243 ммоль) и этан-1,2-диола (151 мг, 2.433 ммоль) в NMP (1622 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (54.6 мг, 0.487 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл DCM и 1 мл TFA. Через 2 ч ЖХ-МС показала, что реакция завершена, и образовалось некоторое количество трифторацетоуксусного эфира. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в 1 мл MeOH и добавляли карбонат калия (67.3 мг, 0.487 ммоль). Через 1.5 ч ЖХ-МС показала, что трифторацетоуксусный эфир был полностью гидролизован. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 20%) с получением 2-((2-амино-

7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)этан-1-ола (28 мг, 41.3% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.23 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 6.85 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.37 (t, J=4.5 Гц, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.71 мин. M/Z= 271.24.

Соединения 179-201, соединения 310-312 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 178, из соответствующих исходных материалов.

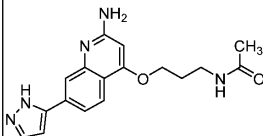
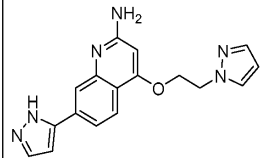
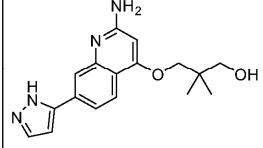
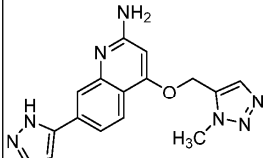
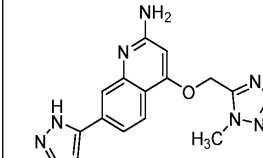
Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
179		285.4	0.93	δ 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.89 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 6.83 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.66 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 2.05 (quin, J=6.2 Гц, 2H)
180		416.2	1.25	δ 7.87 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.3 Гц, 2H), 3.04 (br d, J=4.9 Гц, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 2.57 (br t, J=7.2 Гц, 2H), 1.88 (quin, J=6.8 Гц, 2H), 1.66 (quin, J=7.2 Гц, 2H)

181		352.1	1.11	<p><math>\delta</math> 7.94 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.17 (br t, <math>J=5.6</math> Гц, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H).</p> <p>Два метилена не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.</p>
182		269.0	1.59	<p><math>\delta</math> 8.40 - 8.19 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.23 (br t, <math>J=6.3</math> Гц, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.07 (t, <math>J=7.3</math> Гц, 3H)</p>
183		338.1	1.13	<p><math>\delta</math> 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.93 (br d, <math>J=8.4</math> Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.83 (d, <math>J=2.2</math> Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51 (br t, <math>J=6.7</math> Гц, 2H), 3.38 (br t, <math>J=6.9</math> Гц, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H)</p>
184		381.0	1.21	<p><math>\delta</math> 7.84 (d, <math>J=8.4</math> Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (br d, <math>J=7.8</math> Гц, 1H), 6.73 (d, <math>J=1.9</math> Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.13 (t, <math>J=6.4</math> Гц, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 8H), 2.13 (s, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H).</p> <p>Один метилен из боковой цепи не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.</p>
185		299.1	1.30	<p><math>\delta</math> 7.85 (d, <math>J=8.4</math> Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (br d, <math>J=8.6</math> Гц, 1H), 6.74 (d, <math>J=1.9</math> Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.58 (q, <math>J=7.0</math> Гц, 2H), 1.15 (t, <math>J=7.0</math> Гц, 3H)</p>
186		311.3	1.05	<p><math>\delta</math> 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.92 (br d, <math>J=8.2</math> Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.59 (br t, <math>J=8.5</math> Гц, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.11 (br d, <math>J=9.8</math> Гц, 2H), 1.82 (br d, <math>J=8.5</math> Гц, 2H)</p>

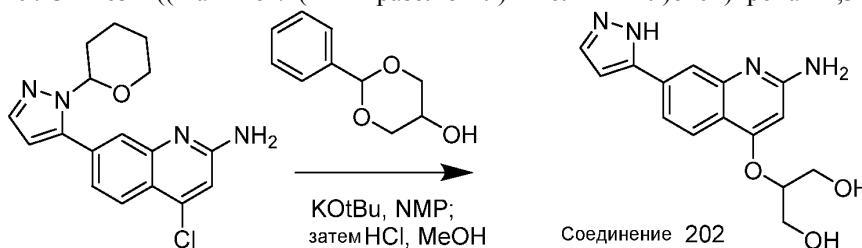
187		325.2	1.30	$\delta$ 8.02 (br d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 6.82 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.93 (br dd, $J=11.2, 3.0$ Гц, 2H), 3.41 (br t, $J=10.9$ Гц, 1H), 2.21 (br s, 1H), 1.77 (br d, $J=11.1$ Гц, 2H), 1.47 (qd, $J=12.2, 4.4$ Гц, 2H). Один протон отсутствует в боковой цепи ТНР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
188		312.3	0.97	$\delta$ 8.10 (br s, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (br t, $J=5.0$ Гц, 2H), 3.59 (q, $J=5.3$ Гц, 2H), 1.86 (s, 3H)
189		318.0	1.12	$\delta$ 8.62 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 7.95 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (br s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.33 (s, 2H)
190		318.1	1.06	$\delta$ 8.77 (s, 1H), 8.60 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 7.98 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.85 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.57 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (br d, $J=7.9$ Гц, 3H), 5.31 (s, 2H)
191		325.3	0.99	$\delta$ 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.22 (br d, $J=9.2$ Гц, 2H), 4.45 (br d, $J=3.7$ Гц, 1H), 3.62 (br s, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 (br s, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)
192		311.0	1.02	$\delta$ 8.33 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 0.63 (br d, $J=11.0$ Гц, 4H). Один метилен из боковой цепи отсутствует, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

193		299.4	1.10	$\delta$ 8.02 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.98 - 7.80 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.32 (br t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.61 - 3.40 (m, 2H) (перекрывается подавленным пиком воды), 3.27 (s, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 2H)
194		329.3	0.82	$\delta$ 8.00 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.88 (br d, $J=9.8$ Гц, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 1.00 (s, 3H). Один метилен из боковой цепи отсутствует в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
195		313.2	1.22	$\delta$ 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.57 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.23 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 1.99 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 1.22 (s, 6H)
196		335.3	1.07	$\delta$ 7.87 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.58 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.25 (br d, $J=11.0$ Гц, 3H), 6.11 (s, 1H), 4.38 (br t, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.05 (br t, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.36 (br t, $J=6.1$ Гц, 2H)
197		313.2	0.79	$\delta$ 8.09 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.99 - 7.69 (m, 3H), 6.82 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.16 (br dd, $J=9.5, 5.5$ Гц, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H)
198		339.2	0.82	$\delta$ 7.84 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.24 (br s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 4H) (перекрывается подавленным пиком воды), 3.24 (br t, $J=7.8$ Гц, 2H)
199		310.0	1.06	$\delta$ 8.19 (br s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 7.57 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.28 (br s, 2H), 5.02 (br t, $J=7.5$ Гц, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H). Два протона не видны, возможно, из-за



				перекрытия с подавленным пиком воды или плохого интегрирования.
200		326.0	0.79	$\delta$ 8.02 - 7.65 (m, 5H), 6.80 (br s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 2.00 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 1.81 (s, 3H). Два протона боковой цепи не видны, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
201		321.3	1.13	$\delta$ 8.08 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.62 (m, 3H), 6.81 (br d, $J=15.9$ Гц, 2H), 6.67 (br s, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 2.69 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H)
310		313.3	1.05	$\delta$ 7.89 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 1H), 6.79 (d, $J=1.8$ Гц, 2H), 6.53 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.39 (br s, 1H), 1.03 (s, 6H). Один метилен не виден, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
311		322.0	1.01	$\delta$ 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.57 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H)
312		322.2	1.00	$\delta$ 8.05 - 7.98 (m, 3H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 6.85 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

## Пример II-9: Синтез 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,3-диола

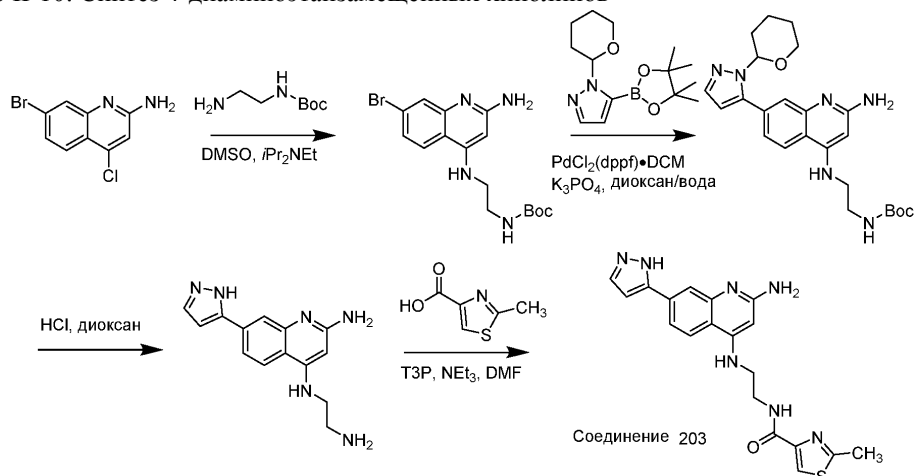


Стадия 1: Получение 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,3-диола (соединение 202)

К раствору 2-фенил-1,3-диоксан-5-ола (110 мг, 0.608 ммоль) и 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (20 мг, 0.061 ммоль) в NMP (406 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (17.06 мг, 0.152 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.8 мл MeOH и добавляли 0.2 мл концентрированной HCl. Через 4 ч добавляли 0.2 мл HCl. Через дополнительные 4 ч реакционную смесь нагревали до 50°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с MeOH. Остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован УФ-сигналами. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,3-диола (4.1 мг, 28.1%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.94 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.60 (br d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 4H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В:

95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.56 мин. M/Z=301.0.

Пример II-10: Синтез 4-диаминоэтанзамещенных хинолинов



Стадия 1: Получение трет-бутил (2-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)этил)карбамата

К раствору 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина (200 мг, 0.777 ммоль) и трет-бутил (2-аминоэтил)карбамата (622 мг, 3.88 ммоль) в DMSO (3883 мкл) добавляли основание Хунига (407 мкл, 2.330 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 20%). Вещество растирали с DCM/гексанами с получением трет-бутил (2-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (170 мг, 57.4% выход), содержащего небольшое количество остаточного трет-бутил (2-аминоэтил)карбамата. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.79 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.54 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.71 (br d,  $J=1.2$  Гц, 1H), 6.12-5.87 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Стадия 2: Получение трет-бутил (2-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)карбамата

1-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (171 мг, 0.613 ммоль), трет-бутил (2-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)этил)карбамат (187 мг, 0.490 ммоль) и аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (40.1 мг, 0.049 ммоль) помещали в виалу на повышенное давление. Виалу три раза помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли диоксан (3270 мкл) и трикалий фосфат (2 М водный) (736 мкл, 1.471 ммоль) и через раствор барботировали азот. Виалу закрывали и нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 12 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 20%) с получением трет-бутил (2-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (160 мг, 0.354 ммоль, 72.1% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.77 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.34 (br d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.68-6.43 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=1.7$  Гц, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.57 (br t,  $J=5.8$  Гц, 1H), 5.25 (dd,  $J=10.2, 1.9$  Гц, 1H), 4.13 (br dd,  $J=9.4, 1.6$  Гц, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.52 (br d,  $J=4.4$  Гц, 2H), 3.28 (br d,  $J=3.3$  Гц, 2H), 2.63-2.47 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.86 (br d,  $J=12.7$  Гц, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 9H).

Стадия 3: Получение N4-(2-аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина

4 М HCl в диоксане (3535 мкл) добавляли к трет-бутил (2-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)карбамату (160 мг, 0.354 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и дважды подвергали азеотропной перегонке с DCM. Получали 217 мг материала и переносили в следующую реакцию, при условии 50% чистоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (br d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.87 (br d,  $J=8.5$  Гц, 4H), 6.86 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (br d,  $J=4.6$  Гц, 2H), 3.21 (br d,  $J=5.2$  Гц, 1H). Один протон из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

Стадия 4: Получение N-(2-((2-амино-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-2-метилтиазол-4-карбоксамид, TFA (соединение 203)

N4-(2-Аминоэтил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамин (30 мг, 0.056 ммоль) (предполагается, что 50% HCl по массе) и 2-метилтиазол-4-карбоновую кислоту (16.01 мг, 0.112 ммоль) растворяли в DMF (0.4 мл). Добавляли триэтиламин (0.078 мл, 0.559 ммоль) и T3P (50% в DMF) (49.8 мг, 0.078 ммоль). Через 2 ч реакцию останавливали MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм  $\times$  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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-2-метилтиазол-4-карбоксамид, TFA (15.1 мг, 52.5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (br s, 1H), 8.16 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.59 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.67-3.35 (m, 4H), 2.68 (s, 3H). ЖХ RT: 1.07 мин. M/Z = 394.34.

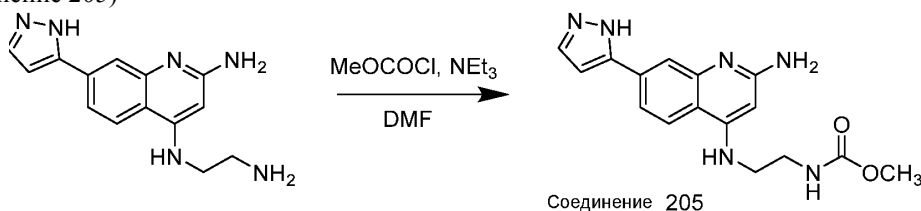
Соединение 204 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 203, из соответствующих исходных материалов.



Соединение 204

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.22-9.06 (m, 1H), 8.65 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.67 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 3.51-3.33 (m, 1H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за плохого интегрирования или перекрытия с подавленным пиком воды. ЖХ RT: 1.06 мин. M/Z = 374.3.

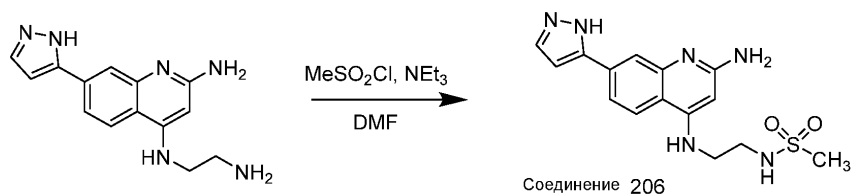
Пример II-11: Получение метил (2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (соединение 205)



Соединение 205

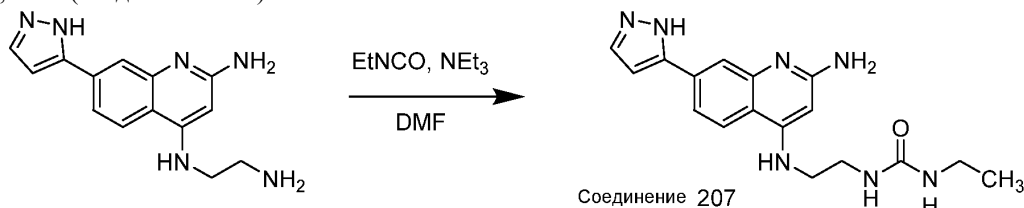
К суспензии N4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина (30 мг, 0.056 ммоль) (предполагается, что 50% HCl по массе) в DMF (0.4 мл) добавляли метил хлорформат (6.49 мкл, 0.084 ммоль). Через 1.5 ч добавляли 4 мкл метил хлорформата. Через 40 мин реакцию останавливали MeOH. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию останавливали AcOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-60% В на протяжении 40 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован УФ-сигналами. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением метил (2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (3.6 мг, 19.3%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (br d, J=1.9 Гц, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.64 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.33-7.17 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 3H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.89 мин. M/Z = 327.12.

Пример II-12: Получение N-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)метансульфонамида, TFA (соединение 206)



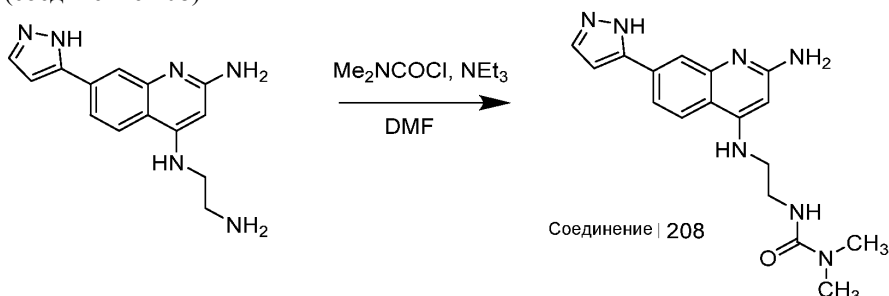
К суспензии N4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина (30 мг, 0.056 ммоль) (предполагается, что 50% HCl по массе) в DMF (0.4 мл) добавляли MsCl (6.53 мкл, 0.084 ммоль). Через 1.5 ч добавляли 3.5 мкл MsCl. Через 40 мин реакцию останавливали MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)метансульфонамида, TFA (5.7 мг, 21.5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.29 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.43 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.28 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.93 (s, 3H). Колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.85 мин. M/Z= 347.27.

Пример II-13: Получение 1-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-3-этилмочевины, TFA (соединение 207)



К суспензии N4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина (30 мг, 0.056 ммоль) (предполагается, что 50% HCl по массе) в DMF (0.4 мл) добавляли этилизоцианат (6.64 мкл, 0.084 ммоль). Через 40 мин реакцию останавливали MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 1-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-3-этилмочевины (7.3, 38.5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.36 (br s, 1H), 8.43-8.31 (m, 1H), 8.12 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.63 (br s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.44-3.25 (m, 2H), 3.04 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Гц, 3H). Один метилен из боковой цепи отсутствует, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. ЖХ RT: 1.07 мин. M/Z= 339.94.

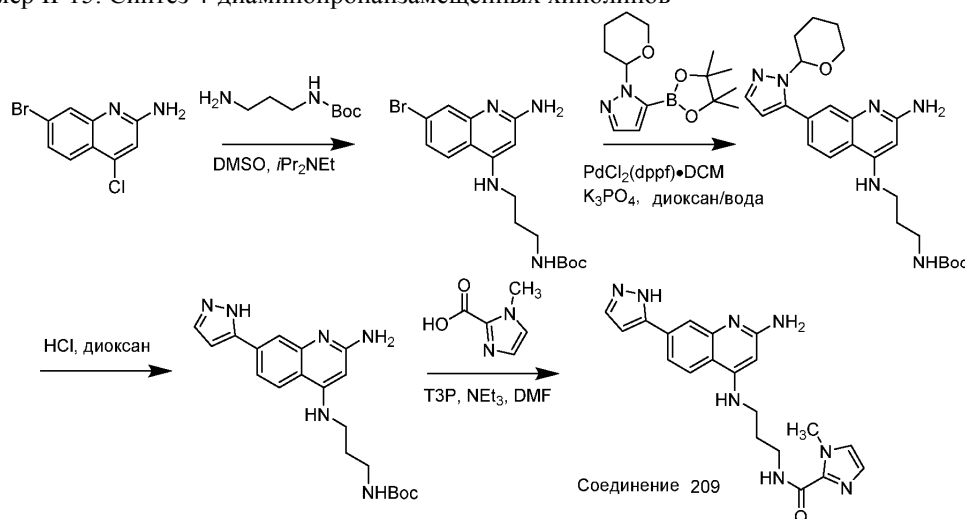
Пример II-14: Получение 3-(2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-1,1-диметилмочевины (соединение 208)



К суспензии N4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина (30 мг, 0.056 ммоль) (предполагается, что 50% HCl по массе) в DMF (0.4 мл) добавляли диметилкарбамоил хлорид (7.71 мкл, 0.084 ммоль). Через 1.5 ч добавляли диметилкарбамоил хлорид (7.71 мкл, 0.084 ммоль). Через дополни-

тельные 1.5 ч добавляли диметилкарбамоил хлорид (7.71 мкл, 0.084 ммоль) и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Добавляли триэтиламин (0.078 мл, 0.559 ммоль). Через 2 ч реакцию останавливали MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован УФ-сигналами. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-(2-((2-амино-7-(1H-пирозол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)этил)-1,1-диметилмочевины (8.7 мг, 45.9%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.82-7.66 (m, 2H), 7.60 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.69-6.57 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.36 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.80 (s, 6H). ЖХ RT: 0.96 мин. M/Z= 340.22.

Пример II-15: Синтез 4-диаминопропанзамещенных хинолинов



Стадия 1: Получение трет-бутил (3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропил)карбамата

К раствору 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина (520 мг, 2.019 ммоль) и трет-бутил (3-аминопропил)карбамата (1759 мг, 10.10 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли основание Хунига (1.058 мл, 6.06 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой высушивали сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 40 г; DCM/EtOAc; градиент от 0 до 100%) с получением трет-бутил (3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропил)карбамата (478 мг, 1.20 ммоль, 60% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 6.89 (brt, J=5.3 Гц, 1H), 6.72 (brt, J=5.0 Гц, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 2: Получение трет-бутил (3-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)карбамата

Двухфазный раствор 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозола (420 мг, 1.512 ммоль), трет-бутил (3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропил)карбамата (478 мг, 1.209 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (99 мг, 0.121 ммоль) и трикалий фосфата (2 M водный) (1.814 мл, 3.63 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 110°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли 100 мл DCM, высушивали сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 40 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 25%) с получением трет-бутил (3-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)карбамата (400 мг, 0.85 ммоль, 71% выход). Условия ЖХ-МС: колонка: Aquity UPLC VEN C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 100% воды с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0.05% TFA; градиент: от 2% В до 98% В на протяжении 1 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 0.8 мл/мин. ЖХ RT: 0.77 мин. M/Z=467.

Стадия 3: Получение N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пирозол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl

К раствору трет-бутил (3-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил)хинолин-4-

ил)амино)пропил)карбамата (400 мг, 0.857 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане) (4 мл, 16.00 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь выпаривали под высоким вакуумом с получением N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl (336 мг, 0.85 ммоль, 100% выход). Условия ЖХ-МС: колонка: Aquity UPLC BEH C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 100% воды с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0.05% TFA; градиент: от 2% В до 98% В на протяжении 1 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 0.8 мл/мин. ЖХ RT: 0.45 мин. M/Z=283.

Стадия 4: Получение N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамида, 2 TFA (соединение 209)

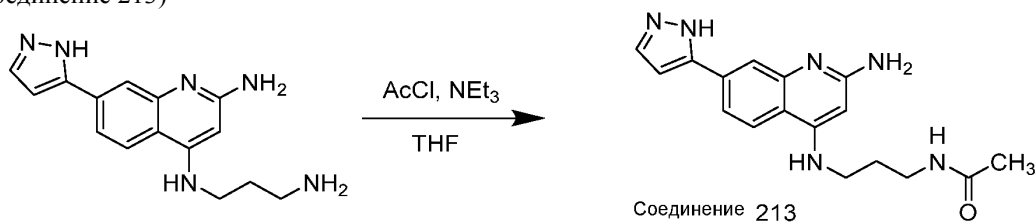
К раствору N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl (30 мг, 0.077 ммоль) и 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (19.32 мг, 0.153 ммоль) и триэтиламина (0.213 мл, 1.532 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ТЗР (50% в DMF) (97 мг, 0.153 ммоль). После перемешивания реакции при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Реакционную смесь разбавляли 1 мл смеси 1:1 DMF:уксусная кислота, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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, 0-33% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамида в виде бис-трифторуксусной соли (7.1 мг, 15%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.55 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H). Отсутствуют четыре протона из боковой цепи, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. ЖХ RT: 1.01 мин. M/Z=391.1.

Соединения 210-212 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 209, из соответствующих исходных материалов.

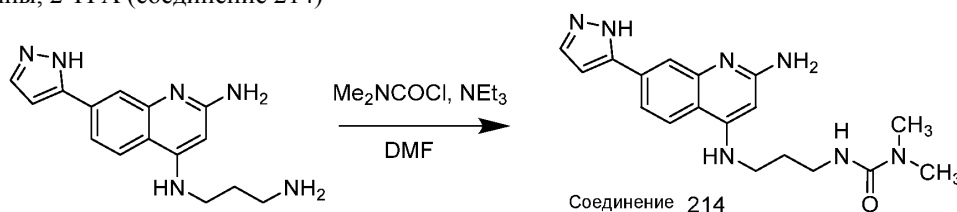
Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
210		422.1	1.21	δ 8.40 - 8.29 (m, 1H), 8.00 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.58 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.25 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 2H). Три протона из боковой цепи не видны, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
211		388.1	1.02	δ 8.77 (br s, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 2H), 8.24 (br d, J=8.6 Гц, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 6.83 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.02 (br t, J=6.7 Гц, 2H). Четыре протона из боковой цепи не видны, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
212		388.1	0.95	δ 8.99 (s, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 2H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=11.6 Гц, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.50 (br dd, J=7.8, 4.9 Гц, 2H), 6.82 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.00 (quin, J=6.7 Гц, 2H). Четыре протона из боковой цепи не видны, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

Пример II-16: Синтез N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)ацетамида, 2 TFA (соединение 213)



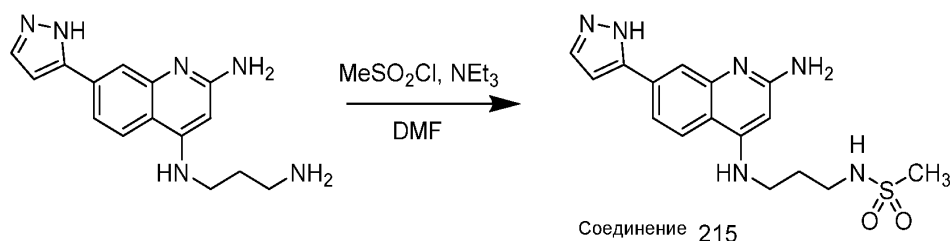
К раствору N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl (30 мг, 0.077 ммоль) и триэтиламина (0.213 мл, 1.532 ммоль) в THF (1 мл) добавляли ацетилхлорид (0.016 мл, 0.230 ммоль). После перемешивания реакции при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 DMF:уксусная кислота, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3-минутное удерживание при 0% В, 0-33% В на протяжении 23 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)ацетамида в виде бис-трифторуксусной соли (17.5 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01-7.89 (m, 2H), 7.74 (br s, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 5H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. RT: 0.91 мин. M/Z=325.1.

Пример II-17: Синтез 3-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-1,1-диметилмочевины, 2 TFA (соединение 214)



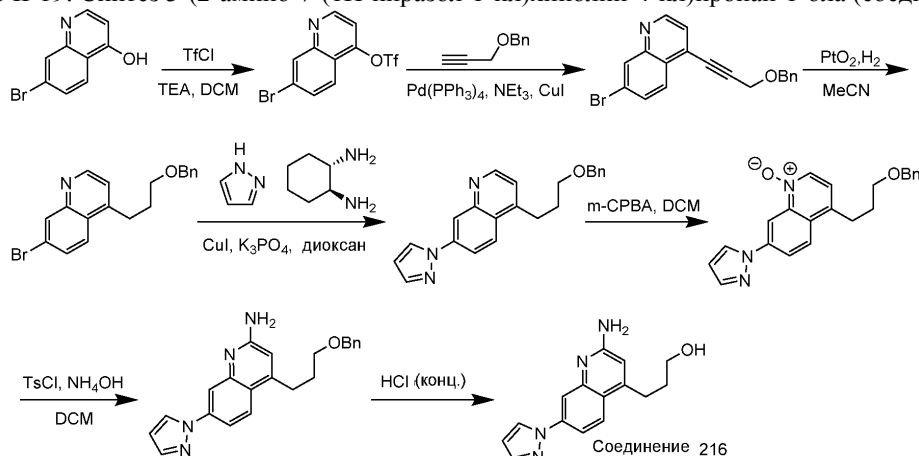
К раствору N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl (30 мг, 0.077 ммоль) и триэтиламина (0.213 мл, 1.532 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли диметилкарбамоил хлорид (0.021 мл, 0.230 ммоль). После перемешивания реакции при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 DMF:уксусная кислота, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 25 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-1,1-диметилмочевины в виде бис-трифторуксусной соли (7.8 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.77 (br s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.54 (brd, J=1.5 Гц, 6H), 1.80 (br s, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. ЖХ RT: 0.96 мин. M/Z=354.1.

Пример II-18: Получение N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метансульфонамида (соединение 215)



К раствору N4-(3-аминопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2,4-диамина, 3 HCl (30 мг, 0.077 ммоль) и триэтиламина (0.213 мл, 1.532 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Ms-Cl (0.018 мл, 0.230 ммоль). После перемешивания реакции при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 DMF:уксусная кислота, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 24 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением N-(3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метансульфонамида в виде бис-трифторуксусной соли (7.2 мг, 15%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04-7.91 (m, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.93-6.66 (m, 2H), 6.55-6.19 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.32-3.19 (m, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 3H), 1.89 (s, 2H). Один протон из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. ЖХ RT: 0.89 мин. M/Z=361.1.

Пример II-19: Синтез 3-(2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хинолин-4-ил)пропан-1-ола (соединение 216)



Стадия 1. 7-Бромхинолин-4-ил трифторметансульфонат

В 1000 мл круглодонную колбу помещали 7-бромхинолин-4-ол (22.4 г, 99.98 ммоль, 1 экв.), основание Хунига (3.8 г, 299.93 ммоль, 3 экв.) и DMAP (1.2 г, 10.00 ммоль, 0.100 экв.) в DMF (1000 мл, 6.84 ммоль, 0.068 экв.), затем добавляли трифторметансульфонилхлорид (25.3 г, 150 ммоль, 1.502 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре на бане вода/лед. Полученный в результате раствор разбавляли 1.5 л этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 2×500 мл воды и 2×500 мл рассола. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). В результате было получено 20 г (56.18%) 7-бромхинолин-4-ил трифторметансульфоната в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=355.9.

Стадия 2. 4-[3-(Бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-бромхинолин

В 1000 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 7-бромхинолин-4-ил трифторметансульфонат (10 г, 28.08 ммоль, 1 экв.) в THF (280 мл), затем добавляли основание Хунига (10.9 г, 84.24 ммоль, 3 экв.), CuI (1.1 г, 5.62 ммоль, 0.2 экв.), [(проп-2-ин-1-илокси)метил]бензол (6.2 г, 42.12 ммоль, 1.5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.2 г, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 70°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). В результате было получено 6 г (60.66%) 4-[3-(бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-бромхинолина в



виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=352.0$ .

Стадия 3. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-бромхиолин

В 500 мл круглодонную колбу помещали 4-[3-(бензилокси)проп-1-ин-1-ил]-7-бромхиолин (6 г, 17.03 ммоль, 1 экв.) и  $PtO_2$  (0.56 г, 2.64 ммоль, 0.155 экв.) в ацетонитриле (170 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$ . Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). В результате было получено 4.8 г (79.09%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхиолина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=356.1$ .

Стадия 4. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин

В 100 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхиолин (1 г, 2.81 ммоль, 1 экв.), 1H-пиразол (955.5 мг, 14.03 ммоль, 5 экв.),  $K_3PO_4$  (1.2 г, 5.61 ммоль, 2 экв.), CuI (106.9 мг, 0.56 ммоль, 0.2 экв.) и (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (32.1 мг, 0.28 ммоль, 0.1 экв.) в диоксане (28 мл, 0.32 ммоль, 0.113 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 дней при 100°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали.

Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). В результате было получено 370 мг (38.38%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолина в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=344.2$ .

Стадия 5. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-1-иум-1-олат

В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин (300 мг, 0.87 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл), затем добавляли m-CPBA (226.1 мг, 1.31 ммоль, 1.5 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 10 мл  $Na_2S_2O_4$ . Значение pH раствора доводили до 10 с помощью  $NaHCO_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали 3×10 мл дихлорметана. Полученную в результате смесь промывали 1×10 мл рассола. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 200 мг (63.70%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-1-иум-1-олата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=360.2$ .

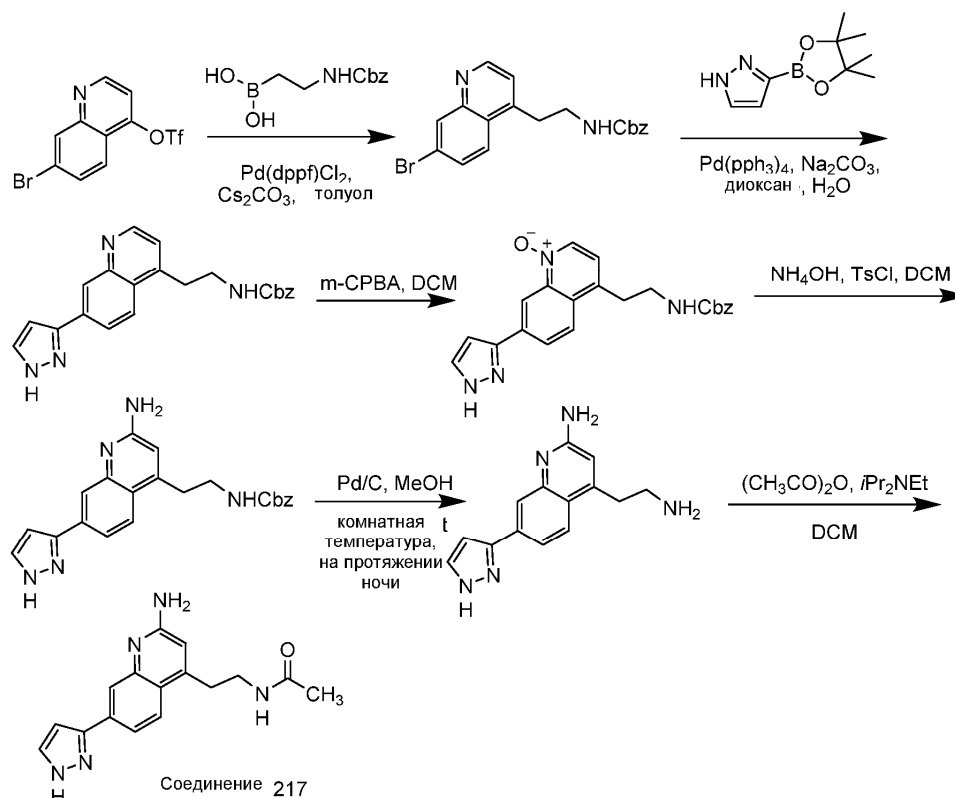
Стадия 6. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-2-амин

В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-1-иум-1-олат (150 мг, 0.42 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл, 0.02 ммоль) и  $NH_4OH$  (1 мл), затем добавляли TsCl (159.1 мг, 0.83 ммоль, 2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 100 мг (66.85%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-2-амин в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=359.2$ .

Стадия 7. 3-[2-Амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-4-ил]пропан-1-ол (соединение 216)

В 850 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-2-амин (100 мг, 0.28 ммоль, 1 экв.) в концентрированной HCl (6 мл, 0.16 ммоль, 0.590 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Значение pH раствора доводили до 10 с помощью гидроксида аммония. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка Flash, C18 сферическая, 20-35 мкм, 100 Å, 20 г; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ ) и MeCN (15% фаза В до 75% в течение 9 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 46 мг (61.45%) 3-[2-амино-7-(1H-пиразол-1-ил)хиолин-4-ил]пропан-1-ола в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.70 (dd, J=8.9, 2.3 Гц, 1H), 6.64-6.51 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.60 (t, J=5.2 Гц, 1H), 3.53 (q, J=6.0 Гц, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H). Методы ЖХ: колонка: Kinetex EVO, 3.0 мм × 50 мм, частицы 2.6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $NH_4OH$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 95% В на протяжении 1.9 мин, затем 0.6-минутное удерживание при 95% В; скорость потока: 1.2 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 0.981 мин. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[M+H]^+=269.1$ .

Пример II-20: Синтез N-(2-(2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил)этил)ацетамида (соединение 217)



Стадия 1. Бензил N-[2-(7-бромхинолин-4-ил)этил]карбамат

В 500 мл 3-хгорлую круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 7-бромхинолин-4-ил трифторметансульфонат (7.5 г, 21.06 ммоль, 1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20585.8 мг, 63.18 ммоль, 3.0 экв.), (2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)бороновую кислоту (9394.4 мг, 42.12 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1541.0 мг, 2.11 ммоль, 0.1 экв.) в толуоле (200 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). В результате было получено 3.5 г (43.14%) бензил N-[2-(7-бромхинолин-4-ил)этил]карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup>=385.0.

Стадия 2. Бензил N-[2-[7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамат

В 500 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали бензил N-[2-(7-бромхинолин-4-ил)этил]карбамат (2 г, 5.19 ммоль, 1 экв.), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1007.3 мг, 5.19 ммоль, 1.0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (599.9 мг, 0.52 ммоль, 0.1 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1100.5 мг, 10.38 ммоль, 2.0 экв.) в диоксане (80 мл, 944.33 ммоль, 181.903 экв.) и H<sub>2</sub>O (20 мл, 1110.17 ммоль, 213.848 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре на масляной бане. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 1.8 г (93.10%) бензил N-[2-[7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup>=373.2.

Стадия 3. 4-(2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат

В 100 мл круглодонную колбу помещали бензил N-[2-[7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамат (1.7 г, 4.56 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл, 0.59 ммоль, 0.129 экв.), затем добавляли m-CPBA (1575.4 мг, 9.13 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 50 мл насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана, и объединенные органические слои концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 1.4 г (78.96%) 4-(2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат в виде твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup>=389.2.

Стадия 4. Бензил N-[2-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамат

В 25 мл круглодонную колбу помещали 4-(2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат (100 мг, 0.26 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) и NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Добавляли TsCl (97.8 мг, 0.51 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 10 мл MeOH. Полученную в ре-

зультате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (фаза В от 30% до 47% за 10 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 39.4 мг (39.50%) бензил N-[2-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамата в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР: (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.87-7.63 (m, 5H), 7.46-7.27 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H). Методы ЖХ: колонка: Kinetex EVO, 3.0 мм × 50 мм, частицы 2.6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 95% В на протяжении 1.9 мин, затем 0.60 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1.2 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 1.291 мин. ЖХ-МС:  $[\text{M}+\text{H}]^+=388.2$ .

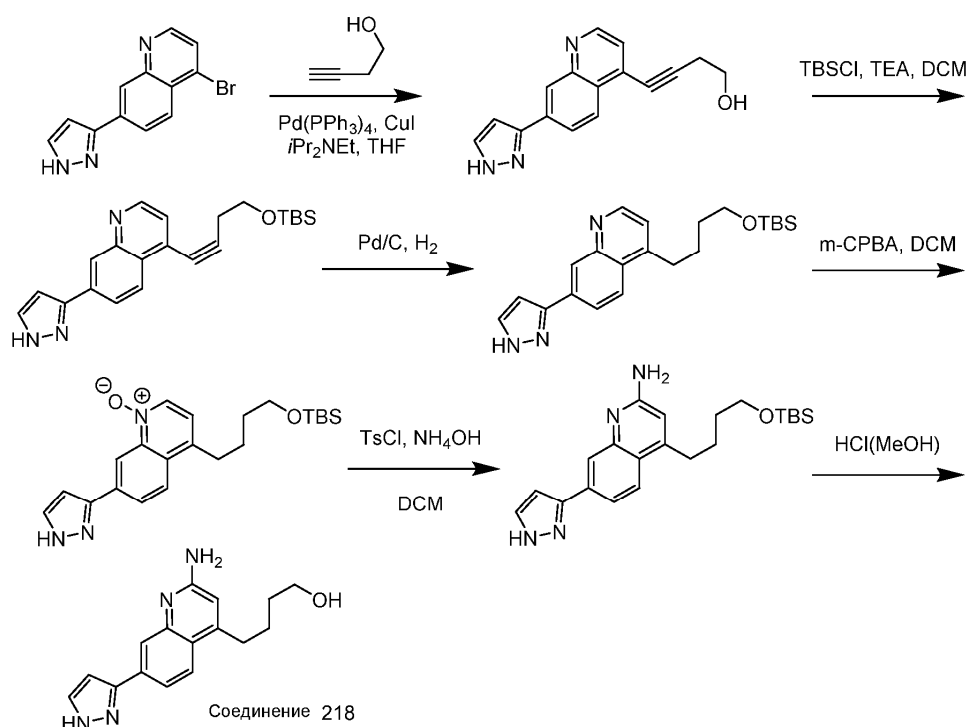
Стадия 5. 4-(2-Аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин

В 25 мл круглодонную колбу помещали бензил N-[2-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]карбамат (50 мг, 0.13 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл, 0.09 ммоль, 0.725 экв.), затем добавляли Pd/C (15 мг, 0.14 ммоль, 1.092 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (10% фаза В до 20% за 6 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 14 мг (42.83%) 4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амина в виде белого твердого вещества. Методы ЖХ: колонка: Kinetex EVO, 3.0 мм × 50 мм, частицы 2.6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 40% В на протяжении 2.49 мин, 40% В до 95% В на протяжении 0.9 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 95% В; скорость потока: 1.2 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 1.338 мин. ЖХ-МС:  $[\text{M}+\text{H}]^+=254.1$ . Н-ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSC-d}_6$ )  $\delta$  7.89-7.84 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J= 8 Гц, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.33 (d, J=4 Гц, 1H), 3.99-3.37 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H).

Стадия 6. N-[2-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]ацетамид (соединение 217)

В 25 мл круглодонную колбу помещали 4-(2-аминоэтил)-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин (50 мг, 0.20 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл, 0.04 ммоль, 0.179 экв.), затем добавляли  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  (20.2 мг, 0.20 ммоль, 1.0 экв.) и основание Хунига (76.5 мг, 0.59 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления 5 мл MeOH. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (12% фаза В до 35% за 6 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 12.7 мг (21.78%) N-[2-[2-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]этил]ацетамида в виде твердого вещества. Н-ЯМР: (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.06-8.02 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). Методы ЖХ: колонка: Kinetex EVO, 3.0 мм × 50 мм, частицы 2.6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 95% В на протяжении 1.9 мин, затем 0.15 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1.2 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 0.851 мин. ЖХ-МС:  $[\text{M}+\text{H}]^+=296.1$ .

Пример II-21: Получение 4-(2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)бутан-1-ола (соединение 218)



Стадия 1. 4-[7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]бут-3-ин-1-ол

В 40 мл герметично закрытую пробирку помещали раствор 4-бром-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина (1.2 г, 4.38 ммоль, 1.00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 мг, 0.43 ммоль, 0.10 экв.), CuI (166 мг, 0.87 ммоль, 0.20 экв.), DIPEA (1.7 г, 13.15 ммоль, 3.00 экв.) и бут-3-ин-1-ол (620 мг, 8.85 ммоль, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 70°C на масляной бане. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (0-10%). В результате было получено 500 мг (43%) 4-[7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]бут-3-ин-1-ола в виде сырого коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=264.1.

Стадия 2. 4-[4-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]бут-1-ин-1-ил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин

В 250 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]бут-3-ин-1-ола (500 мг, 1.90 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (100 мл), TBSCl (1.45 г, 4.00 экв.), триэтиламина (780 мг, 7.71 ммоль, 4.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 дней при 40°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом:петролейным эфиром (1:0). В результате было получено 650 мг (91%) 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бут-1-ин-1-ил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=378.2.

Стадия 3. 4-[4-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин

В 100 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бут-1-ин-1-ил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина (550 мг, 1.46 ммоль, 1.00 экв.) в СН<sub>3</sub>ОН (30 мл). Добавляли палладий на углеродном носителе (200 мг). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере Н<sub>2</sub>. Твердые вещества отфильтровывали. Органическую смесь концентрировали, и остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 350 мг (63%) 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=382.2.

Стадия 4. 4-[4-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат

В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолина (300 мг, 0.79 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и добавляли m-CPBA (270 мг, 1.56 ммоль, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Полученную в результате смесь промывали 50 мл бикарбоната натрия. Полученный в результате водный раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 320 мг (102%) 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1H-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=398.2.

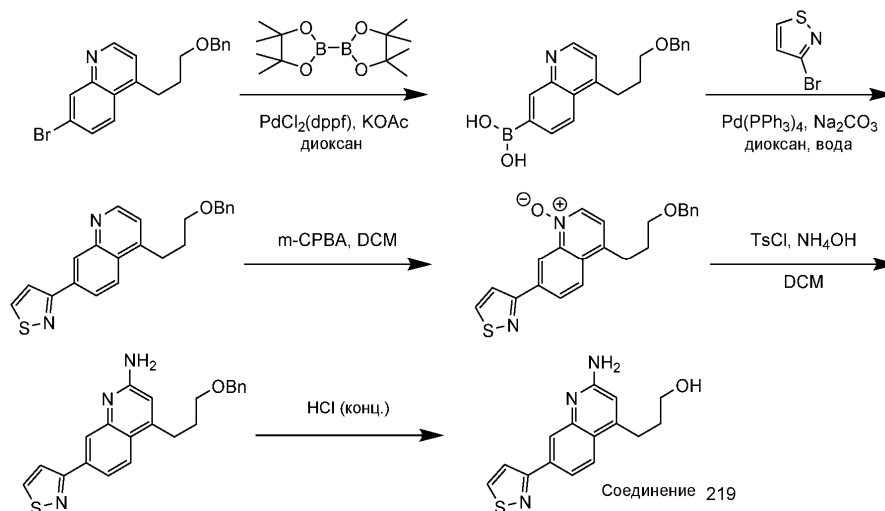
Стадия 5. 4-[4-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин

В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олата (270 мг, 0.68 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (15 мл) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл). Добавляли  $\text{TsCl}$  (260 мг, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. В результате было получено 240 мг (89%) 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=397.2$ .

Стадия 6. 4-[2-Амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]бутан-1-ол (соединение 218)

В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 4-[4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]бутил]-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-2-амин (200 мг, 0.50 ммоль, 1.00 экв.) в хлориде водорода в метаноле (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 10 с помощью  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (10.0% MeCN до 70.0% за 7 мин); детектор: УФ 254/210 нм. В результате было получено 101 мг (71%) 4-[2-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)хинолин-4-ил]бутан-1-ола в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР: (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.38-12.90 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.85-7.55 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.35-6.27 (d, J=24 Гц, 2H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H). Методы ЖХ: колонка: Waters Xbridge shield RP18, 4.6 мм × 50 мм, частицы 3.5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 70% В на протяжении 2.4 мин, 70% В до 95% В на протяжении 0.7 мин, затем 0.98 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1.5 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 1.837 мин. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=283$ .

Пример II-22: Получение 3-(2-амино-7-(изотиазол-3-ил)хинолин-4-ил)пропан-1-ола (соединение 219)



Стадия 1. [4-[3-(Бензилокси)пропил]хинолин-7-ил]бороновая кислота

В 100 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-бромхинолин (1 г, 2.81 ммоль, 1 экв.),  $\text{KOAc}$  (551.0 мг, 5.61 ммоль, 2 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1425.6 мг, 5.61 ммоль, 2 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (205.4 мг, 0.28 ммоль, 0.1 экв.) в диоксане (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате было получено 904 мг [4-[3-(бензилокси)пропил]хинолин-7-ил]бороновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=322.2$ .

Стадия 2. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолон

В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [4-[3-(бензилокси)пропил]хинолин-7-ил]бороновую кислоту (904 мг, 2.81 ммоль, 1 экв.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (596.6 мг, 5.63 ммоль, 2 экв.), 3-бром-1,2-тиазол (923.3 мг, 5.63 ммоль, 2 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (325.2 мг, 0.28 ммоль, 0.1 экв.) в диоксане (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 80°C на масляной бане. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). В результате было получено 500 мг (49.28%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолина в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=361.1$ .

## Стадия 3. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат

В 25 мл 3-хгорлую круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин (450 мг, 1.25 ммоль, 1 экв.) в DCM (12 мл) и добавляли m-CPBA (430.9 мг, 2.50 ммоль, 2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию затем останавливали путем добавления  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Значение pH раствора довели до 10 с помощью  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (20:1). В результате было получено 130 мг (27.66%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олата в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=377.1$ .

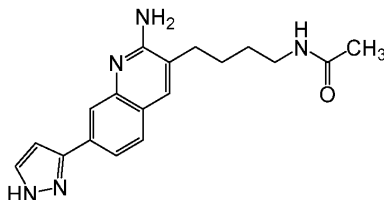
## Стадия 4. 4-[3-(Бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-2-амин

В 25 мл круглодонную колбу, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-1-иум-1-олат (130 мг, 0.35 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1.5 мл, 38.52 ммоль). Добавляли TsCl (131.7 мг, 0.69 ммоль, 2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате было получено 120 мг (92.55%) 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=376.1$ .

## Стадия 5. 3-(2-Амино-7-(изотиазол-3-ил)хинолин-4-ил)пропан-1-ол (соединение 219)

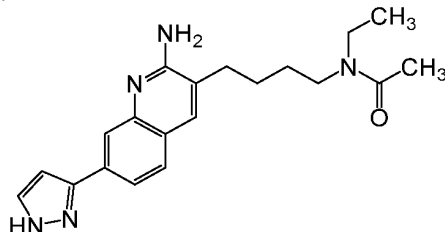
В 25 мл круглодонную колбу помещали 4-[3-(бензилокси)пропил]-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-2-амин в хлориде водорода в MeOH (4 M). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 10 с помощью  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-018): колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN (10% фаза В до 50% за 7 мин); детектор: УФ. В результате было получено 26 мг (41.91%) 3-[2-амино-7-(1,2-тиазол-3-ил)хинолин-4-ил]пропан-1-ола в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.19 (d, J=4.4 Гц, 1H) 8.08-8.05 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H). Методы ЖХ: колонка: Kinetex EVO 3.0 мм × 50 мм, частицы 2.6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: 10% В до 95% В на протяжении 2 мин, затем 0.60 мин удерживание при 95% В; скорость потока: 1.2 мл/мин. ЖХ, время удерживания: 1.073 мин. ЖХ-МС: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+=286$ .

Способ для соединения 109:



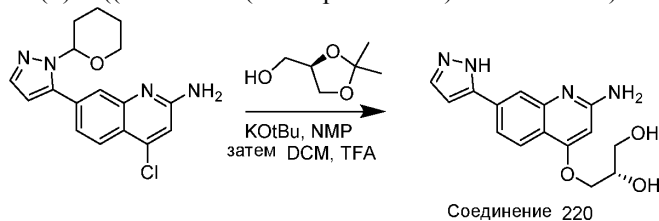
Соединение 109 получали, следуя способу, аналогичному представленному для соединения 110.  $\text{M}/\text{Z}=295.6$ .

Способ для соединения 111:



Соединение 111 получали, следуя способу, аналогичному представленному для соединения 112.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7.95-7.84 (m, 1H), 7.80 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 6.75 (br s, 1H), 3.47-3.34 (m, 4H), 2.71 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 2.10 (d, J=9.1 Гц, 3H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.26-1.01 (m, 3H). Условия ЖХ-МС: колонка: VEN C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0.05% трифторуксусной кислоты; температура: 25°C; градиент: 2% В до 98% В на протяжении 1.6 мин, затем 0.4 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.62 мин.  $\text{M}/\text{Z}=352.1$ .

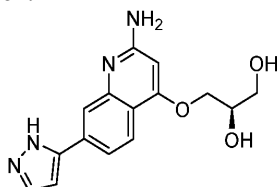
Пример III-1: Синтез (S)-3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,2-диола



Стадия 1. Получение (S)-3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,2-диола (соединение 220)

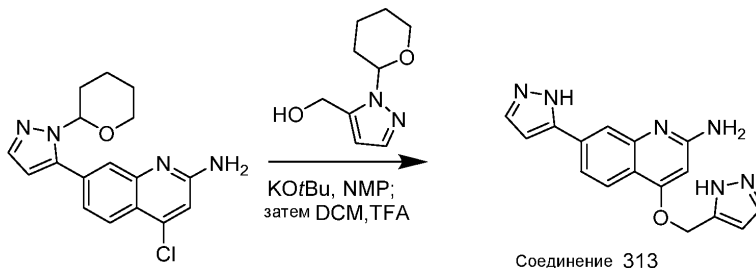
К раствору (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (60.3 мг, 0.456 ммоль) и 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (20 мг, 0.061 ммоль) в NMP (406 мкл) добавляли трет-бутоксид калия (17.06 мг, 0.152 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр, и подвергали очистке SCP с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 24 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (7(S)-3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)пропан-1,2-диола (7.6 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94-7.80 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.30 (br dd, J=9.5, 3.4 Гц, 1H), 4.17 (br dd, J=9.6, 6.3 Гц, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.57 мин. M/Z= 301.0.

Соединение 221 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 220, из соответствующих исходных материалов.



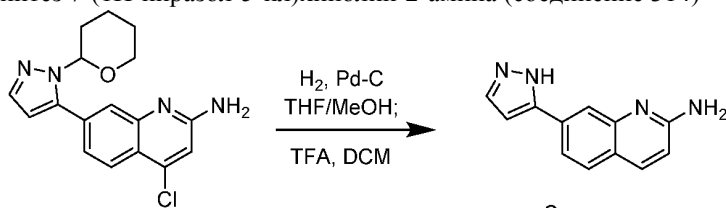
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.18 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.75 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.83 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.76 (d, J=5.6 Гц, 2H). ЖХ RT: 0.84 мин. M/Z=301.0.

Пример III-2: Получение 4-((1H-пиразол-5-ил)метокси)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (соединение 313)



4-((1H-Пиразол-5-ил)метокси)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин получали из (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)метанола (55.4 мг, 0.304 ммоль) и 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (20 мг, 0.061 ммоль) таким же образом, как описано в примере II-8. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97-7.61 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.54-6.39 (m, 2H), 5.29 (br s, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.16 мин. M/Z= 307.3.

## Пример III-3: Синтез 7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (соединение 314)

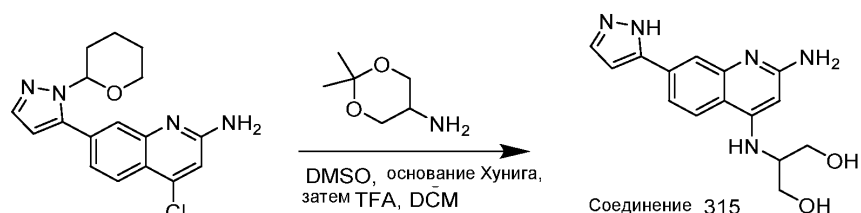


Соединение 314

4-Хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (20 мг, 0.061 ммоль) растворяли в MeOH (0.75 мл) и THF (0.25 мл). Колбу дважды ненадолго помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли Pd-C (10% на углеродном носителе, 50% влажность, 3 мг, 0.028 ммоль), затем колбу присоединяли к водородному баллону, ненадолго помещали под вакуум, снова заполняли водородом и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 0.5 мл DCM и 0.5 мл TFA. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM.

Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 2% В, 2-42% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (5.3 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 6.78 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.91 мин. M/Z =211.2.

Пример III-4: Синтез 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1,3-диола (соединение 315)

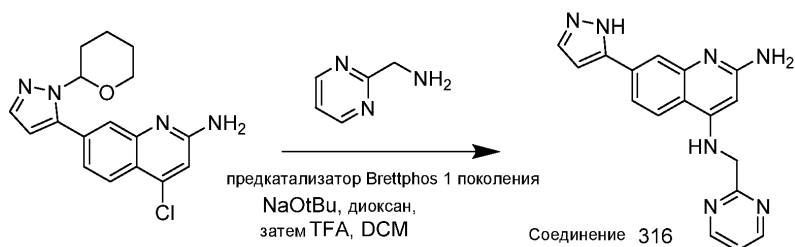


Соединение 315

К раствору 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-амина (39.9 мг, 0.304 ммоль) и 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (20 мг, 0.061 ммоль) в DMSO (406 мкл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-амин (39.9 мг, 0.304 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 16 ч добавляли дополнительное количество 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-амина (39.9 мг, 0.304 ммоль) и основания Хунига (31.9 мкл, 0.182 ммоль). Через дополнительные 24 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.5 мл MeOH и добавляли 0.3 мл концентрированной HCl. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с MeOH. Остаток растворяли в MeOH, нейтрализовали твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2-минутное удерживание при 0% В, 0-45% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 2-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1,3-диола (5.9 мг, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H). Колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.61 мин. M/Z=300.1.

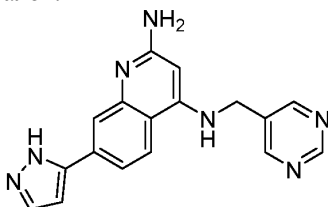


Пример III-5: Синтез 7-(1H-пиразол-5-ил)-N4-(пиримидин-2-илметил)хинолин-2,4-диамина (соединение 316)



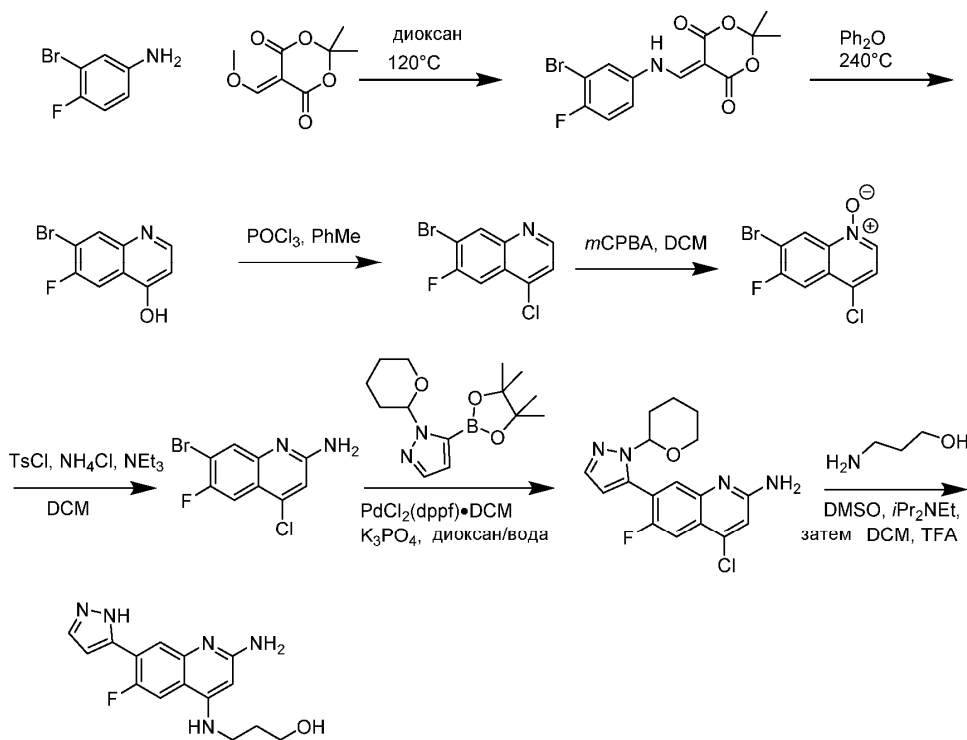
В виалу помещали предкатализатор Brettphos 1 поколения (4.86 мг, 6.08 мкмоль), 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (20 мг, 0.061 ммоль) и трет-бутоксид натрия (14.61 мг, 0.152 ммоль). Виалу помещали под вакуум и снова дважды заполняли азотом. Добавляли диоксан (0.5 мл) и пиримидин-2-илметанамин (13.28 мг, 0.122 ммоль), через раствор барботировали азот и реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.5 мл DCM и 0.5 мл TFA. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-30% В на протяжении 25 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 7-(1H-пиразол-5-ил)-N4-(пиримидин-2-илметил)хинолин-2,4-диамина (4.9 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J=4.9 Гц, 2H), 8.10 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.05-7.92 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.42 (t, J=4.9 Гц, 1H), 6.81 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.68 (br d, J=5.8 Гц, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.01 мин. M/Z= 318.3,

Соединение 317 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 316, из соответствующих исходных материалов.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.04 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.53 (br d, J=3.4 Гц, 2H). ЖХ RT: 0.90 мин. M/Z= 318.2.

## Пример III-6: Синтез 6-замещенных 4-аминохинолинов



Соединение | 318

Стадия 1. Получение 5-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона

Раствор 3-бром-4-фторанилина (1.9 г, 10.00 ммоль) и 5-(метоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (2.234 г, 12.00 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл диэтилового эфира. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 5-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (2.77 г, 8.0 ммоль, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.23 (br d, J=14.4 Гц, 1H), 8.53 (d, J=14.5 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=6.0, 2.8 Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.7 Гц, 1H), 1.73-1.63 (m, 6H).

Стадия 2. Получение 7-бром-6-фторхинолин-4-ола

Раствор 5-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (2.77 г, 8.05 ммоль) в фениловом эфире (7 мл) нагревали до 240°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл диэтилового эфира. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 1:1 смеси 7-бром-6-фторхинолин-4-ола и 5-бром-6-фторхинолин-4-ола (0.982 г, 4.0 ммоль, 50%).

Стадия 3. Получение 7-бром-4-хлор-6-фторхинолина

К суспензии 1:1 смеси 7-бром-6-фторхинолин-4-ола и 5-бром-6-фторхинолин-4-ола (982 мг, 4.06 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (0.756 мл, 8.11 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали на лед и затем разделяли между DCM и насыщенным раствором карбоната натрия. Органический слой высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 80 г, гексаны/этилацетат; градиент от 0 до 100%) с получением 7-бром-4-хлор-6-фторхинолина (203 мг, 0.8 ммоль, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (d, J=4.7 Гц, 1H), 8.54 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 (d, J=4.8 Гц, 1H).

Стадия 4. Получение 7-бром-4-хлор-6-фторхинолин 1-оксида

К раствору 7-бром-4-хлор-6-фторхинолина (0.203 г, 0.779 ммоль) в DCM (10.0 мл) добавляли mCPBA (0.576 г, 2.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, затем останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Реакцию дважды экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением 7-бром-4-хлор-6-фторхинолин 1-оксида (0.215 г, 0.779 ммоль, количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.60 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.80 (d, J=6.6 Гц, 1H).

Стадия 5: Получение 7-бром-4-хлор-6-фторхинолин-2-амина

В одной круглодонной колбе суспендировали 7-бром-4-хлор-6-фторхинолин 1-оксид (240 мг, 0.868 ммоль) в DCM (8 мл). Добавляли TsCl (182 мг, 0.955 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 1 ч. Во

второй круглодонной колбе суспендировали хлорид аммония (232 мг, 4.34 ммоль) (высушивали в печи при 110°C на протяжении ночи) в DCM (4 мл). Добавляли триэтиламин (0.605 мл, 4.34 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем содержимое первой круглодонной колбы добавляли во вторую. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; гексаны/этилацетат; градиент от 0 до 100%) с получением 7-бром-4-хлор-6-фторхинолин-2-амин (128 мг, 0.47 ммоль, 54%).

Стадия 6: Получение 4-хлор-6-фтор-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин

В виалу на повышенное давление помещали 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0.174 г, 0.626 ммоль), 7-бром-4-хлорхинолин-2-амин (0.115 г, 0.417 ммоль) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (0.034 г, 0.042 ммоль).

Виалу три раза помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли диоксан (10 мл) и трикалий фосфат (2 М водный) (0.63 мл, 1.25 ммоль), через раствор барботировали азот, затем реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 50 мл этилацетата, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 12 г; гексаны/этилацетат; градиент от 0 до 100%) с получением 4-хлор-6-фтор-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (0.113 г, 0.22 ммоль, 52% выход).

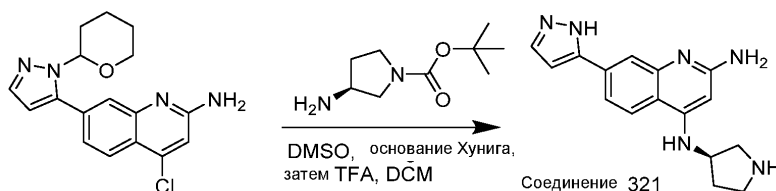
Стадия 7: Получение 3-((2-амино-6-фтор-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1-ола (соединение 318)

К раствору 4-хлор-6-фтор-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (60 мг, 0.173 ммоль) и 3-аминопропан-1-ола (39 мг, 0.52 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли основание Хунига (0.3 мл, 1.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали DCM. Органические слои концентрировали, растворяли в 5 мл DCM и добавляли 4 н. HCl в диоксане (1.038 мл, 4.15 ммоль). Через 20 мин по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-((2-амино-6-фтор-7-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1-ола (3.7 мг, 7.1%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.55 (br d, J=4.0 Гц, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 1.84 (quin, J=6.6 Гц, 2H). Один метилен из боковой цепи не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. ЖХ RT: 0.80 мин. M/Z=302.1.

Соединение 319 и соединение 320 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 318, из соответствующих исходных материалов.

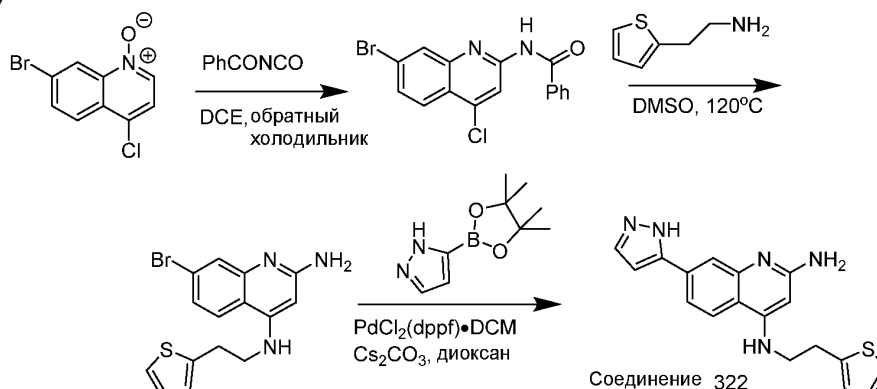
Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
319		298.1	0.81	δ 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.29 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H). Один метилен не виден, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.
320		314.1	0.83	δ 8.31 - 8.00 (m, 2H), 7.92 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.38 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.1 Гц, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H). Три протона не видны, возможно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды.

Пример III-7. Получение (S)-7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(пирролидин-3-ил)хинолин-2,4-диамина (соединение 321)



К раствору 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (100 мг, 0.304 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли трет-бутил (3S)-3-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат и основание Хунига (0.531 мл, 3.04 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 150°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в 0.4 мл DCM и 0.4 мл TFA. Через 1 ч по данным ЖХ-МС снятие защиты THP было завершено. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обратной фазой при следующих условиях: колонка: Luna 30 × 100 мм; частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:9 метанол:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 90:10 метанол:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 мин удерживание при 0% В, 0-100% В на протяжении 10 мин, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C, с получением (S)-7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(пирролидин-3-ил)хинолин-2,4-диамина (55 мг, 0.187 ммоль, 61.4% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.02-5.89 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.58 мин. M/Z=295.0.

Пример III-8. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(тиофен-2-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (соединение 322)



### Стадия 1. Получение N-(7-бром-4-хлорхинолин-2-ил)бензамида

Раствор 7-бром-4-хлорхинолин 1-оксида (2.326 г, 9 ммоль) в дихлорэтаноле (22.50 мл) обрабатывали бензоилизоцианатом (2.94 г, 18.00 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, наносили на колонку с силикагелем и элюировали 5-25% EtOAc-гексаном. (Колонку и подвижную фазу держали в тепле с помощью тепловой пушки, чтобы предотвратить интенсивное осаждение продукта). Концентрированием соответствующих фракций получали N-(7-бром-4-хлорхинолин-2-ил)бензамид (2.8 г, 7.74 ммоль, 86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, точка плавления 142-143°C. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующего метода: линейный градиент от 2 до 98% растворитель В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН С18, 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 1.10 мин. M/Z= 363.0.

### Стадия 2. Получение 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолина

Раствор 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амина (132 мг, 1.037 ммоль) и N-(7-бром-4-хлорхинолин-2-ил)бензамида (75 мг, 0.207 ммоль) в DMSO (518 мкл) нагревали при 120°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (градиент MeOH-вода, 0.1% TFA в обеих подвижных фазах). Концентрированием соответствующих фракций получали 7-бром-N4-(2-(тиофен-2-ил)этил)хинолин-2,4-диамин, TFA (39 мг, 41% выход) в виде бесцветного стекла. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворитель В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.75 мин. M/Z= 350.2.

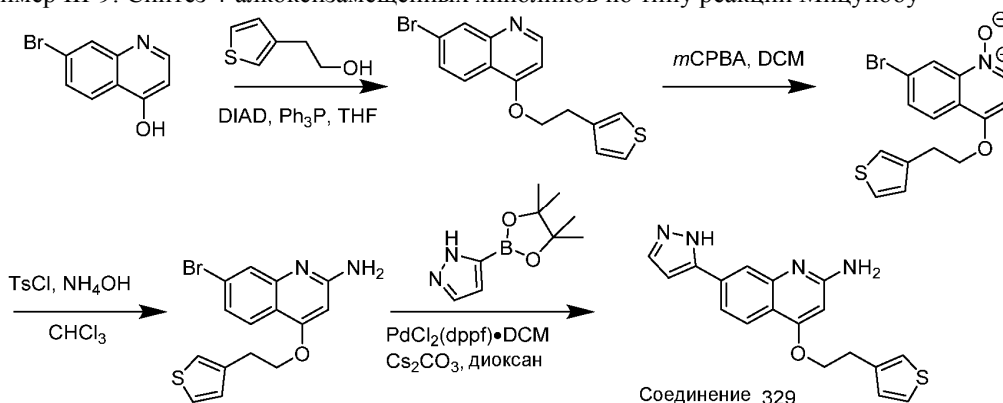
### Стадия 3. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(тиофен-2-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (соединение 351)

Смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (29.4 мг, 0.151 ммоль), 7-бром-N4-(2-(тиофен-2-ил)этил)хинолин-2,4-диамина, TFA (35 мг, 0.076 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.18 мг, 7.57 мкмоль) и карбоната цезия (99 мг, 0.303 ммоль) в насыщенном азотом диоксане (757 мкл) помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и перемешивали при комнатной температуре. Реакцию останавливали 50% водной HOAc, разбавляли 2 мл DMF и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:ацетат аммония; градиент: 0 мин удерживание при 12% В, 12-52% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(тиофен-2-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (13.6 мг, 54% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J=4.6 Гц, 1H), 6.96-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.20 (t, J=7.0 Гц, интегрирование искажено подавлением воды). ЖХ RT: 1.36 мин. M/Z= 336.1.

Соединения 323-327 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 321, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
323		295.3	0.45	δ 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H)
324		309.2	0.82	δ 8.25 - 8.17 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.41 - 6.29 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
325		295.4	0.55	δ 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H)
326		323.2	0.65	δ 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.12 - 3.81 (m, 1H), 3.09 - 2.66 (m, 2H), 2.18 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.44 - 1.20 (m, 4H)
327		309.2	0.45	δ 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.94 - 5.87 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H)

Пример III-9: Синтез 4-алкоксизамещенных хинолинов по типу реакции Мицунобу



Стадия 1. Получение 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолина

Перемешиваемую суспензию 2-(тиофен-3-ил)этан-1-ола (256 мг, 2.000 ммоль), трифенилфосфина (367 мг, 1.400 ммоль) и 7-бромхинолин-4-ола (224 мг, 1 ммоль) в THF (5000 мкл) нагревали до кипения с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры. Эту суспензию обрабатывали DIAD (272 мкл, 1.400 ммоль) на протяжении 1-2 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (25-50% EtOAc-гексан). Концентрированием соответствующих фракций получали масло светло-янтарного цвета. Масло обрабатывали ~5 мл гексанов и перемешивали. Добавляли небольшое количество EtOAc и смесь перемешивали. Добавляли небольшое количество дихлорметана и смесь перемешивали и нагревали. Получали раствор, который перемешивали при охлаждении. Продукт выпал в осадок на стекло, и смесь затем выпаривали досуха с получением 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолина (270 мг, 0.81 ммоль, 81% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, точка плавления 92-95°C. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на

протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.76 мин. M/Z= 336.1.

Стадия 2. Получение 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин 1-оксида

Раствор 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолина (250 мг, 0.748 ммоль) в хлороформе (3740 мкл) обрабатывали m-CPBA (516 мг, 2.99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем выливали в EtOAc-гексан (с получением органической фазы с плотностью <1). Образовался осадок, который повторно растворяли путем добавления дополнительных количеств EtOAc и EtOH и нагревали. Эту смесь встряхивали с 5% водным тиосульфатом натрия. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия и, когда выделение пузырьков газа прекратилось, смесь осторожно встряхивали. Органическую фазу промывали (рассол), высушивали, отделяли и подвергали хроматографии на силикагеле (5-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Концентрированием соответствующих фракций получали 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин 1-оксид (140 мг, 0.40 ммоль, 53% выход) в виде янтарного стекла. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2% до 98% растворителя В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.79 мин. M/Z= 352.1.

Стадия 3. Получение 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин-2-амин

Раствор 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин 1-оксида (137 мг, 0.391 ммоль) в хлороформе (3 мл) обрабатывали 1 мл концентрированного водного аммиака и быстро перемешивали в течение 3-4 мин. Перемешивание замедляли и полученную в результате смесь обрабатывали Ts-Cl (78 мг, 0.411 ммоль) в 1 мл хлороформа с помощью шприца (внутрь) на протяжении ~40 с. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, затем наносили на колонку с силикагелем и элюировали 5-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Концентрированием соответствующих фракций получали 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин-2-амин (113 мг, 0.324 ммоль, 83% выход) в виде масла, которое кристаллизовалось при стоянии до воскообразного коричневатого твердого вещества, точка плавления 150-156°C. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.78 мин. M/Z= 351.1.

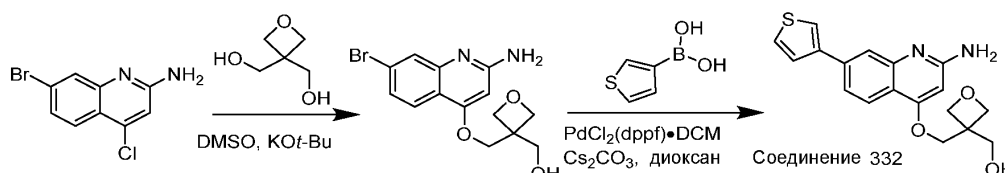
Стадия 4. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин-2-амин (соединение 329)

Суспензию 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (16.67 мг, 0.086 ммоль), 7-бром-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин-2-амин (15 мг, 0.043 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.01 мг, 8.59 мкмоль) и карбоната цезия (42.0 мг, 0.129 ммоль) в насыщенном азотом диоксане (429 мкл) помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, останавливали несколькими каплями 50% водной HOAc, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удержание при 19% В, 19-59% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)-4-(2-(тиофен-3-ил)этокси)хинолин-2-амин (7.1 мг, 48% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82-7.88 (m, 2H), 7.76 (br. s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.50 (dd, J=4.8, 2.9 Гц, 1H), 7.39 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.18 (d, J=4.6 Гц, 1H), 6.80 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.64-6.81 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.35 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.21 (t, J=6.6 Гц, интегрирование искажено подавлением воды). ЖХ RT: 1.49 мин. M/Z=337.1.

Соединение 330 и соединение 331 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 329, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
331		353.1	2.16	δ 7.85 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.34 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.20 (t, J=6.4 Гц, 2H).
331		353.1	2.12	δ 8.38 (br. s, 3H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.44 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.25 (t, J=6.4 Гц, 2H), интегрирование искажено подавлением воды). Первичный амин объединяется в три, потому что этот образец представляет собой соль TFA.

Пример III-10: Синтез 4-алкоксизамещенных хинолинов с помощью Sn<sub>Ar</sub> на 7-бром-4-хлорхинолин-2-амин



Стадия 1. Получение (3-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола

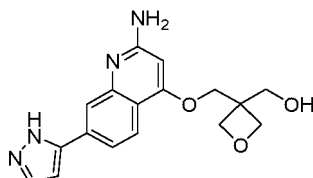
Перемешанный раствор оксетан-3,3-диилметанола (229 мг, 1.942 ммоль) в DMSO (388 мкл) обрабатывали KOtBu (582 мкл, 0.582 ммоль) в THF на протяжении 1-2 мин. Этот раствор перемешивали в течение 5 мин, затем обрабатывали 7-бром-4-хлорхинолин-2-амином (50 мг, 0.194 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали при 90°C в течение 20 мин, затем температуру повышали до 95°C и продолжали перемешивание в течение еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили пипеткой в воду (с перемешиванием). Получали суспензию с некоторым количеством материала, прилипшего к стеклу. Продолжали перемешивание в течение 40 мин, после этого суспензию фильтровали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением (3-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола (52 мг, 0.153 ммоль, 79% выход) в виде аморфного коричневатого твердого вещества. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: VEN C18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.57 мин. M/Z= 341.1.

Стадия 2. Получение (3-(((2-амино-7-(тиофен-3-ил)хинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола (соединение 332)

Суспензию (3-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола (20 мг, 0.059 ммоль), тиофен-3-илбороновой кислоты (15.09 мг, 0.118 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.82 мг, 5.90 мкмоль) и карбоната цезия (57.6 мг, 0.177 ммоль) в насыщенном азотом диоксане (590 мкл) помещали в атмосферу азота и нагревали до 95°C. Через 2 ч ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали и останавливали несколькими каплями 50% водной HOAc. Когда все твердые вещества растворились, реакцию разбавляли 2 мл DMF и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 14% В, 14-54% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центростремительного испарения с получением (3-(((2-амино-7-(тиофен-3-ил)хинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола (11.6 мг, 55% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95-7.97 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.6, 1.5 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.48 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). ЖХ RT: 1.33 мин. M/Z= 343.3.

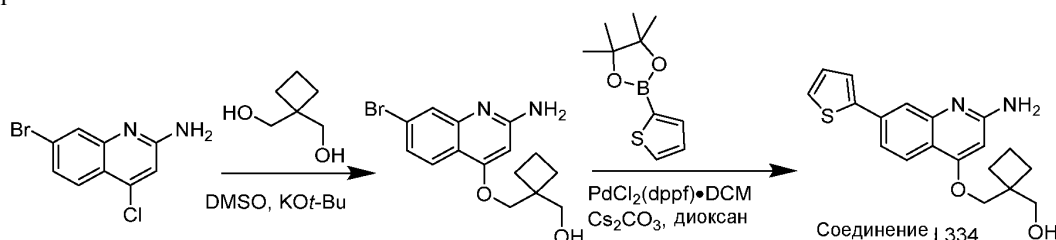
Соединение 333 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 332, из соответствующих исходных материалов.





$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=1.3$  Гц, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.3, 1.0$  Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.55 (d,  $J=5.6$  Гц, 1H), 4.49 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). ЖХ RT: 0.93 мин. M/Z= 326.9.

Пример III-11: Синтез 4-алкоксизамещенных хинолинов с помощью  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  на 7-бром-4-хлорхинолин-2-амин



Стадия 1. Получение (1-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)циклобутил)метанола

(1-(((2-Амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)циклобутил)метанол получали из циклобутан-1,1-диилдиметанола и 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина с выходом 89%, используя способ получения (3-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)оксетан-3-ил)метанола. Метод ЖХ-МС: Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.00 мин; УФ визуализация при 220 или 254 нм; колонка: ВЕН C18 2.1 мм  $\times$  50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. ЖХ RT: 0.82 мин. M/Z= 339.2.

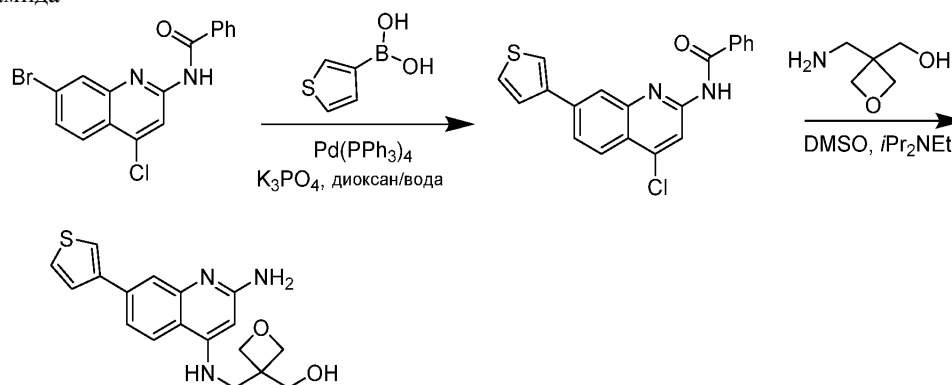
Стадия 2. Получение (1-(((2-амино-7-(тиофен-2-ил)хинолин-4-ил)окси)метил)циклобутил)метанола (соединение 334)

Суспензию 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (24.92 мг, 0.119 ммоль), (1-(((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)окси)метил)циклобутил)метанола (20 мг, 0.059 ммоль), карбоната цезия (58.0 мг, 0.178 ммоль) и аддукта  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (4.84 мг, 5.93 мкмоль) в насыщенном азотом диоксане (593 мкл) помещали в атмосферу азота и нагревали при 95°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, останавливали 50% водной HOAc и фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм  $\times$  19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 20% В, 20-60% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (1-(((2-амино-7-(тиофен-2-ил)хинолин-4-ил)окси)метил)циклобутил)метанола (11.2 мг, 56% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J=1.6$  Гц, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J=8.4, 1.8$  Гц, 1H), 7.17 (dd,  $J=4.7, 3.9$  Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.87-2.00 (m, 6H). Один метилен не виден, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. ЖХ RT: 1.79 мин. M/Z=341.2.

Соединения 335-337 получали в соответствии со способами синтеза, описанными для соединения 334, из соответствующих исходных материалов.

Соединение No.	Структура	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup>	RT (мин)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )
335		325.2	1.21	δ 7.84 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 0.6 Гц, 1H), 6.78 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.89-2.00 (m, 6H). Одна метиленовая группа не видна, вероятно, из-за подавления воды.
336		341.2	1.79	δ 7.94-7.97 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 6.42 (br. s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.90-1.98 (m, 6H). Одна метиленовая группа не видна, вероятно, из-за подавления воды.
337		352.9	1.95	δ 8.04 (br s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.46 (br. s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.28 (t, J=4.6 Гц, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H). Два протона из боковой цепи не видны, вероятно, из-за перекрытия с пиком DMSO-d <sub>6</sub> .

Пример III-12: Синтез 4-аминозамещенных хинолинов с использованием N-(7-бром-4-хлорхинолин-2-ил)бензамида



#### Соединение 338

##### Стадия 1. Получение N-(4-хлор-7-(тиофен-3-ил)хинолин-2-ил)бензамида

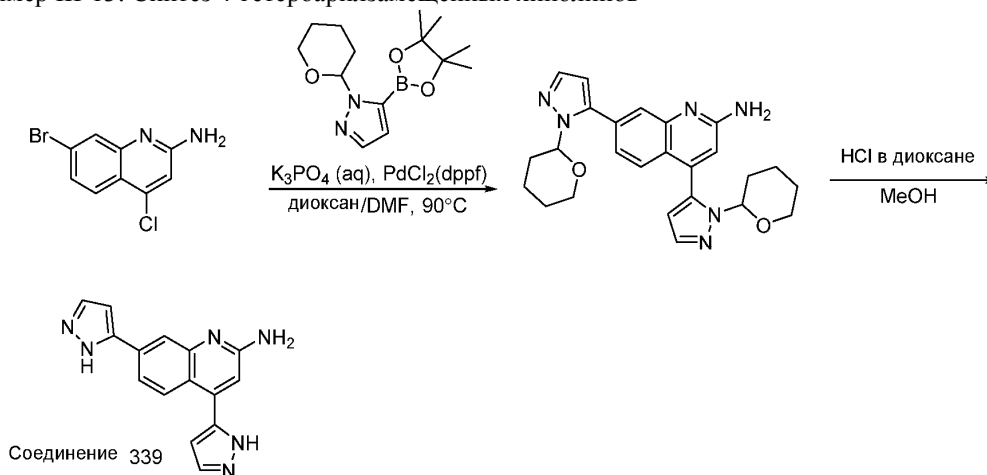
В реакционную виалу загружали N-(7-бром-4-хлорхинолин-2-ил)бензамид (164 мг, 0.454 ммоль), тиофен-3-илбороновую кислоту (75 мг, 0.590 ммоль) и фосфат калия (337 мг, 1.587 ммоль). Затем добавляли диоксан (6.25 мл) и воду (0.25 мл). Реакцию дегазировали в течение 10 мин в струе азота. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (52.4 мг, 0.045 ммоль) и виалу герметично закрывали и нагревали до 90°C. Через 3 ч охлажденную реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительной порцией этилацетата. Объединенные органические слои затем промывали рассолом. Высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта. Продукт очищали на 24 г колонке с силикагелем, элюируя 20-100% этилацетата в гексанах. Выпариванием продукта, содержащего фракции, получали N-(4-хлор-7-(тиофен-3-ил)хинолин-2-ил)бензамид (158 мг, 0.433 ммоль, 95% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.35 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.12-8.05 (m, 3H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Гц, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(((2-амино-7-(тиофен-3-ил)хинолин-4-ил)амино)метил)оксетан-3-ил)метанола (соединение 338)

В реакционную виалу загружали N-(4-хлор-7-(тиофен-3-ил)хинолин-2-ил)бензамид (21.2 мг, 0.058

ммоль) в диметилсульфоксиде (0.75 мл). Добавляли (3-(аминометил)оксетан-3-ил)метанол гидрохлорид (44.6 мг, 0.291 ммоль) и диизопропилэтиламин (60.9 мкл, 0.349 ммоль) и вials продували азотом. Реакцию затем нагревали до 120°C и перемешивали на протяжении ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли DMSO (1 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ, применяя следующие условия: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 10% В, 10-50% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (3-(((2-амино-7-(тиофен-3-ил)хинолин-4-ил)амино)метил)оксетан-3-ил)метанола (7.0 мг, 0.021 ммоль, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (br s, 1H), 7.87 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.57 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.11 (br s, 4H), 3.59 (s, 4H). Условия ЖХ-МС: 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 на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.13 мин. M/Z=341.92.

Пример III-13: Синтез 4-гетероарилзамещенных хинолинов



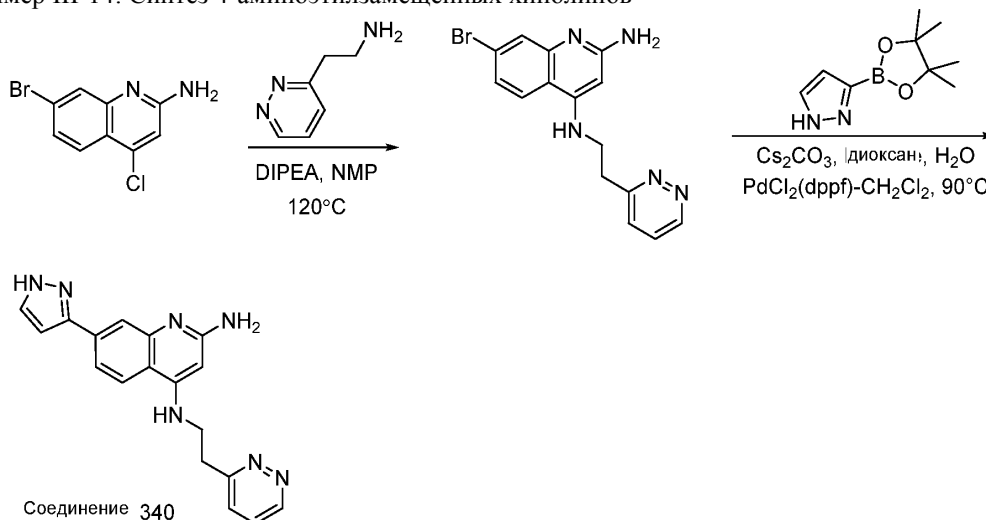
Стадия 1. Получение 4,7-бис(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин

К раствору 7-бром-4-хлорхинолин-2-амин (431.2 мг, 1.67 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) и безводном DMF (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M водный раствор, 2.51 мл, 5.02 ммоль) с последующим добавлением 1-(тетрагидро-2h-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1h-пиразола (605 мг, 2.18 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение приблизительно 30 мин, затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68.4 мг, 0.084 ммоль) и смесь нагревали с перемешиванием при 90°C. Через 12 ч реакцию оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разделяли между DCM и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще дважды DCM. Эти органические экстракты объединяли с начальным органическим слоем и промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали через слой целита, затем концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого масла. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Isco CombiFlash; RediSep силикагельная флэш-колонка с нормальной фазой (40 г); EtOAc в гексане; градиент 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (87.5 мг; 11.8% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75-7.72 (m, 1H), 7.69 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 1.3 Гц, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.57-6.51 (m, 2H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.07 (br dd, J=7.0, 2.2 Гц, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 4H), 1.92 (br d, J=12.4 Гц, 2H), 1.79 (br d, J=12.7 Гц, 2H), 1.62-1.42 (m, 6H). Условия ЖХ-МС: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.7 мин; УФ визуализация при 220 нм; колонка: VEN C182.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. MS (ES): m/z=445 [M+H]<sup>+</sup>. T<sub>r</sub>=0.71 мин.

Стадия 2. Получение 4,7-ди(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин, HCl (соединение 339) К раствору 4,7-бис(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (87.5 мг, 0.197 ммоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре в герметичной реакционной вials добавляли HCl (4 н. в диоксане; 0.3 мл, 1.20 ммоль). Вials закрывали и полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин, затем концентрировали под вакуумом с получением коричневатого твердого вещества. Сырое вещество растворяли в MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр Acrodisc 13 мм, 0.45 мкм, затем очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Phen

Axia C18 30×100, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: = 90:10 H<sub>2</sub>O:MeOH с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: = 10:90 H<sub>2</sub>O:MeOH с 0.1% трифторуксусной кислоты; время анализа = 20 мин с градиентом 10 мин от 20 до 100%; подвижная фаза В; скорость потока = 40 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, как было определено с помощью ЖХ-МС, объединяли и концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ. Полученный в результате остаток обрабатывали HCl (4 н. в диоксане; 0.3 мл, 1.20 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (38.4 мг; 61.8% выход) в виде HCl соли. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.84-8.62 (m, 2H), 8.16 (d, J=1.4 Гц, 1H), 8.04 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 1.6 Гц, 1H), 7.88 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.00-5.11 (m, 3H). Использовали следующую методику: Waters Acquity SDS, линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.7 мин; УФ визуализация при 220 нм; колонка: VEN C18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. T<sub>r</sub>=0.55 мин. MS (ES): m/z=277 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример III-14: Синтез 4-аминоэтилзамещенных хинолинов



Стадия 1. Получение 7-бром-N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)хинолин-2,4-диамина

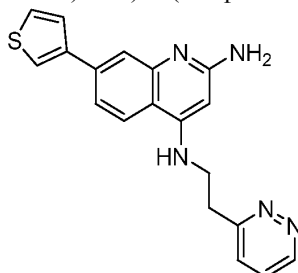
К гомогенной смеси 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина (150 мг, 0.58 ммоль) в NMP (2 мл) в герметичной реакционной вials добавляли 2-пиридазин-3-илэтанамин (100 мг, 0.81 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.42 мл, 2.40 ммоль). Вialу закрывали и смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь сразу очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Isco CombiFlash; RediSep силикагельная флэш-колонка с нормальной фазой (24 г); MeOH в DCM; градиент 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка (101.4 мг; 45.5% выход). Условия ЖХ-МС: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.7 мин; УФ визуализация при 220 нм; колонка: VEN C18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. T<sub>r</sub>=0.62 мин. MS (ES): m/z=344 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (соединение 340)

Смесь 7-бром-N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (20 мг, 0.06 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)пиразола (24.80 мг, 0.13 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56.8 мг, 0.17 ммоль) в диоксане (1.5 мл) и воде (0.2 мл) в герметичной реакционной вials барботировали аргоном в течение приблизительно 10 мин, затем добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.49 мг, 0.012 ммоль). Вialу герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, растворяли в DMF, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (9.7 мг; 47.5% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.14 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.70-7.57 (m, 3H), 6.85 (d, J=1.2 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, интегрирование искажено подавлением воды), 3.33 (br t, J=1.2 Гц, интегрирование искажено подавлением воды). Условия

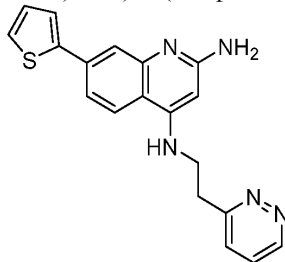
ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.76 мин. M/Z= 332.12.

Соединение 341: N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)-7-(тиофен-3-ил)хинолин-2,4-диамин



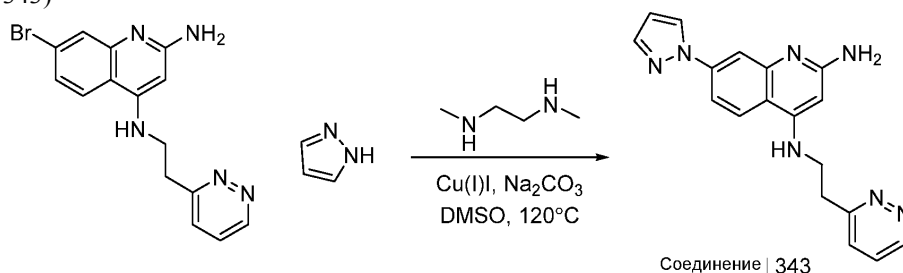
Соединение 341 (8.8 мг; 41.7% выход) получали, следуя способу, аналогичному способу синтеза соединения 340, за исключением того, что 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-3-ил)-1,3,2-диоксаборолан (26.9 мг; 0.13 ммоль) использовали вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)пиразола. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17-9.04 (m, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 3.77 (q, J=6.5 Гц, интегрирование искажено подавлением воды), 3.33 (t, J=7.2 Гц, интегрирование искажено подавлением воды). ЖХ RT: 1.27 мин. M/Z=348.08.

Соединение 342: N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)-7-(тиофен-2-ил)хинолин-2,4-диамин



Соединение 342 (8.6 мг; 40.8% выход) получали, следуя способу, аналогичному способу синтеза соединения 340, за исключением того, что 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (26.9 мг; 0.13 ммоль) использовали вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)пиразола. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19-8.98 (m, 1H), 8.19 (brt, J=5.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.73-7.57 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, интегрирование искажено подавлением воды), 3.31 (t, J=7.2 Гц, интегрирование искажено подавлением воды). ЖХ RT: 1.23 мин. M/Z= 348.10.

Пример III-15: Получение 7-(1H-пиразол-1-ил)-N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (соединение 343)

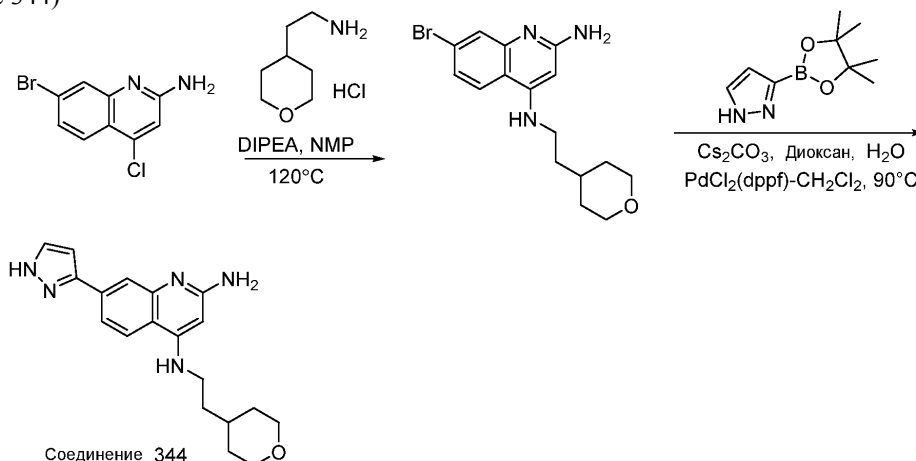


Соединение | 343

К смеси 7-бром-N4-(2-(пиридазин-3-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (20 мг, 0.06 ммоль) в безводном DMSO (2.9 мл) в герметичной реакционной вials добавляли 1H-пиразол (7.91 мг, 0.12 ммоль) и иодид меди (I) (22.13 мг, 0.12 ммоль) с последующим добавлением Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.63 мг, 0.23 ммоль). Гомогенную смесь барботировали аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли N',N'-диметилендиамин (0.02 мл, 0.19 ммоль). Вialу закрывали, и реакцию нагревали при 120°C с перемешиванием. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMSO, затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 5% В, 5-45% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (7.5 мг; 37.2% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (br d, J=3.1 Гц, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.01 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.41-7.23

(m, 1H), 6.74-6.50 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.77-3.59 (m, интегрирование искажено подавлением воды), 3.30 (br t, J=7.0 Гц, 2H). Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.83 мин. M/Z= 332.12.

Пример III-16: 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамин (соединение 344)



Стадия 1. Получение 7-бром-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамина

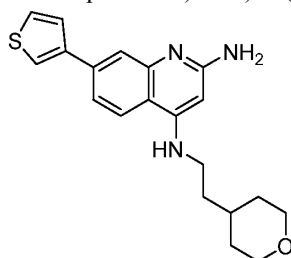
К гомогенной смеси 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина (100 мг, 0.39 ммоль) в NMP (0.5 мл) в герметичной реакционной вials добавляли 4-(2-аминоэтил)тетрагидропиран гидрохлорид (90 мг, 0.54 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.35 мл, 2.00 ммоль). Вialу закрывали и смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разделяли между EtOAc и рассолом. Слои разделяли и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением золотистого масла, которое сразу очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Isco CombiFlash; RediSep силикагельная флэш-колонка с нормальной фазой (12 г); MeOH в DCM; градиент 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (93.0 мг; 68.4% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20-8.09 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.69 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.55-7.24 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 3.85 (dd, J=11.1, 3.5 Гц, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H), 1.62 (br t, J=11.8 Гц, 5H), 1.33-1.13 (m, 2H). Условия ЖХ-МС: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.7 мин; УФ визуализация при 220 нм; колонка: ВЕН C18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. T<sub>r</sub>=0.70 мин. MS (ES): m/z=350 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 7-(1H-пиразол-3-ил)-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (соединение 344)

Смесь 7-бром-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (18 мг, 0.05 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)пиразола (21.9 мг, 0.11 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.2 мг, 0.15 ммоль) в диоксане (1.5 мл) и воде (0.2 мл) в герметичной реакционной вials барботировали аргоном в течение приблизительно 10 мин, затем добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.39 мг, 0.010 ммоль). Вialу герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ, растворяли в DMF, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (17.2 мг; 97% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.59 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.85 (br dd, J=11.3, 3.1 Гц, 2H), 3.44-3.24 (m, интегрирование искажено подавлением воды), 1.70-1.43 (m, 6H), 1.31-1.18 (m, 2H). Некоторые протоны не наблюдаются либо из-за перекрытия с подавленным пиком воды, либо из-за плохого интегрирования. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удержива-

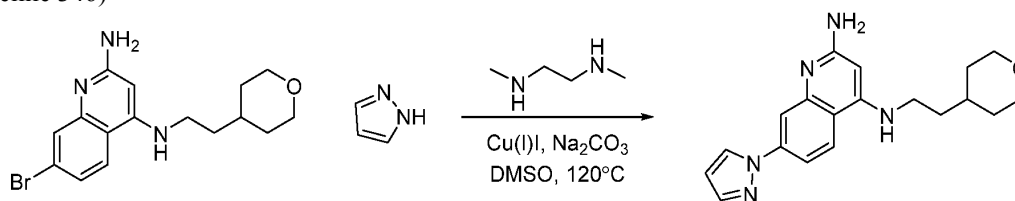
ние при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.12 мин. M/Z=338.26.

Соединение 345: N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-7-(тиофен-3-ил)хинолин-2,4-диамин



Соединение 345 (15.3 мг; 84% выход) получали, следуя способу, аналогичному способу синтеза соединения 344, за исключением того, что 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-3-ил)-1,3,2-диоксаборолан (23.8 мг; 0.11 ммоль) использовали вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-пиразола. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 3.85 (br dd, J=11.3, 3.4 Гц, 2H), 3.45-3.25 (m, интегрирование искажено подавлением воды), 1.68-1.58 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 2H). Протоны могут не наблюдаться либо из-за перекрытия с подавленным пиком воды, либо из-за плохого интегрирования. ЖХ RT: 1.62 мин. M/Z=354.06.

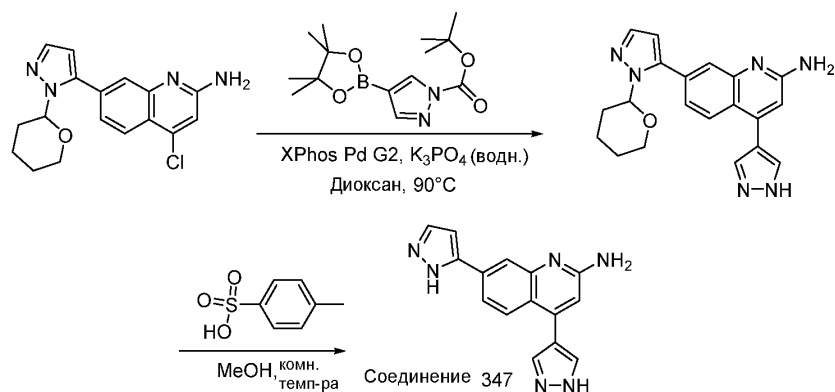
Пример III-17: 7-(1H-пиразол-1-ил)-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамин (соединение 346)



Соединение 346

К смеси 7-бром-N4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)хинолин-2,4-диамина (17.5 мг, 0.05 ммоль) в безводном DMSO (2.5 мл) в герметичной реакционной вialsе добавляли 1H-пиразол (6.80 мг, 0.10 ммоль) и иодид меди (I) (19.03 мг, 0.10 ммоль) с последующим добавлением Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21.18 мг, 0.20 ммоль). Гомогенную смесь барботировали аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли N',N'-диметилендиамин (0.02 мл, 0.19 ммоль). Вialу закрывали и реакцию нагревали при 120°C с перемешиванием. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMSO, затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 6% В, 6-46% В на протяжении 28 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (13.3 мг; 76% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (br s, 1H), 8.18-8.03 (m, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.60 (br dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.16-6.94 (m, 1H), 6.76-6.51 (m, 3H), 5.87-5.63 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.37-3.17 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 5H), 1.28-1.14 (m, 2H). Аналитическая ЖХ-МС использовалась для определения конечной чистоты. Условия для 1 ввода: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 1.24 мин. M/Z=337.91.

Пример III-18: 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амин (соединение 347)



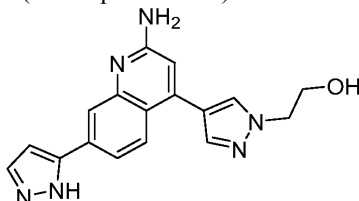
Стадия 1. Получение 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина

К смеси 4-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (48.3 мг, 0.15 ммоль) и 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколового сложного эфира (43.2 мг, 0.15 ммоль) в безводном диоксане (3 мл) в герметичной реакционной виае добавляли фосфат калия (2 М водный; 0.22 мл; 0.44 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали аргоном в течение приблизительно 10 мин, затем добавляли Xphos Pd G2 (CAS: 1310584-14-5; 5.78 мг, 7.34 мкмоль). Смесь барботировали аргоном в течение приблизительно 2 мин, затем виау герметично закрывали, и смесь перемешивали при 65°C. Через 14 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Isco CombiFlash; RediSep силикагельная флэш-колонка с нормальной фазой (12 г); MeOH в DCM; градиент 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка (31.0 мг; 58.6% выход). Waters Acquity SDS с использованием следующей методики: линейный градиент от 2 до 98% растворителя В на протяжении 1.7 мин; УФ визуализация при 220 нм; колонка: ВЕН С18 2.1 мм × 50 мм; частицы 1.7 мкм (нагревали до температуры 50°C); скорость потока: 0.8 мл/мин; подвижная фаза А: 100% вода, 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил, 0.05% TFA. T<sub>r</sub>=0.66 мин. MS (ES): m/z=361 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (соединение 347)

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-2-амина (31.0 мг, 0.09 ммоль) в безводном MeOH (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли p-толуолсульфоновую кислоту (4.2 мг, 0.024 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали под вакуумом для удаления летучих веществ. Сырое вещество растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр Acrodisc 13 мм, 0.45 мкм, затем очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 2% В, 2-42% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (1.7 мг; 6.8%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11-7.94 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 6.79 (d, J=1.4 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.38 (br s, 2H). Протоны могут не наблюдаться либо из-за перекрытия с подавленным пиком воды, либо из-за плохого интегрирования. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: MS и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.71 мин. M/Z= 277.04.

Соединение 348: 2-(4-(2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол

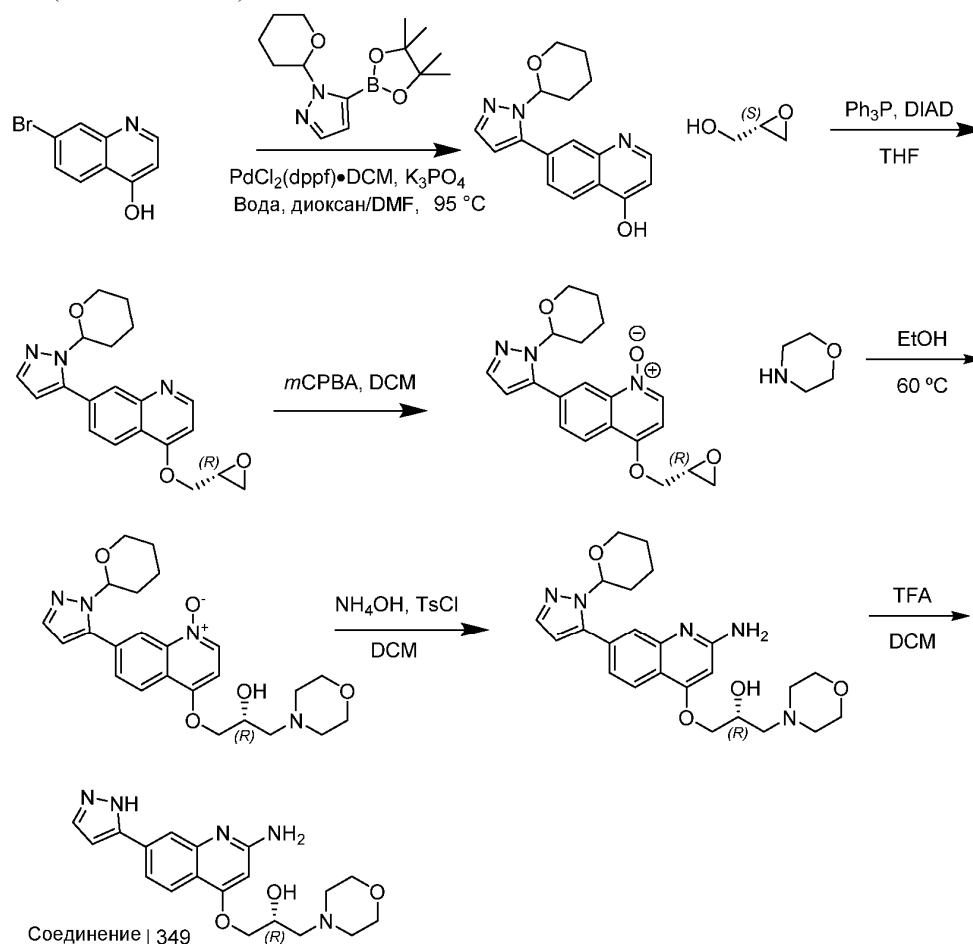


Соединение 348 (1.3 мг; 3.3% выход) получали, следуя способу, аналогичному способу синтеза соединения 347, за исключением того, что 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол (35.0 мг, 0.15 ммоль) использовали вместо 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколового эфира. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29-8.16 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.82-7.55 (m, 2H), 6.88-6.68 (m, 2H), 4.27 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.88-3.74 (m, 2H). Протоны могут не наблюдаться либо



из-за перекрытия с подавленным пиком воды, либо из-за плохого интегрирования. ЖХ RT: 0.80 мин. M/Z=321.07.

Пример III-19: Получение (R)-1-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола (соединение 349)



Стадия 1: Получение 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ола

7-Бромхинолин-4-ол (1.5 г, 6.69 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2.421 г, 8.70 ммоль) суспендировали в 1:1 смеси диоксана:DMF (33 мл). Газообразный азот барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин, затем добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.273 г, 0.335 ммоль) с последующим добавлением водного трикалий фосфата (2 М, 10.04 мл, 20.08 ммоль). Газообразный азот барботировали через реакционную смесь в течение еще 5 мин. Реакцию затем нагревали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали 2 дополнительными порциями EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток растирали с Et<sub>2</sub>O с получением 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ола в виде светло-коричневого твердого вещества (1.20 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=12, 6.0 Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 6.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.08 (d, J=7.3 Гц, 1H), 5.28 (dd, J=9.9, 2.0 Гц, 1H), 4.02 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 3.62 (td, J=10.9, 3.3 Гц, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.95 (br d, J=8.6 Гц, 1H), 1.80 (br d, J=13.0 Гц, 1H), 1.66-1.46 (m, 3H).

Стадия 2. Получение 4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолина

К раствору 7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ола (542 мг, 1.84 ммоль) в THF (9 мл) добавляли (S)-оксиран-2-илметанол (0.244 мл, 3.67 ммоль), трифенилфосфин (1267 мг, 3.67 ммоль) и DIAD (0.714 мл, 3.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительный DIAD (0.200 мл, 1.03 ммоль). Через 4 ч реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, градиент элюирования от 0 до 30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ацетон) с получением 4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолина (392.7 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.85-8.78 (m, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 6.81 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.49 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.56 (ddd, J=11.1, 2.7, 0.9 Гц, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.65 (td, J=11.7, 2.2 Гц, 1H), 3.54 (dq, J=6.0, 2.9 Гц, 1H), 3.06-3.00 (m,

1H), 2.89 (dt, J=4.8, 2.4 Гц, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.91 (br d, J=13.1 Гц, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 2H).

Стадия 3. Получение 4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксида

mCPBA (511 мг, 2.22 ммоль) добавляли к раствору 4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолина (390 мг, 1.11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем останавливали насыщенным раствором тиосульфата натрия. Двухфазную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Реакцию дважды экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксида (408 мг, 1.11 ммоль, количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.04-8.95 (m, 1H), 8.50 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.35 (dd, J=8.7, 0.7 Гц, 1H), 7.87 (dt, J=8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.6 Гц, 1H), 6.74 (d, J=6.9 Гц, 1H), 6.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15 (ddd, J=11.1, 6.2, 3.4 Гц, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.04 (t, J=4.5 Гц, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.92 (br d, J=12.4 Гц, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 2H).

Стадия 4. Получение 4-((R)-2-гидрокси-3-морфолинопропокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксида

4-(((R)-оксиран-2-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксид (59 мг, 0.16 ммоль), этанол (1.6 мл) и морфолин (16.8 мг, 0.193 ммоль) добавляли в 2 драм виалу на повышенное давление и реакционную смесь нагревали при 60°C. Через 3 ч реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в небольшом количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с последующим добавлением Et<sub>2</sub>O, что привело к образованию твердого вещества. Надосадочную жидкость сливали и твердое вещество промывали Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество высушивали с получением 4-((R)-2-гидрокси-3-морфолинопропокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксида (42.7 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.05-8.95 (m, 1H), 8.51 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.31 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 1.1 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.74 (d, J=6.9 Гц, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.21 (dt, J=11.4, 2.0 Гц, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.92 (br d, J=12.9 Гц, 2H), 1.78 (dt, J=7.9, 4.0 Гц, 2H), 1.59 (br dd, J=9.6, 3.3 Гц, 2H).

Стадия 5. Получение (2R)-1-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола

К раствору 4-((R)-2-гидрокси-3-морфолинопропокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин 1-оксида (42 мг, 0.092 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли раствор гидроксида аммония (30%) (0.9 мл, 14.3 ммоль) с последующим добавлением тозилхлорида (35.2 мг, 0.185 ммоль). Через 20 мин реакция была завершена по данным ЖХ-МС.

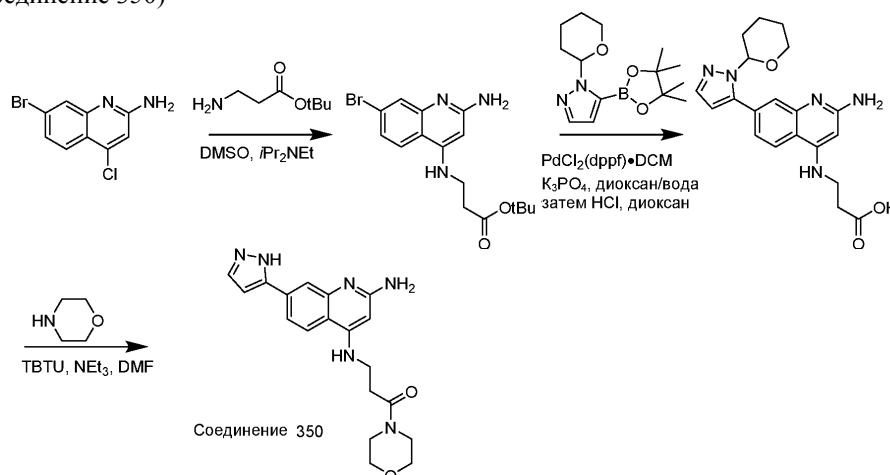
Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и водой и дважды экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого (2R)-1-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола (25 мг, 60%). ЖХ RT: 0.56 мин. M/Z=454.5.

Стадия 6: Получение (R)-1-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола (соединение 349)

К раствору сырого (2R)-1-((2-амино-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола (25 мг, 0.055 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 мл) добавляли TFA (350 мкл, 4.54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакция была завершена по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×). Остаток растворяли в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-40% В на протяжении 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (R)-1-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ола (12.7 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.83 (br s, 1H), 6.87 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H). Некоторые алифатические протоны не видны в <sup>1</sup>H ЯМР из-за перекрытия с пиком воды. ЖХ RT: 0.96 мин. M/Z= 370.22.

Пример III-20: Получение 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-1-морфолинопропан-1-она (соединение 350)



Стадия 1: Получение трет-бутил 3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропаноата

К раствору 7-бром-4-хлорхинолин-2-амина (100 мг, 0.388 ммоль) и трет-бутил-3-аминопропаноата гидрохлорида (353 мг, 1.942 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли основание Хунига (0.678 мл, 3.88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали, выпаривали и высушивали под высоким вакуумом. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; гексаны/этилацетат; градиент от 0 до 100%, затем от 0 до 20% DCM/MeOH) с получением трет-бутил 3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропаноата (140 мг, 0.38 ммоль, 98%).

Стадия 2: Получение 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропановой кислоты

В виалы на повышенное давление помещали 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (133 мг, 0.478 ммоль), трет-бутил 3-((2-амино-7-бромхинолин-4-ил)амино)пропаноат (140 мг, 0.382 ммоль) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31.2 мг, 0.038 ммоль). Виалу три раза помещали под вакуум и снова заполняли азотом. Добавляли диоксан (5 мл) и трикалий фосфат (2 M водный) (0.573 мл, 1.147 ммоль), через раствор барботировали азот, затем реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 50 мл DCM, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (колонка 24 г; DCM/MeOH; градиент от 0 до 40%). После выпаривания остаток растворяли в диоксане (5 мл). К этому раствору добавляли HCl (4 н. диоксан) (3 мл, 12.00 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и высушивали под высоким вакуумом.

Стадия 3: Получение 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-1-морфолинопропан-1-она (соединение 350)

Раствор 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)пропановой кислоты (35 мг, 0.118 ммоль), морфолина (0.021 мл, 0.235 ммоль), TBTU (113 мг, 0.353 ммоль) и TEA (0.164 мл, 1.177 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 0.5 мл DMF и 0.5 мл уксусной кислоты, фильтровали через шприцевой фильтр и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при 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 мин удерживание при 0% В, 0-25% В на протяжении 35 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 3-((2-амино-7-(1H-пиразол-5-ил)хинолин-4-ил)амино)-1-морфолинопропан-1-она бис-трифтор-ацетата (11.3 мг, 26%) <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25-8.18 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.48 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 2.80 (t, J=7.0 Гц, 2H). Три метилена не видны, вероятно, из-за перекрытия с подавленным пиком воды. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В на протяжении 3 мин, затем 0.50-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). ЖХ RT: 0.97 мин. M/Z= 367.11.

#### Оценка биологической активности

Измерение продуцирования IL-1β в PMA-дифференцированных клетках THP-1

Клетки THP-1 приобретали в Американской коллекции типовых культур и пересевали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин

(100 мкг/мл), и поддерживали в лог-фазе до постановки эксперимента. Перед экспериментом клетки ТНР-1 обрабатывали с помощью РМА (форбол 12-мирикат 13-ацетат) (10 мкг/мл) в течение 24 ч. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки обрабатывали трипсином в течение 2 мин, затем клетки собирали, промывали с помощью PBS (забуференного фосфатом солевого раствора), осаждали путем центрифугирования, повторно суспендировали в 2% инактивированной нагреванием FBS с RPMI при концентрации  $1 \times 10^6$  клеток/мл и 100 мкл высевали в 96-луночный планшет. 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 4 ч. Не содержащий клетки супернатант собирали и оценивали продуцирование IL-1 $\beta$  с помощью ELISA. Содержащий только среду-носитель контроль анализировали одновременно с каждым экспериментом. Конечная концентрация DMSO составляла 1%. Соединения демонстрировали зависимое от дозы усиление продуцирования IL-1 $\beta$  в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1.

#### Измерение продуцирования IL-1 $\beta$ в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1 (альтернативный способ)

Клетки ТНР-1 приобретали в Американской коллекции типовых культур и пересевали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, пенициллин (100 единиц/мл), стрептомицин (100 мкг/мл), НЕРЕС (10 мМ) и пируват натрия (1 мМ), и поддерживали в лог-фазе до постановки эксперимента. Перед экспериментом клетки ТНР-1 обрабатывали с помощью РМА (форбол 12-мирикат 13-ацетат) (20 мкг/мл) на протяжении ночи. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки обрабатывали трипсином в течение 2 мин, затем клетки собирали, промывали с помощью PBS (забуференного фосфатом солевого раствора), осаждали путем центрифугирования и повторно суспендировали в 2% инактивированной нагреванием FBS с RPMI при концентрации 50,000 клеток/луночку в 384-луночный планшет. Не содержащий клетки супернатант собирали и оценивали продуцирование IL-1 $\beta$  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 ч. Содержащий только среду-носитель контроль анализировали одновременно с каждым экспериментом. Конечная концентрация DMSO составляла 1%. Соединения демонстрировали зависимое от дозы усиление продуцирования IL-1 $\beta$  в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1.

#### Измерение продуцирования IL-1 $\beta$ -протокол hTRF (второй альтернативный способ)

Серийные разведения соединений в DMSO добавляли в 384-луночные планшеты для малых объемов при 100 нл/луночку с использованием акустической диспенсерной станции ECHO 550 (Labcyte) до достижения целевой исходной концентрации 10 мкМ в анализе. Клетки ТНР-1 в среде RPMI (Gibco, 11875) с 10% FBS при плотности  $1 \times 10^6$  клеток/мл в колбе T175 обрабатывали конечной концентрацией форбол-12-мирикат-13-ацетата (РМА) (Sigma, P1585) 50 нг/мл на протяжении ночи при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> для дифференциации. Клетки собирали на следующий день после хорошей промывки dPBS с использованием 0.5% трипсина. Раствор клеток готовили из расчета  $1 \times 10^6$  клеток/мл для 50,000 клеток по 50 мкл/луночку в среде RPMI с 2% FBS. Клетки высевали с помощью многоканальной пипетки на разведения соединения в 384-луночные планшеты Greiner с черным прозрачным дном, обработанным культурами тканей (781090). Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч.

Через 2 ч инкубации планшеты с клетками центрифугировали в течение 5 мин при 1200 об/мин. Используя Felix (CyBio), 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные белые планшеты для малых объемов (Perkin Elmer, 6008230). Для анализа супернатанта использовали набор человеческого IL-1-бета hTRF (CISBIO, 62HIL1BPEG). Для получения стандартной кривой IL1Beta следовали инструкциям из набора и затем антитела из набора разбавляли 1:40 вместо 1:20, как указано в наборе. После объединения антитела добавляли во все планшеты по 5 мкл/луночку. Планшеты закрывали и инкубировали при 4°C на протяжении ночи. Затем планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм с использованием hTRF-лазера. Соединения демонстрировали зависимое от дозы усиление продуцирования IL-1 $\beta$ .

#### Измерение продуцирования IL-1 $\beta$ -анализ цельной крови человека

Серийные разведения соединений в DMSO добавляли в 384-луночные планшеты для малых объемов при 100 нл/луночку с использованием акустической диспенсерной станции ECHO 550 (Labcyte) до достижения целевой исходной концентрации 10 мкМ в анализе. Цельную венозную кровь человека, полученную от здоровых доноров, предварительно обрабатывали LPS (Invivogen, Cat # ttrl-ebllps) при 1 нг/мл в течение 4 ч при 37°C в инкубаторе с увлажненным воздухом 95% / 5% CO<sub>2</sub>. Примированную кровь добавляли к соединению в планшете и инкубировали в течение дополнительных 4 ч при 37°C. IL-1-бета в супернатантах измеряли с использованием набора AlphLISA (Cat#AL220) в соответствии с инструкциями производителя. Соединения демонстрировали зависимое от дозы усиление продуцирования IL-1 $\beta$ . EC<sub>50</sub> определяли с использованием примированной, но необработанной крови в качестве исходного уровня.

#### Измерение продуцирования IL-1 $\beta$ -протокол hTRF на мышинной модели

Иммортализованные мышинные макрофаги мышей линии C57BL/6 были получены от Ericke Latz, Боннский университет/Массачусетский университет, Worcester, MA. Клетки собирали с использовани-

ем 0.05% трипсина и промывали PBS. Клетки высевали при 30,000 клеток на лунку в 25 мкл в DMEM (Gibco, 11965) с добавлением 2% FBS и инкубировали в течение 10 мин при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>. Добавляли LPS-EB (Invivogen, tlr1-eb1ps) до конечной концентрации 200 нг/мл при 5 мкл/лунку и клетки инкубировали в течение 2 ч при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>.

К клеткам добавляли серийные разведения соединений в DMSO в 384-луночных планшетах для малых объемов при 60 нл/лунку, используя акустическую диспенсерную станцию ECHO 550 (Labcyte) для достижения целевой начальной концентрации 50 мкМ в анализе, и инкубировали с соединениями в течение дополнительных 2 ч при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>. Через 2 ч инкубации планшеты с клетками центрифугировали в течение 5 мин при 1200 об/мин. Используя Felix (CyBio), 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные белые планшеты для малых объемов (Perkin Elmer, 6008230). Для анализа супернатанта использовали набор человеческого IL-1 бета hTRF (CISBIO, 62MIL1BPEH). Для получения стандартной кривой IL-1 бета следовали инструкциям из набора (антитела из набора разбавляли 1:40 вместо 1:20, как указано в наборе). После объединения антитела добавляли во все планшеты по 5 мкл/лунку. Планшеты закрывали и инкубировали при 4°C на протяжении ночи. Затем планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм с использованием hTRF-лазера. Данные затем преобразовывали в пг/мл IL-1 бета. Соединения демонстрировали зависимое от дозы усиление продуцирования IL-1β.

Репортерные анализы связывания TLR7 и TLR8 человека *in vitro*

Логарифмически растущие человеческие клетки HEK-Blue, совместно экспрессирующие ген TLR7 или TLR8, и NF-κB/AP1-индуцируемый репортерный ген SEAP (секретируемую эмбриональную щелочную фосфатазу; Invivogen, San Diego, CA) добавляли в отдельные лунки 384-луночного планшета (15,000 клеток/20 мкл на лунку) и выдерживали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день тестируемые соединения или DMSO распределяли в отдельные лунки, используя технологию обработки акустической жидкостью (100 нл на лунку), и клетки затем инкубировали в течение 18 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

Продуцирование SEAP в клетках измеряли с использованием планшета-ридера Envision через 30 мин после добавления свежеприготовленного реагента Quanti-Blue (приготовленного в соответствии с инструкциями производителя; Invivogen, San Diego, CA) к клеточным реакциям HEK-Blue, TLR, Nf-κB-SEAP. Все значения EC<sub>50</sub> (полумаксимальная эффективная концентрация) определяли с использованием запатентованного программного обеспечения для анализа данных. Нормализованное значение EC<sub>50</sub> представляет собой абсолютное значение, определенное путем установки 100% Y<sub>max</sub> с использованием значений эталонного стандарта RLU (относительные световые единицы) от клеток, обработанных 50 мкМ эталонного стандарта.

Таблица содержит 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; E <50% активности при 50 мкМ.

Соединение №	NLRP3 hIL1B IC <sub>50</sub> (мкМ)	агонист TLR7, EC <sub>50</sub> (мкМ)	агонист TLR8, EC <sub>50</sub> (мкМ)
101	0.79	D	D
102	1.38	D	D
103	1.60	D	D
104	0.69	D	D
105	2.98	D	D
106	3.82	D	D
107	0.34	D	D
108	1.15		
109	4.33	D	D
110	1.64	D	D
111	2.46	D	D
112	2.56	D	D
113	11.90	D	D
114	4.25	D	D
115	3.04	D	D
116	4.07	D	D
117	5.80	E	E
118	1.73	D	D
119	3.07	D	C
120	4.24	E	E
121	3.03	E	D
122	1.87	E	E
123	3.01	E	E
124	14.51	D	D
125	1.98	E	E
126	3.53	E	E
127	1.15	D	D
128	0.10	D	D
129	2.29	D	D
130	2.76	E	D
131	0.85	D	D
132	0.53	D	D
133	0.30	D	D
134	0.29	D	D
135	0.12	D	D
136	3.02	D	D
137	0.55	D	D
138	5.95	B	D
139	2.01	D	D

## 040307

140	1.41	D	D
141	0.63	D	D
142	1.43	D	D
143	5.81	D	D
144	0.48	D	D
145	2.55	D	D
146	4.07	D	D
147	0.99	D	D
148	1.64	D	D
149	0.14	D	D
150	0.22	D	D
151	0.31	D	D
152	1.03	D	D
153	1.11	D	D
154	0.44	D	D
155	0.42	D	D
156	0.20	D	D
157	0.73	D	D
158	35.84	D	D
159	0.52	D	D
160	2.76	D	D
161	0.15	D	D
162	2.49	D	D
163	0.16	D	D
164	1.91	D	D
165	0.47	D	D
166	0.56	D	D
167	8.33	D	D
168	2.40	E	D
169	1.37	D	D
170	5.82	D	D
171	0.38	E	D
172	0.41	D	D
173	0.28	D	D
174	0.82	D	D
175	0.97	D	D
176	0.70	D	D
177	3.07	D	D

## 040307

178	0.70	D	D
179	0.78	D	D
180	9.72	D	D
181	9.92	E	D
182	1.14	D	D
183	8.40	D	D
184	7.27	E	D
185	0.56	D	D
186	1.08	D	D
187	0.85	D	D
188	6.31	D	D
189	0.39	D	D
190	0.66	D	D
191	0.63	D	D
192	0.63	D	D
193	1.69	D	D
194	2.23	D	D
195	0.93	D	D
196	1.11	D	D
197	2.86	D	D
198	11.37	D	D
199	13.30	D	D
200	1.89	D	D
201	5.05	D	D
202	1.89	D	D
203	0.19	D	D
204	0.64	D	D
205	1.29	D	D
206	0.84	D	D
207	1.07	D	D
208	1.55	D	D
209	1.96	D	D
210	20.75	D	D
211	13.50	D	D
212	9.27	D	D
213	1.55	D	D
214	4.61	D	D
215	1.94	D	D



## 040307

216	2.23	D	D
217	14.35	D	D
218	1.19	D	D
219	2.75	D	D
220	0.57	D	D
221	0.52	D	D
222	0.06	D	D
223	1.35	D	D
224	0.22	D	D
225	0.13	D	D
226	0.73	D	D
227	0.33	D	D
228	0.16	D	D
229	0.09	D	D
230	0.54	D	D
231	1.27	D	D
232	0.23	D	D
233	0.09	D	D
234	0.23	D	D
235	0.86	D	D
236	2.65	D	D
237	2.57	D	D
238	1.49	D	D
239	4.83	D	D
240	0.24	D	D
241	2.25	D	D
242	2.35	D	D
243	1.02	D	D
244	0.35	D	D
245	1.34	D	D
246	0.17	D	D
247	0.48	D	D
248	0.33	D	D
249	0.05	D	D
250	1.72	D	D
251	0.37	D	D
252	1.69	D	D
253	0.27	D	D

## 040307

254	0.21	D	D
255	0.27	D	D
256	0.22	D	D
257	0.68	D	D
258	1.84	D	D
259	0.64	D	D
260	0.32	D	D
261	0.14	D	D
262	0.12	D	D
263	2.87	D	D
264	2.89	D	D
265	0.35	D	D
266	0.39	D	D
267	1.59	D	D
268	0.97	D	D
269	1.15	D	D
270	7.37	D	D
271	0.36	D	D
272	6.22	D	D
273	0.17	D	D
274	1.98	D	D
275	0.20	D	D
276	0.52	D	D
277	0.22	D	D
278	1.31	D	D
279	0.33	D	D
280	1.57	D	D
281	0.58	D	D
282	5.66	D	D
283	1.70	D	D
284	0.38	D	D
285	1.56	D	D
286	13.11	D	D
287	0.70	D	D
288	0.39	D	D
289	0.85	D	D
290	1.00	D	D
291	1.67	D	D

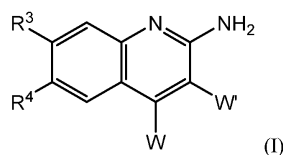
## 040307

292	0.34	D	D
293	0.87	D	D
294	0.21	D	D
295	0.31	D	D
296	0.56	D	D
297	0.57	D	D
298	0.15	D	D
299	0.65	D	D
300	0.54	D	D
301	1.01	D	D
302	0.05	D	D
303	0.14	D	D
304	0.37	D	D
305	0.64	D	D
306	1.10	D	D
307	0.11	D	D
308	0.52	D	D
309	0.42	D	D
310	0.11	D	D
311	3.13	D	D
312	1.59	D	D
313	0.11	D	D
314	1.80	D	D
315	1.52	D	D
316	0.56	D	D
317	0.69	D	D
318	0.07	D	D
319	25.7	D	D
320	27.68	D	D
321	11.59	D	D
322	0.61	D	D
323	5.72	D	D
324	1.76	D	D
325	23.16	D	D
326	24.73	D	D
327	4.66	D	D
329	0.67	D	D
330	24.59	D	D

331	14.62	D	D
332	0.65	D	D
333	1.31	D	D
334	2.62	D	D
335	0.63	D	D
336	2.03	D	D
337	9.17	D	D
338	3.41	D	D
339	0.48	D	D
340	0.73	D	D
341	0.62	D	D
342	1.10	D	D
343	0.61	D	D
344	1.11	D	D
345	1.77	D	D
346	0.76	D	E
347	1.18	D	D
348	7.26	D	D
349	5.80	D	D
350	4.19	D	D
351	0.17		D

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



где W' представляет собой H;

W независимо выбран из -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>OH), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-4</sub>-OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиразолил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиразолил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиримидинил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиридазинил),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-CF<sub>2</sub>(пиридил),

R<sup>3</sup> независимо представляет собой пиразолил или тиенил; и

R<sup>4</sup> независимо представляет собой H или F.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где W' представляет собой H;

W независимо выбран из -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>OH), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-4</sub>-OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиразолил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиразолил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиримидинил), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиридазинил),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-CF<sub>2</sub>(пиридил),

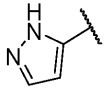

R<sup>3</sup> независимо представляет собой ; и

R<sup>4</sup> независимо представляет собой H или F.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где W' представляет собой H;

W независимо выбран из: -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>OH), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-4</sub>-OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH,


-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(пиразолил),

$R^3$  независимо представляет собой  или  ; и  
 $R^4$  независимо представляет собой H или F.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $W'$  представляет собой H;

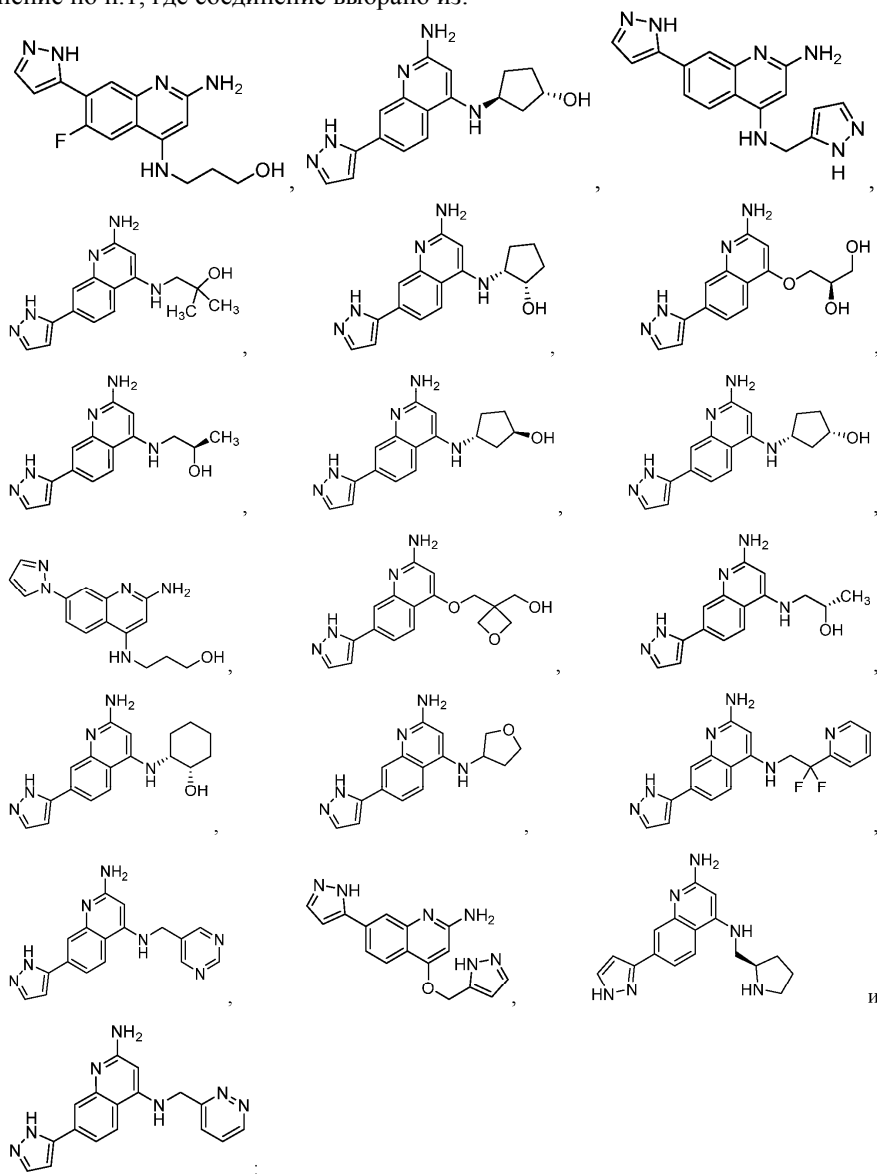
$W$  независимо выбран из:  $-O-CH_2CH(OH)(CH_2OH)$ ,  $-NH-(CH_2)_{3-4}-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1-2}-CH(CH_3)OH$ ,  $-NH-(CH_2)_{1-2}-C(CH_3)_2OH$ ,

,  
 $-NH-(CH_2)_{1-2}$ - (пиразолил) и

$R^3$  представляет собой  ; и

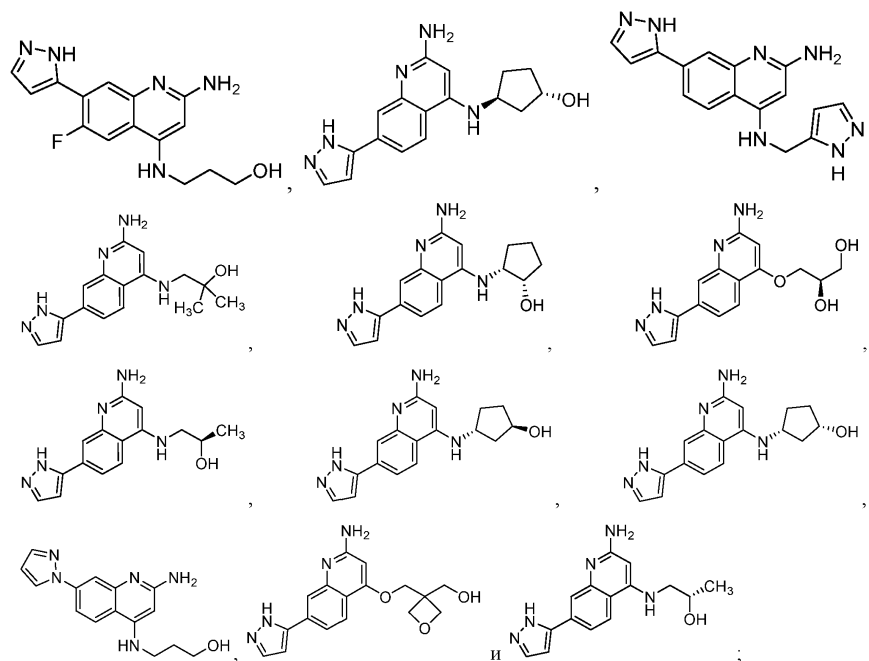
$R^4$  независимо представляет собой H или F.

5. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:



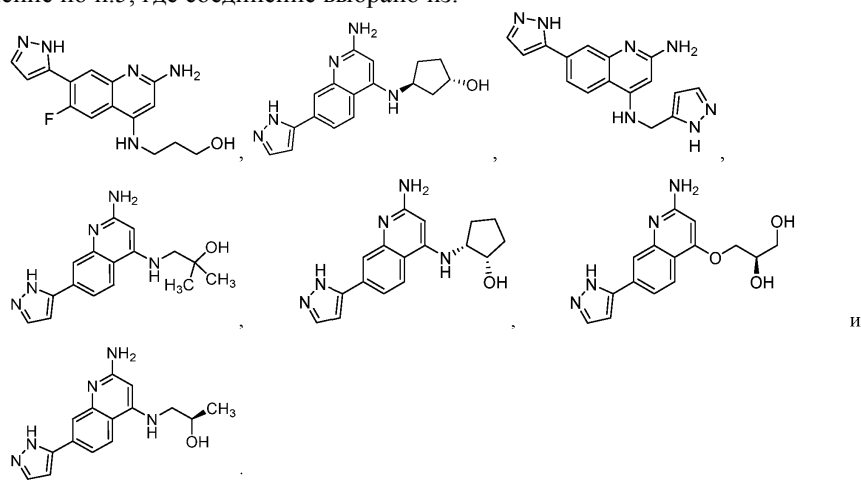
или их фармацевтически приемлемой соли.

6. Соединение по п.5, где соединение выбрано из:



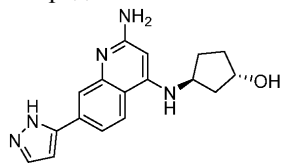
или их фармацевтически приемлемой соли.

7. Соединение по п.5, где соединение выбрано из:



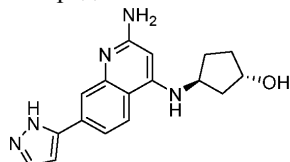
или их фармацевтически приемлемой соли.

8. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

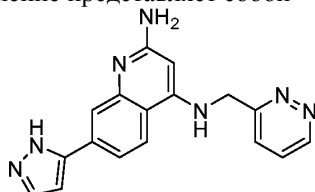


или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

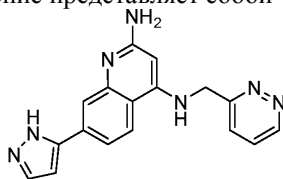


10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер по любому из пп.1-11 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств.

13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп.1-11 для лечения рака.

14. Применение по п.13, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, злокачественной опухоли анальной области, злокачественной опухоли аппендикса, тератоидно-рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, злокачественной опухоли желчных протоков, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, сердечной опухоли, цервикальной злокачественной опухоли, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронической миелопролиферативной неоплазии, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой и толстой кишки, краниофарингиомы, злокачественной опухоли эндометрия, эпендимомы, злокачественной опухоли пищевода, эстезионеробластомы, саркомы Юинга, злокачественной опухоли глаза, злокачественной опухоли фаллопиевых труб, злокачественной опухоли желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, опухоли половых клеток, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли сердца, злокачественной опухоли печени, гипофарингиальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли гортани, хронического миелогенного лейкоза, злокачественной опухоли губ и ротовой полости, злокачественной опухоли легкого, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, злокачественной опухоли полости рта, пероральной злокачественной опухоли, остеосаркомы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли пениса, злокачественной опухоли глотки, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли слюнной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли горла, злокачественной опухоли щитовидной железы, уретральной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли матки, вагинальной злокачественной опухоли и злокачественной опухоли вульвы.

15. Применение по п.13 или 14, где злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную злокачественную опухоль.

16. Применение по п.13, где рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

17. Применение по п.13, где рак выбран из гормон-рецептор положительного рака молочной железы, рака толстой или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

18. Применение по любому из пп.13-17, где соединение вводят в комбинации с одним или более дополнительными методами лечения рака.

19. Применение по п.18, где один или более дополнительных способов лечения рака включают хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию или их комбинацию.

20. Применение по п.19, где дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из ниволумаба, пембролизумаба, PDR001, MEDI-0680, цемплимаба, 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, варлиумаба, CP-870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунисертиба, улокуплумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC-90002, бевацизумаба, MNRP1685A, ипилимумаба, MK-1308, AGEN-1884 и тремелиумаба.

21. Применение по п.19, где дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

22. Применение фармацевтической композиции по п.12 для лечения рака.

23. Применение по п.22, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, злокачественной опухоли анальной области, злокачественной опухоли аппендикса, тератоидно-рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, злокачественной опухоли желчных протоков, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли кости,

злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, сердечной опухоли, цервикальной злокачественной опухоли, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронической миелопролиферативной неоплазии, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой и толстой кишки, краниофарингиомы, злокачественной опухоли эндометрия, эпендимомы, злокачественной опухоли пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, злокачественной опухоли глаза, злокачественной опухоли фаллопиевых труб, злокачественной опухоли желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, опухоли половых клеток, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли сердца, злокачественной опухоли печени, гипофарингиальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли гортани, хронического миелогенного лейкоза, злокачественной опухоли губ и ротовой полости, злокачественной опухоли легкого, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, злокачественной опухоли полости рта, пероральной злокачественной опухоли, остеосаркомы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли пениса, злокачественной опухоли глотки, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли слюнной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли горла, злокачественной опухоли щитовидной железы, уретральной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли матки, вагинальной злокачественной опухоли и злокачественной опухоли вульвы.

24. Применение по п.22 или 23, где злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную злокачественную опухоль.

25. Применение по п.22, где рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

26. Применение по п.22, где рак выбран из гормон-рецептор положительного рака молочной железы, рака толстой или прямой кишки с микросателлитной стабильностью, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

27. Применение по любому из пп.22-26, где соединение вводят в комбинации с одним или более дополнительными методами лечения рака.

28. Применение по п.27, где один или более дополнительных способов лечения рака включают хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию, токсинотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию или их комбинацию.

29. Применение по п.28, где дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из ниволумаба, пембролизумаба, PDR001, MEDI-0680, цемиплимаба, JS001, BGB-A317, INC506, 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.

30. Применение по п.28, где дополнительная терапия рака включает один или более агентов, выбранных из ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

