

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291507** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.08.23

(22) Дата подачи заявки
2020.11.20

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ 1,5-НАФТИРИДИНЫ ИЛИ ХИНОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ALK5**

(31) **62/939,186; 63/035,100; 63/198,637**

(32) **2019.11.22; 2020.06.05; 2020.10.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/070806**

(87) **WO 2021/102468 2021.05.27**

(71) Заявитель:
**ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Оуэнс Кристина, Кулик Свитлана,
Салливан Стивен Д.Е., Аллегретти
Пол, Лу Менди, Козак Дженнифер,
Чжао Чэнь, Фенстер Эрик, Хьюз
Адам Д. (US)**

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

(57) Изобретение представляет ингибиторы активин рецептор-подобной киназы 5 (ALK5). Также раскрыты способы модуляции активности ALK5 и способы лечения расстройств, опосредованных ALK5.

202291507
A1

202291507

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574403EA/071

ЗАМЕЩЕННЫЕ 1,5-НАФТИРИДИНЫ ИЛИ ХИНОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ALK5

Перекрестная ссылка

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/939186, поданной 22 ноября 2019 г.; предварительной заявки США № 63/035100, поданной 5 июня 2020 г.; и предварительной заявки США № 63/198637, поданной 30 октября 2020 г., каждая из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Предпосылки создания изобретения

[002] Фиброзные заболевания человека, такие как системный склероз (SS), склеродерматозное заболевание «трансплантат против хозяина», нефрогенный системный фиброз и радиационный фиброз, а также фиброз сердца, легких, кожи, печени, мочевого пузыря и почек, представляют собой серьезную проблему для здоровья. Эти заболевания часто прогрессируют до дисфункции органов с возможной недостаточностью органов и смертью из-за отсутствия доступного лечения, главным образом потому, что этиологические механизмы быстро развивающегося фиброза сложны, гетерогенны и трудно поддаются расшифровке. Активированные миофибробласты могут быть ответственны за замену нормальных тканей нефункциональной фиброзной тканью. Следовательно, сигнальные пути, ответственные за стимуляцию профибротических реакций в миофибробластах, могут стать мишенями для разработки терапий для лечения фиброзных заболеваний.

[003] Нормальное восстановление тканей включает фиброзные реакции посредством механизмов гомеостатической регуляции. Однако неконтролируемый фиброз может привести к избыточному отложению макромолекул внеклеточного матрикса (ECM) в интерстициальном пространстве, которое со временем затвердевает. На молекулярном пути, ведущем к активации миофибробластов, есть много участков, включая, помимо прочего, сигнальные пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и костного морфогенного белка (BMP). Важным в этом раскрытии является путь, включающий трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), рецептор I TGF- β (TGF- β RI) и рецептор II TGF- β (TGF- β RII).

[004] Передача сигналов TGF- β обычно инициируется связыванием лиганда TGF- β с TGF- β RII. Это, в свою очередь, может рекрутировать и фосфорилировать TGF- β RI, также известный как активин-рецептор-подобная киназа 5 (ALK5). После фосфорилирования ALK5 обычно принимает активную конформацию и может свободно ассоциироваться и фосфорилировать Smad2 или Smad3. После фосфорилирования белки Smad 2 и 3 затем могут образовывать гетеродимерные комплексы с Smad4, которые могут транслоцироваться через ядерную мембрану и модулировать Smad-опосредованную экспрессию генов, включая, например, продукцию коллагена. Белки Smad являются

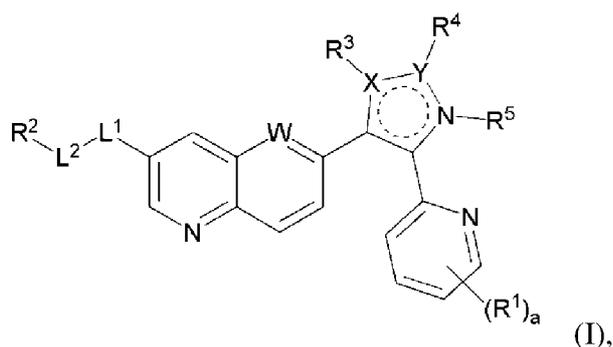
внутриклеточными регуляторами транскрипции и, следовательно, могут служить модуляторами TGF- β -регулируемых генов, включая, среди прочего, остановку клеточного цикла в эпителиальных и гемопоэтических клетках, контроль пролиферации и дифференцировки мезенхимальных клеток, заживление ран, продукцию внеклеточного матрикса, иммуносупрессию и канцерогенез.

[005] ALK5 считается наиболее значимой из активин-подобных киназ (ALK) в развитии фиброза (Rosenbloom, et al., *Fibrosis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, **2017**, Vol. 1627, Chapter 1, pp. 1-21). Некоторые малые молекулы были разработаны для ингибирования активности ALK5 для различных терапевтических показаний, преимущественно связанных с онкологией (см. Yingling, et al., *Nature Reviews: Drug Discovery*, December **2004**, Vol. 3, pp. 1011-1022).

Сущность изобретения

[006] Одной из основных проблем ингибиторов ALK5, разработанных к настоящему времени, является то, что эти молекулы ассоциируются с ремоделированием желудочков и сердца в доклинических исследованиях безопасности в результате существенной системной экспозиции после перорального введения. В свете вышеуказанного, существует потребность в малых молекулах, которые направленно действуют на ALK5, и в использовании таких соединений в лечении различных заболеваний, таких как рак и фиброз, при ограничении при этом неблагоприятных побочных эффектов. Настоящее изобретение обеспечивает эти и другие соответствующие преимущества. Одной целью настоящего изобретения является локальная доставка сильного ингибитора ALK5 с минимальной системной экспозицией для устранения любых непредусмотренных и нежелательных системных побочных эффектов ингибирования ALK5 в процессе лечения. Поэтому в некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает ингаляционные долго и селективно действующие в легких ингибиторы ALK5 для лечения идиопатического фиброза легких. Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения других заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, фиброз легких, фиброз печени, гломерулосклероз почек и рак. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве монотерапии или для совместного введения с другими терапиями вне зависимости от того, доставляются ли они ингаляционно, перорально, внутривенно, подкожно или местно.

[007] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

W выбран из CH и N;

X и Y каждый независимо выбран из C и N;

a представляет собой целое число от 0 до 3;

R^1 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

L^1 выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ;

L^2 выбран из его отсутствия, -O-, -S-, -N(R^{11})-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -C(O)N(R^{11})C(O)-, -C(O)N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)-, -N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)O-, -OC(O)N(R^{11})-, -C(N R^{11})-, -N(R^{11})C(N R^{11})-, -C(N R^{11})N(R^{11})-, -N(R^{11})C(N R^{11})N(R^{11})-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R^{11})S(O)₂-, -S(O)₂N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O)-, -S(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O)₂N(R^{11})- и -N(R^{11})S(O)N(R^{11})-;

R^2 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из R^{11} ;

R^{10} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12});

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12}), C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{10} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12}), R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{11} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

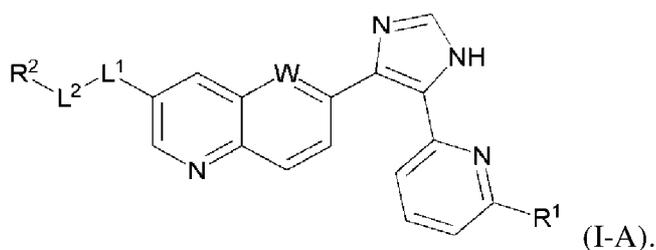
где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{11} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

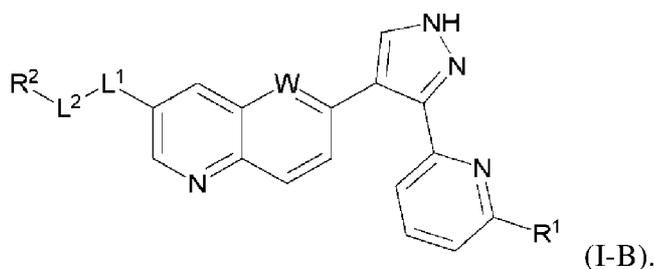
R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{12} .

[008] Для соединения формулы (I) W может представлять собой N . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C и Y представляет собой N , при этом необязательно R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой водород и R^5 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой C , при этом необязательно R^3 отсутствует и R^4 и R^5 каждый представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой N , при этом необязательно каждый из R^3 и R^4 отсутствует и R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 1 или 2.

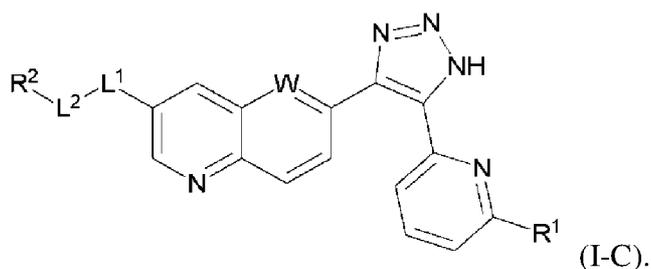
[009] В некоторых аспектах соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A)



[010] В некоторых аспектах соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-B):



[011] В некоторых аспектах соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-C):



[012] Для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^1 может быть выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, в частности R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из его отсутствия, C_{1-6} алкилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, в частности L^1 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкилена, 5-10-членного гетероарилена и C_{6-10} арилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из его отсутствия, -O-, -N(R^{11})-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})- и -N(R^{11})C(O)-, в частности L^2 выбран из его отсутствия, -O-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)NH- и -NHC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует.

[013] Для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^2 может быть выбран из: галогена, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)₂;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)₂, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

[014] Для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^2 может быть выбран из: $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

[015] Для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^2 может быть независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-OCH_3$.

[016] Для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^2 может быть выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкена, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} циклоалкеном, 3-6-членным гетероциклоалкилом или 5-6-членным гетероариллом, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$.

[017] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

[018] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) L^1 выбран из его отсутствия;

L^2 выбран из -O-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)NH- и -NHC(O)-; и

R^2 выбран из:

-CN, -OR¹², -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -NR¹²C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)₂;

C₁₋₁₀ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R² независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -CN, -OR¹², -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -NR¹²C(O)R¹², =O, R¹², C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

[019] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R¹ представляет собой CH₃;

L^1 выбран из его отсутствия, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует или представляет собой -NH-;

R^2 выбран из:

-NH₂;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R² независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -N(R¹²)₂, =O, R¹² и C₁₋₆ алкила; и

R¹² независимо выбран в каждом случае из водорода и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного галогеном, -NH₂, -NHCH₃ и -NHCH₂CH₃.

[020] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает по существу чистый стереоизомер соединения, раскрытого в настоящей заявке. Стереоизомер может быть обеспечен в по меньшей мере 90% энантиомерном избытке.

[021] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из Таблицы 1.

[022] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение, раскрытое в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может быть сформулирована для ингаляции.

[023] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования ALK5, включающий контактирование ALK5 с эффективным количеством соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ALK5-опосредованного заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. При осуществлении на практике любого из раскрываемых способов заболевание или состояние может быть выбрано из

фиброза, алопеции и рака. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой фиброз. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Фиброз может быть выбран из системного склероза, нефрогенного системного фиброза, орган-специфического фиброза, фиброза, связанного с раком, кистозного фиброза и фиброза, связанного с аутоиммунным заболеванием. Необязательно, орган-специфический фиброз выбран из фиброза сердца, фиброза почки, фиброза легких, фиброза печени, фиброза воротной вены, фиброза кожи, фиброза мочевого пузыря, фиброза кишечника, перитонеального фиброза, миелофиброза, субмукозного фиброза полости рта и фиброза сетчатки. В некоторых вариантах осуществления орган-специфический фиброз представляет собой фиброз кишечника. Необязательно, фиброз легких выбран из идиопатического фиброза легких (IPF), семейного легочного фиброза (FPF), интерстициального легочного фиброза, фиброза, связанного с астмой, фиброза, связанного с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), кремнезем-индуцированного фиброза, асбест-индуцированного фиброза и индуцированного химиотерапией фиброза легких. Необязательно, фиброз легких представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF). В некоторых вариантах осуществления фиброз легких был индуцирован вирусной инфекцией.

[024] При осуществлении на практике любого из раскрываемых способов заболевание или состояние может представлять собой рак, при этом необязательно рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, меланомы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, необязательно немелкоклеточный рак легкого. Способ по настоящему изобретению может дополнительно включать введение второго терапевтического средства. Необязательно, второе терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое средство, такое как ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство выбрано из пембролизумаба и дурвалумаба. Способ по настоящему изобретению может дополнительно включать введение эффективного количества облучения. При осуществлении на практике любого из раскрываемых способов соединения или соль, раскрытые в настоящей заявке, можно вводить путем ингаляции.

[025] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение, раскрытое в настоящей заявке, для применения в лечении фиброза. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает применение соединения, раскрытого в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения фиброза.

Включение посредством ссылки

[026] Все публикации и патентные заявки, указанные в описании настоящего изобретения, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той степени, как если

бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

Подробное описание изобретения

[027] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в области, к которой относится настоящее раскрытие.

[028] Химические структуры в настоящей заявке названы в соответствии с номенклатурой IUPAC, реализуемой при помощи программы ChemDraw[®] (Perkin Elmer, Inc., Cambridge, MA).

[029] Как используется в описании настоящего изобретения и формуле изобретения, формы единственного числа, определяемые артиклями “a”, “an” и “the”, включают формы во множественном числе, если только контекст явно не диктует обратное.

[030] Термин “C_{x-y}” или “C_x-C_y” при использовании в связи с химической группой, такой как алкил, алкенил или алкинил, предполагает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин “C_{x-y} алкил” относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая линейные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи.

[031] “Алкил” относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая линейные и разветвленные алкильные группы. Алкильная группа может содержать от одного до двенадцати атомов углерода (например, C₁₋₁₂ алкил), например, от одного до восьми атомов углерода (C₁₋₈ алкил) или от одного до шести атомов углерода (C₁₋₆ алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, септил, октил, нонил и децил. Алкильная группа присоединена к остальной части молекулы через простую связь. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[032] “Галогеналкил” относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1,2-дибромэтил.

[033] “Алкенил” относится к замещенным или незамещенным углеводородным группам, включая линейные и разветвленные алкенильные группы, содержащим по меньшей мере одну двойную связь. Алкенильная группа может содержать от двух до двенадцати атомов углерода (например, C₂₋₁₂ алкенил), например, от двух до восьми атомов углерода (C₂₋₈ алкенил) или от двух до шести атомов углерода (C₂₋₆ алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил (т.е. винил), проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если в описании настоящего изобретения конкретно

не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[034] “Алкинил” относится к замещенным или незамещенным углеводородным группам, включая линейные и разветвленные алкинильные группы, содержащим по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильная группа может содержать от двух до двенадцати атомов углерода (например, C_{2-12} алкинил), например, от двух до восьми атомов углерода (C_{2-8} алкинил) или от двух до шести атомов углерода (C_{2-6} алкинил). Примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[035] “Алкилен” или “алкиленовая цепь” относится к замещенным или незамещенным двухвалентным насыщенным углеводородным группам, включая линейные алкиленовые и разветвленные алкиленовые группы, которые содержат от одного до двенадцати атомов углерода (например, C_{1-12} алкилен), например, от одного до восьми атомов углерода (C_{1-8} алкилен) или от одного до шести атомов углерода (C_{1-6} алкилен). Примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, пропилен и н-бутилен. Подобным образом, “алкенилен” и “алкинилен” относятся к алкиленовым группам, определенным выше, которые включают одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей, соответственно. Присоединение алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи к остальной части молекулы может быть через один углерод или любые два атома углерода цепи. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, алкиленовая, алкениленовая или алкиниленовая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[036] “Гетероалкил”, “гетероалкенил” и “гетероалкинил” относятся к замещенным или незамещенным алкильным, алкенильным и алкинильным группам, соответственно, в которых один или несколько, например, 1, 2 или 3, атомов углерода замещены гетероатомом, таким как O, N, P, Si, S или их комбинации. Любые гетероатомы азота, фосфора и серы, присутствующие в цепи, необязательно могут быть окислены, и любые гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Если указано, численный диапазон относится к общей длине цепи. Например, 3-8-членная гетероалкильная группа имеет длину цепи, составляющую от 3 до 8 атомов. Присоединение к остальной части молекулы может быть либо через гетероатом, либо углерод в гетероалкильной, гетероалкенильной или гетероалкинильной цепи. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, гетероалкильная, гетероалкенильная или гетероалкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[037] “Гетероалкилен”, “гетероалкенилен” и “гетероалкинилен” относятся к замещенным или незамещенным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым

группам, соответственно, в которых один или несколько, например, 1, 2 или 3, атомов углерода замещены гетероатомом, таким как O, N, P, Si, S или их комбинации. Любые гетероатомы азота, фосфора и серы, присутствующие в цепи, необязательно могут быть окислены, и любые гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Если указано, численный диапазон относится к общей длине цепи. Например, 3-8-членная гетероалкиленовая группа имеет длину цепи, составляющую от 3 до 8 атомов. Присоединение гетероалкиленовой, гетероалкениленовой или гетероалкиниленовой цепи к остальной части молекулы может быть либо через любой один гетероатом или один углерод, либо любые два гетероатома, любые два атома углерода, либо любой один гетероатом и любой один углерод в гетероалкиленовой, гетероалкениленовой или гетероалкиниленовой цепи. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, гетероалкиленовая, гетероалкениленовая или гетероалкиниленовая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[038] “Карбоцикл” относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Карбоцикл может включать C_{3-10} моноциклические кольца, C_{6-12} бициклические кольца, C_{6-12} спироциклические кольца и C_{6-12} связанные мостиковой связью кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой C_{6-12} арильную группу, такую как C_{6-10} арил. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой C_{6-12} циклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой C_{6-12} циклоалкенильную группу. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любые комбинации насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, как позволяет валентность, включены в определение “карбоцикл”. Примеры карбоциклов включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[039] “Гетероцикл” относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, включающему один или несколько гетероатомов, например, 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца, 6-12-членные спироциклические кольца и 6-12-членные связанные мостиковой связью кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, как позволяет валентность, такой как атом углерода или

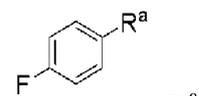
азота гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу, такую как 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой 3-12-членную гетероциклоалкильную группу. В иллюстративном варианте осуществления гетероцикл, например, пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Примеры гетероциклов включают пирролидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиперидинил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, морфолинил, индазолил, индолил и хинолинил. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[040] “Гетероарил” относится к 5-12-членному ароматическому кольцу, которое включает по меньшей мере один гетероатом, например, 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. В контексте настоящей заявки гетероарильное кольцо может быть выбрано из моноциклических или бициклических, в том числе конденсированных, спироциклических и связанных мостиковой связью, кольцевых систем, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является ароматическим. Гетероатом(гетероатомы) в гетероариле необязательно может быть окисленным. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, необязательно являются кватернизированными. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероарила, как позволяет валентность, такой как атом углерода или азота гетероарила. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, азепинильную, бензимидазолильную, бензизотиазолильную, бензизоксазолильную, бензофуранильную, бензотиазолильную, бензотиофенильную, бензоксазолильную, фуранильную, имидазолильную, индазолильную, индолильную, изохинолинильную, изотиазолильную, изоксазолильную, оксадиазолильную, оксазолильную, пуринильную, пиразинильную, пиразолидинильную, пиразолильную, пиридазинильную, пиридазолильную, пиридилльную, пиримидинильную, пирролильную, хиназолинильную, хинолинильную, хиноксалинильную, тетрагидрохинолинильную, тиадиазолильную, тиазолильную и тиенильную группы. Если в описании настоящего изобретения конкретно не указано иное, гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как заместители, которые описаны в настоящей заявке.

[041] Если не указано иное, атомы водорода предполагаются в структурах, показанных в настоящей заявке, как необходимые для соответствия требованиям валентности.

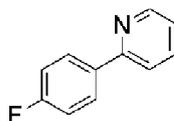
[042] Волнистая линия “~~~~” поперек связи или показанная штриховой линией связь “- - -” используются взаимозаменяемо в настоящей заявке для обозначения места,

где происходит разрыв связи или присоединение. Например, в структуре

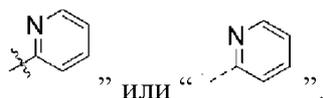


присоединен к пара-положению фторфенильного кольца через простую связь. Если R^a

представляет собой 2-пиридин, как в



, тогда R^a может быть показан как “



[043] Термин “замещенный” относится к группам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах структуры. Должно быть понятно, что “замещение” или “замещенный” включает подразумеваемое условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не претерпевает трансформацию, такую как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д. В контексте настоящей заявки термин “замещенный” предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Может быть один или несколько одинаковых или разных допустимых заместителей для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего раскрытия гетероатомы, такие как азот, могут иметь любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящей заявке, которые соответствуют валентностям гетероатомов.

[044] Соединение, раскрытое в настоящей заявке, такое как соединение формулы (I), необязательно замещено одним или несколькими, например, 1, 2 или 3, заместителями, выбранными из:

галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$,

$\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{P(O)(OR}^{12})_2$, $-\text{P(O)(R}^{12})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{S(=O)R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{P(O)(OR}^{12})_2$, $-\text{P(O)(R}^{12})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{12} .

[045] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящей заявке, такое как соединение формулы (I), необязательно замещено одним или несколькими, например, 1, 2 или 3, заместителями, выбранными из:

галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{S(=O)R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)N(R}^{12})_2$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{P(O)(OR}^{12})_2$, $-\text{P(O)(R}^{12})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{12})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{12})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием

гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R¹².

[046] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящей заявке, такое как соединение формулы (I), необязательно замещено одним или несколькими, например, 1, 2 или 3, заместителями, выбранными из галогена, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃ и -OCH₂CH₃; и C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, C₃₋₁₂ карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом.

[047] Специалистам в данной области должно быть понятно, что заместители сами могут быть замещенными, если это является подходящим. Если специально не указано «незамещенный», ссылки на химические группы в настоящей заявке включают замещенные варианты. Например, предполагается, что ссылка на «гетероарильную» группу или фрагмент включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

[048] В тех случаях, когда двухвалентные группы заместителей определены их обычными химическими формулами, написанными слева направо, предполагается, что они охватывают изомер, который получился бы в результате написания структуры справа налево, например, предполагается, что -CH₂O- также охватывает -OCH₂-.

[049] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенная» группа может быть либо незамещенной, либо замещенной.

[050] Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты, обладающие таким же типом активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы, аморфные формы соединений и их смеси.

[051] Соединения, описанные в настоящей заявке, могут демонстрировать естественный изотопный состав, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения. Например, водород имеет три встречающихся в природе изотопа, обозначаемых как ¹H (протий), ²H (дейтерий) и ³H (третий). Протий является самым распространенным изотопом водорода в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения и/или экспозиции *in vivo*, или может обеспечить соединение, полезное для исследования путей выведения из организма и метаболизма лекарственных средств *in*

vivo. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{18}F . Особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные тритием или углеродом-14, которые можно использовать, например, в исследованиях распределения в тканях; соединения по настоящему изобретению, обогащенные дейтерием, особенно в месте метаболизма, что приводит, например, к соединениям, обладающим большей метаболической стабильностью; и соединения формулы (I), обогащенные позитрон-испускающим изотопом, таким как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , которые можно использовать, например, в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Соединения, обогащенные изотопами, могут быть получены обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области.

[052] Используемая в настоящей заявке фраза «формула», или «имеющий формулу», или «имеющий структуру» не предназначена для ограничения и используется так же, как обычно используется термин «включающий». Например, если показана одна структура, подразумевается, что охватываются все стереоизомерные и таутомерные формы, если не указано иное.

[053] Некоторые описанные в настоящей заявке соединения содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, центры асимметрии которых можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. В некоторых вариантах осуществления для оптимизации терапевтической активности соединений по настоящему изобретению, например, для лечения фиброза, может быть желательно, чтобы атомы углерода имели определенную конфигурацию (например, (R,R), (S,S), (S,R) или (R,S)) или были обогащены стереоизомерной формой, имеющей такую конфигурацию. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде рацемических смесей. Соответственно, изобретение относится к рацемическим смесям, чистым стереоизомерам (например, энантиомерам и диастереоизомерам), стереоизомер-обогащенным смесям, и т.п., если не указано иное. Когда химическая структура показана без какой-либо стереохимии, подразумевается, что все возможные стереоизомеры охватываются такой структурой. Аналогичным образом, когда в настоящей заявке показан или назван конкретный стереоизомер, специалистам в данной области техники будет понятно, что небольшие количества других стереоизомеров могут присутствовать в композициях по настоящему изобретению, если не указано иное, при условии, что полезность композиции в целом не устраняется присутствием таких других изомеров. Индивидуальные стереоизомеры могут быть получены различными способами, известными в данной области техники, включая получение с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, разделение методом хиральной хроматографии с использованием подходящей хиральной стационарной фазы или носителя, либо путем их химического преобразования в диастереоизомеры, разделение диастереоизомеров обычными методами, такими как хроматография или перекристаллизация, с последующей

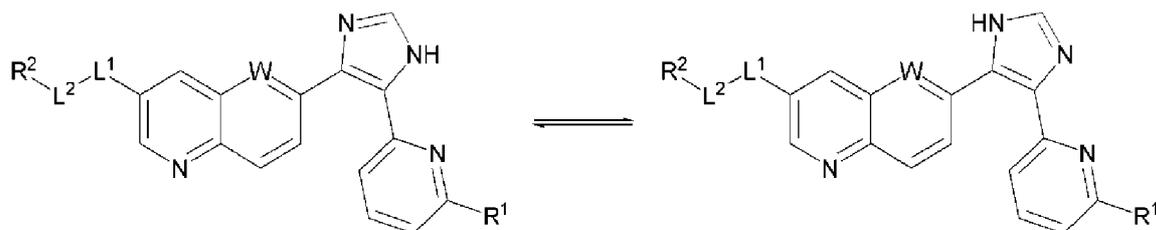
регенерацией исходного стереоизомера.

[054] Кроме того, если применимо, все цис-транс- или E/Z-изомеры (геометрические изомеры), таутомерные формы и топоизомерные формы соединений по изобретению включены в объем изобретения, если не указано иное.

[055] Термин “таутомер” в контексте настоящей заявки относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют в равновесии и которые легко взаимопреобразуются. Например, специалистам в данной области должно быть понятно, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах:



Если не указано иное, предполагается, что химические соединения, описанные в настоящей заявке, включают все возможные таутомеры, даже когда структура представляет только один из них. Например, даже если в настоящей заявке может быть показан только один таутомер соединения формулы (I-A), предполагается, что раскрытие включает все возможные таутомеры, включая:



[056] Термин “фармацевтически приемлемый” относится к веществу, которое не является биологически или иным образом неприемлемым при использовании в рассматриваемых композициях и способах. Например, термин “фармацевтически приемлемый носитель” относится к веществу, такому как адъювант, эксципиент, вещество, обеспечивающее скольжение, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, окрашивающий агент, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которое можно включить в композицию и вводить пациенту, не вызывая неприемлемых биологических эффектов или неприемлемого взаимодействия с другими компонентами композиции. Такие фармацевтически приемлемые вещества, как правило, соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и включают вещества, определенные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как подходящие неактивные ингредиенты.

[057] Термины «соль» и «фармацевтически приемлемая соль» относятся к соли, полученной из основания или кислоты. Фармацевтически приемлемые соли подходят для введения пациенту, например, млекопитающему (например, соли, имеющие приемлемую безопасность для млекопитающего при данном режиме дозирования). Соли могут быть

образованы из неорганических оснований, органических оснований, неорганических кислот и органических кислот. Кроме того, когда соединение содержит как основную часть, такую как амин, пиридин или имидазол, так и кислотную часть, такую как карбоновая кислота или тетразол, могут образовываться цвиттер-ионы, которые включены в термин «соль», используемый в настоящей заявке. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, встречающиеся в природе амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соли борной, угольной, галогеноводородной (бромистоводородной, хлористоводородной, фтористоводородной или йодистоводородной), азотной, фосфорной, сульфаминовой и серной кислот. Соли, полученные из органических кислот, включают соли алифатических гидроксикислот (например, лимонной, глюконовой, гликолевой, молочной, лактобионовой, яблочной и винной кислот), алифатических монокарбоновых кислот (например, уксусной, масляной, муравьиной, пропионовой и трифторуксусной кислот), аминокислот (например, аспарагиновой и глутаминовой кислот), ароматических карбоновых кислот (например, бензойной, п-хлорбензойной, дифенилуксусной, гентизиновой, гиппуровой и трифенилуксусной кислот), ароматических гидроксикислот (например, о-гидроксibenзойной, п-гидроксibenзойной, 1-гидроксинафталин-2-карбоновой и 3-гидроксинафталин-2-карбоновой кислот), аскорбиновой, дикарбоновых кислот (например, fumarовой, малеиновой, щавелевой и янтарной кислот), глюкуроновой, миндальной, муциновой, никотиновой, оротовой, памовой, пантотеновой, сульфоновых кислот (например, бензолсульфоновой, камфорсульфоновой, эдисиловой, этансульфоновой, изетионовой, метансульфоновой, нафталинсульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2,6-дисульфоновой и п-толуолсульфоновой кислот), ксинафоевой кислоты и т.п.

[058] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения, описанного в настоящей заявке, которое является достаточным для осуществления лечения при введении субъекту, нуждающемуся в этом. Например, терапевтически эффективное количество для лечения легочного фиброза представляет собой количество соединения, необходимое, например, для уменьшения, подавления, устранения или предотвращения образования фиброза у субъекта или для лечения основной причины легочного фиброза. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого лечебного применения (*in vivo*) или

субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретного выбранного соединения, режима дозирования, которого необходимо придерживаться, от того, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой оно доставляется. Термин «эффективное количество» относится к количеству, достаточному для получения желаемого результата, который необязательно может быть терапевтическим результатом. Например, «эффективное количество» может представлять собой количество, необходимое для ингибирования фермента.

[059] Используемый в настоящем документе термин «осуществление лечения» или «лечение» относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или медицинского состояния (такого как легочный фиброз) у субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, следующее: (a) предотвращение возникновения заболевания или медицинского состояния, например, предотвращение повторного возникновения заболевания или медицинского состояния, или профилактическое лечение субъекта, предрасположенного к заболеванию или медицинскому состоянию; (b) облегчение заболевания или медицинского состояния, например, устранение или обеспечение регрессии заболевания или медицинского состояния у субъекта; (c) подавление заболевания или медицинского состояния, например, замедление или остановку развития заболевания или медицинского состояния у субъекта; или (d) облегчение симптомов заболевания или медицинского состояния у субъекта. Например, «лечение фиброза легких» может включать предотвращение возникновения фиброза, улучшение состояния при фиброзе, подавление фиброза и облегчение симптомов фиброза (например, повышение уровня кислорода в крови или улучшение показателей функциональных тестов легких). Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или улучшения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного расстройства.

[060] «Терапевтический эффект», как этот термин используется в настоящей заявке, включает терапевтический эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку появления или устранение симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или реверсию прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[061] Термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты в контексте настоящей заявки охватывают введение двух или более средств животному, включая человека, таким образом, что оба средства и/или их метаболиты присутствуют в организме субъекта одновременно. Совместное введение

включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время отдельных композиций или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

[062] Термины “антагонист” и “ингибитор” используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, обладающему способностью ингибировать биологическую функцию (например, активность, экспрессию, связывание, белок-белковое взаимодействие) целевого белка (например, ALK5). Соответственно, термины “антагонист” и “ингибитор” определяются в контексте биологической роли белка-мишени. В то время как предпочтительные антагонисты в настоящем изобретении специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые ингибируют биологическую активность целевого белка путем взаимодействия с другими участниками пути сигнальной трансдукции, членом которого является целевой белок, также специально включены в данное определение.

[063] Термин «селективное ингибирование» или «селективно ингибировать» относится к способности биологически активного вещества предпочтительным образом снижать целевую сигнальную активность по сравнению с нецелевой сигнальной активностью путем непосредственного или опосредованного взаимодействия с мишенью.

[064] Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному, такому как млекопитающее, например, человек. Описанные в настоящей заявке способы могут быть полезны как в терапии человека, так и в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. «Млекопитающие» включают людей и как домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и не домашних животных, таких как дикие животные и т.п.

[065] «Пролекарство» означает соединение, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящей заявке (например, соединение формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C)). Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. В некоторых аспектах пролекарство неактивно при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, посредством гидролиза. Пролекарственное соединение часто обладает преимуществами растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” (1987) A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Термин «пролекарство» также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему.

Пролекарства активного соединения, описанного в настоящей заявке, обычно получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркапто группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются этим, ацетатные, формиатные и бензоатные производные гидроксильной функциональной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные аминной функциональной группы в активном соединении и т.п.

[066] Термин «*in vivo*» относится к событию, происходящему в организме субъекта.

[067] Термин «*in vitro*» относится к событию, происходящему вне организма субъекта. Например, анализ *in vitro* включает любой анализ, осуществляемый не в организме субъекта. Анализы *in vitro* охватывают клеточные анализы, в которых используются живые или мертвые клетки. Анализы *in vitro* также охватывают бесклеточный анализ, в котором не используются интактные клетки.

[068] Настоящее изобретение также охватывает продукты метаболизма раскрытых соединений *in vivo*. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. вводимого соединения, главным образом вследствие ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, полученные способом, включающим введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему на период времени, достаточный для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют путем введения меченного радиоактивным изотопом соединения по настоящему изобретению в определяемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку с предоставлением достаточного времени для осуществления метаболизма и выделением продуктов его конверсии из мочи, крови или других биологических образцов.

[069] Функциональные тесты легких включают тесты, используемые для проверки, насколько хорошо работают легкие. Спирометрия, например, измеряет количество воздуха, которое могут удерживать легкие, а также то, с какой силой субъект может выпускать воздух из легких. Объем форсированного выдоха (ОФВ) является мерой количества воздуха, которое субъект может выдохнуть во время принудительного дыхания. ОФВ₁, например, представляет собой количество воздуха, которое субъект может выдохнуть из легких за одну секунду. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) означает общее количество воздуха, выдыхаемого во время теста на ОФВ. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, также известное как индекс воздушного потока или индекс Тиффно-Пинелли, является показателем, используемым для оценки состояния функции

легких пациента. Отношение <80% указывает на наличие обструктивного дефекта в легких, такого как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Отношение >80% указывает на наличие рестриктивного дефекта в легких, такого как легочный фиброз. Отношение >80% при рестриктивных заболеваниях легких является результатом снижения как ОФВ1, так и ФЖЕЛ, но снижение ФЖЕЛ больше, чем снижение ОФВ1, что приводит к значению выше 80%.

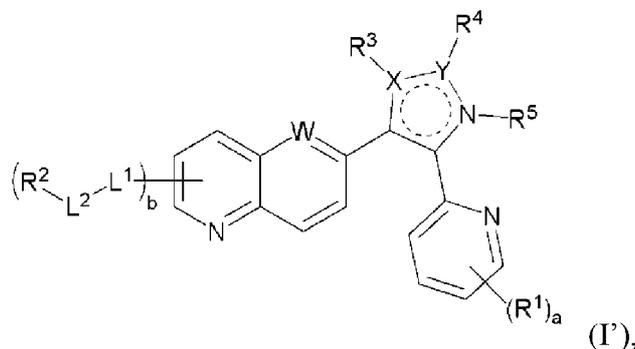
[070] Термин “трансформирующий фактор роста-β” также может быть указан как TGF-β, трансформирующий фактор роста бета-1 или TGF-бета-1. Он также расщепляется на латентность-ассоциированный пептид (LAP).

[071] Термин “рецептор II TGF-β” также может быть указан как TβRII, рецептор TGF-β типа II, TGF-βRII, рецептор TGF-бета 2-типа, TGFR-2, рецептор TGF-бета II типа, рецептор трансформирующего фактора роста-бета типа II, рецептор TGF-бета типа II или TбетаR-II.

[072] Термин “рецептор I TGF-β” также может быть указан как TβRI, рецептор TGF-β I-типа, TGF-βRI, рецептор TGF-бета I-типа, TGFR-1, активин A рецептор типа II-подобная протеинкиназа 53kD, активин-рецептор-подобная киназа 5, ALK-5, ALK5, серин/треонин-протеинкиназный рецептор R4, SKR4, рецептор TGF-бета типа I, рецептор трансформирующего фактора роста-бета типа I, рецептор TGF-бета типа I, рецептор трансформирующего фактора роста бета I, рецептор TGF-бета 1 или TбетаR-I.

[073] Настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые способны селективно связываться и/или модулировать ALK5. В некоторых вариантах осуществления соединения модулируют ALK5 путем связывания или взаимодействия с одной или несколькими аминокислотами и/или одним или несколькими металлическими ионами. Связывание этих соединений может нарушить нисходящую передачу сигнала ALK5.

[074] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

W выбран из CH и N;

X и Y каждый независимо выбран из C и N;

a представляет собой целое число от 0 до 3;

b представляет собой целое число от 0 до 3;

R^1 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

L^1 в каждом случае независимо выбран из его отсутствия, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ;

L^2 в каждом случае независимо выбран из его отсутствия, -O-, -S-, -N(R^{11})-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -C(O)N(R^{11})C(O)-, -C(O)N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)-, -N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)O-, -OC(O)N(R^{11})-, -C(N R^{11})-, -N(R^{11})C(N R^{11})-, -C(N R^{11})N(R^{11})-, -N(R^{11})C(N R^{11})N(R^{11})-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R^{11})S(O)₂-, -S(O)₂N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O)-, -S(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O)₂N(R^{11})- и -N(R^{11})S(O)N(R^{11})-;

R^2 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из R^{11} ; или R^3 и R^4 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-8} карбоцикла или 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ; или R^4 и R^5 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ;

R^{10} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12});

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12}), C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{10} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R^{12})₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R^{12})₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R^{12})₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R^{12})₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R^{12})₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R^{12})₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R^{12}), R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{11} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

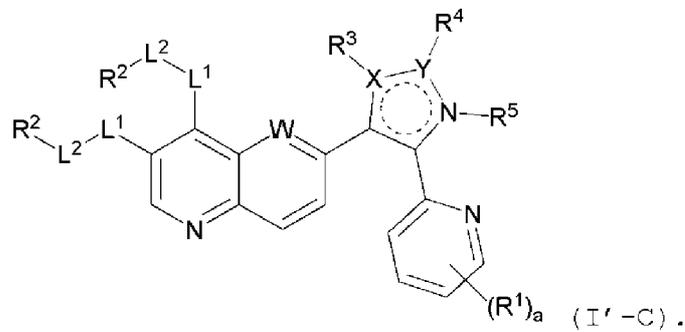
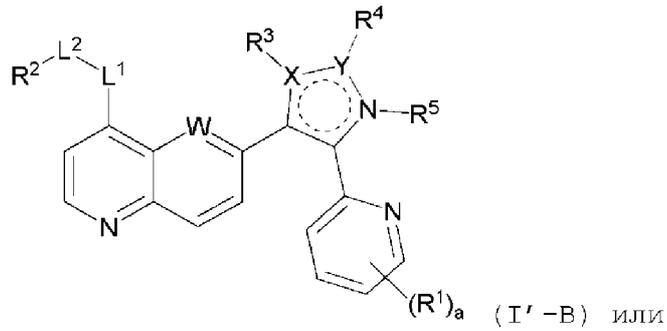
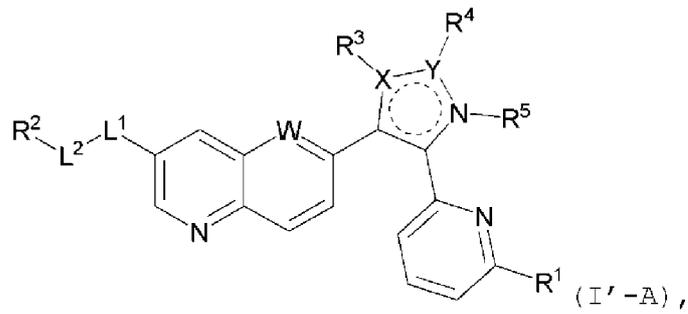
C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{11} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

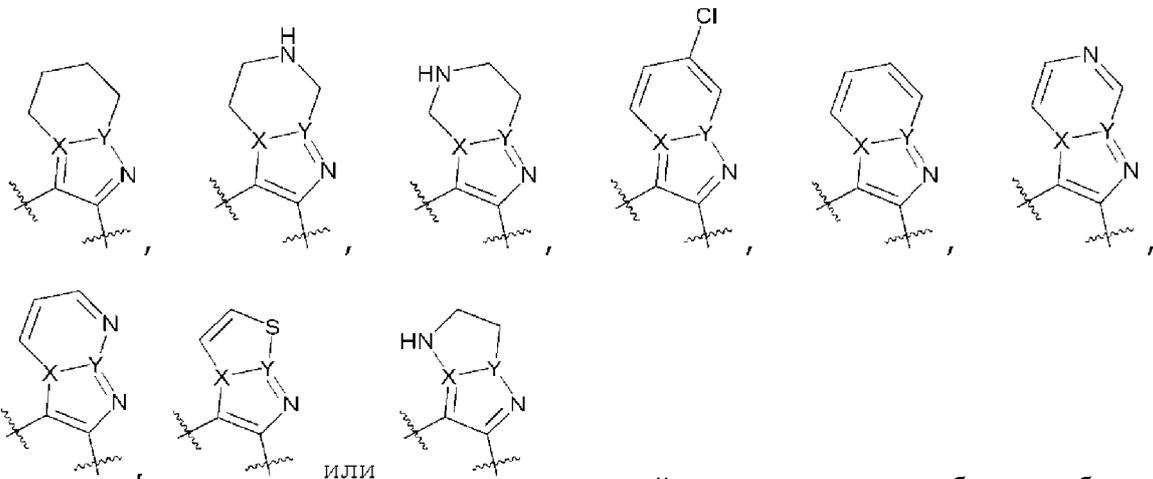
R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{12} .

[075] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (Г) b представляет собой целое число от 1 до 3, например, b имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления b имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления b имеет значение 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Г) представляет собой соединение формулы (Г'-А), (Г'-В) или (Г'-С):

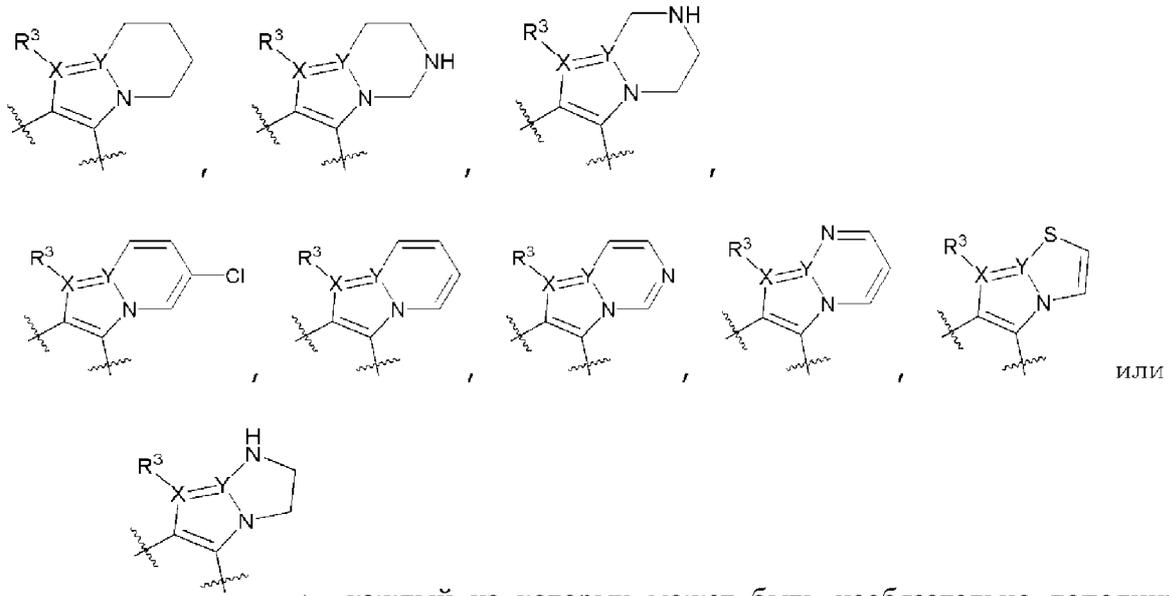


[076] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R^3 и R^4 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-8} карбоцикла или 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} . Например, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе с образованием



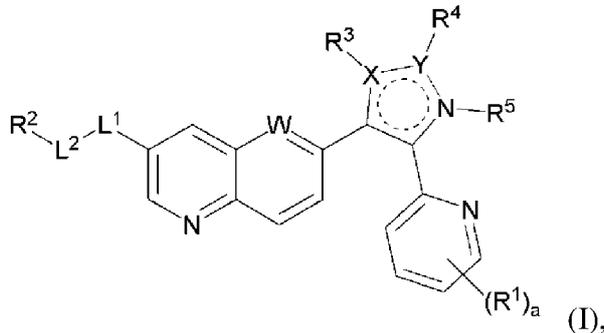
, каждый из которых может быть необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с

образованием 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} . Например, R^4 и R^5 могут быть взяты вместе с образованием



, каждый из которых может быть необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{10} .

[077] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

W выбран из CH и N;

X и Y каждый независимо выбран из C и N;

a представляет собой целое число от 0 до 3;

R^1 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

L^1 выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ;

L^2 выбран из его отсутствия, -O-, -S-, -N(R^{11})-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -C(O)N(R^{11})C(O)-, -C(O)N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)-, -N(R^{11})C(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(O)O-, -OC(O)N(R^{11})-, -C(NR 11)-, -N(R^{11})C(NR 11)-, -C(NR 11)N(R^{11})-, -N(R^{11})C(NR 11)N(R^{11})-, -S(O) $_2$ -, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ O-, -N(R^{11})S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O)-, -S(O)N(R^{11})-, -N(R^{11})S(O) $_2$ N(R^{11})- и -N(R^{11})S(O)N(R^{11})-;

R^2 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из R^{11} ;

R^{10} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{10} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{11} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{11} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-$

$C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{12} .

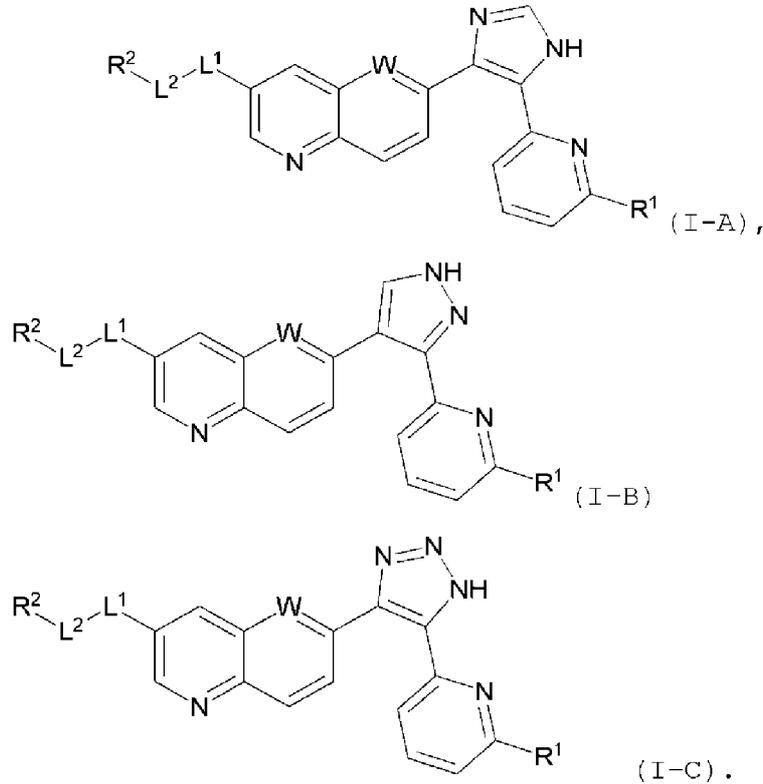
[078] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-B) или (I'-C) а представляет собой целое число от 1 до 3. Например, а может иметь значение 1 или 2.

[079] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) по меньшей мере один из X и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C и Y представляет собой N, при этом необязательно R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой водород и R^5 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой C, при этом необязательно R^3 отсутствует и R^4 и R^5 каждый представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой N, при этом необязательно каждый из R^3 и R^4 отсутствует и R^5 представляет собой водород.

[080] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода, $-CH_3$, $-CH_2$ -фенила, $-CH_2$ -пиридила, $-OCH_3$, $-NH_2$, тетрагидропиранила, $-CH_2NH$ -(2-фторфенил), $-NHCH_2CH_2$ -морфолинила и $-CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из $-O(C_{1-6}$ алкил) и R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода, $-CH_3$, $-CH_2$ -фенила, $-CH_2$ -пиридила, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, тетрагидропиранила, $-CH_2NH$ -(2-фторфенил), $-NHCH_2CH_2$ -морфолинила и $-CH_2C(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или

выбран из водорода, -ОН, -ОСН₃ и -ОСН₂СН₃.

[081] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I') или (I'-A) представляет собой соединение формулы (I-A), (I-B) или (I-C):



В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I-A), (I-B) или (I-C) R¹ представляет собой -СН₃.

[082] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой СН.

[083] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R¹ независимо выбран в каждом случае из галогена, -О(С₁₋₄ алкил), -S(С₁₋₄ алкил), -N(С₁₋₄ алкил), -C(O)(С₁₋₄ алкил), -C(O)O(С₁₋₄ алкил), -ОС(O)(С₁₋₄ алкил), С₁₋₄ алкила, С₂₋₄ алкенила, С₂₋₄ алкинила, С₁₋₄ галогеналкила, С₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран в каждом случае из галогена, С₁₋₄ алкила и С₁₋₄ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран в каждом случае из фтора, С₁₋₄ алкила и С₁₋₄ фторалкила. В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран в каждом случае из -F, -СН₃, -СН₂СН₃, -СН(СН₃)₂, -СН₂F, -СНF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 1 или 2, например, a имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 1 и R¹ выбран из галогена, С₁₋₄ алкила и С₁₋₄ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 1 и R¹ выбран из -F, -СН₃, -СН₂СН₃, -СН(СН₃)₂, -СН₂F, -СНF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 1 и R¹ представляет собой СН₃, например, R¹ представляет собой 6-метил. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 2 и

R^1 независимо выбран в каждом случае из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 2 и R^1 независимо выбран в каждом случае из $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления a имеет значение 2 и R^1 представляет собой 5-фтор-6-метил.

[084] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) L^1 выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} . В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, 3-10-членного гетероциклоалкилена, 5-10-членного гетероарилена и C_{6-10} арилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} . В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкилена, 5-10-членного гетероарилена и C_{6-10} арилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{10} . В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из его отсутствия, пиразолилена, триазолилена, имидазолилена, оксазолилена, имидазол[1,2-а]пиразинилена, фенилена, пиридилена, пиперазинилена, азетидинилена, пирролидинилена, 2,5-дигидропирролилена, пиперидилена, пиперазинилена, диазепанилена, азабицикло[3.2.1]октанилена, диазаспиро[4.4]нонанилена, азаспиро[3.3]гептанилена, циклогексилена, циклогексенилена, метилена, этилена и пропилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из его отсутствия, пиразолилена, пиперидилена, пиперазинилена, циклогексенилена, метилена и этилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из его отсутствия, пиразолилена, циклогексенилена и метилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой пиразолиленил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой циклогексенилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 является незамещенным.

[085] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) L^2 выбран из его отсутствия, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{11})-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-C(O)N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-C(NR^{11})-$, $-N(R^{11})C(NR^{11})-$, $-C(NR^{11})N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(NR^{11})N(R^{11})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{11})S(O)_2-$ и $-S(O)_2N(R^{11})-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует или выбран из $-O-$, $-N(R^{11})-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$ и $-N(R^{11})C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из его отсутствия, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$ и $-NHC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)NH-$. В некоторых вариантах

осуществления L^2 представляет собой $-NHC(O)-$.

[086] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R^2 выбран из:

галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-OCH_3$.

[087] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-OCH_3$.

[088] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкена, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} циклоалкеном, 3-6-членным гетероциклоалкилом или 5-6-членным гетероариллом, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$.

[089] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

[090] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 отсутствует;

L^2 выбран из $-O-$, $-NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$ и $-NHC(O)-$; и

R^2 выбран из:

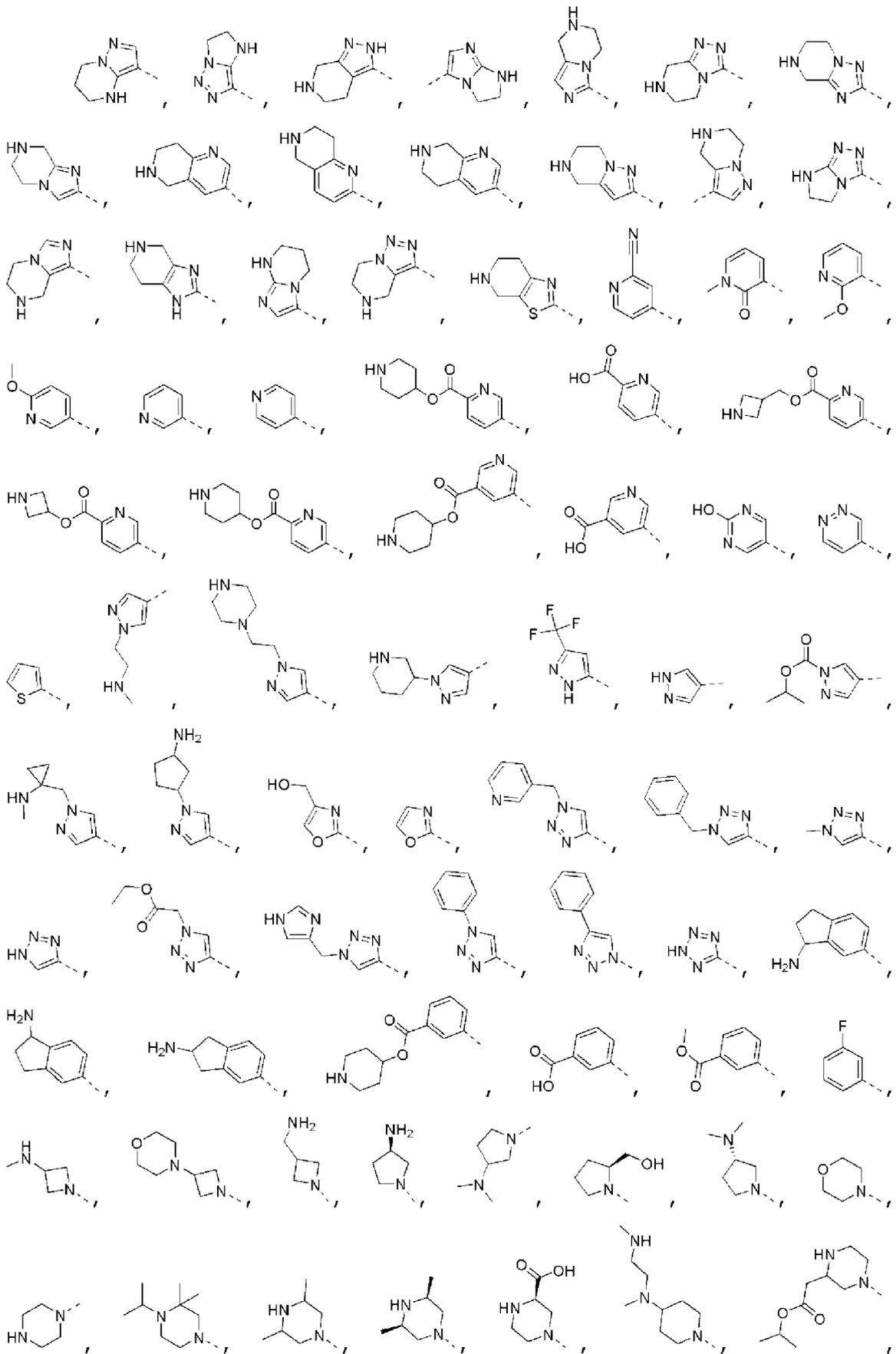
$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

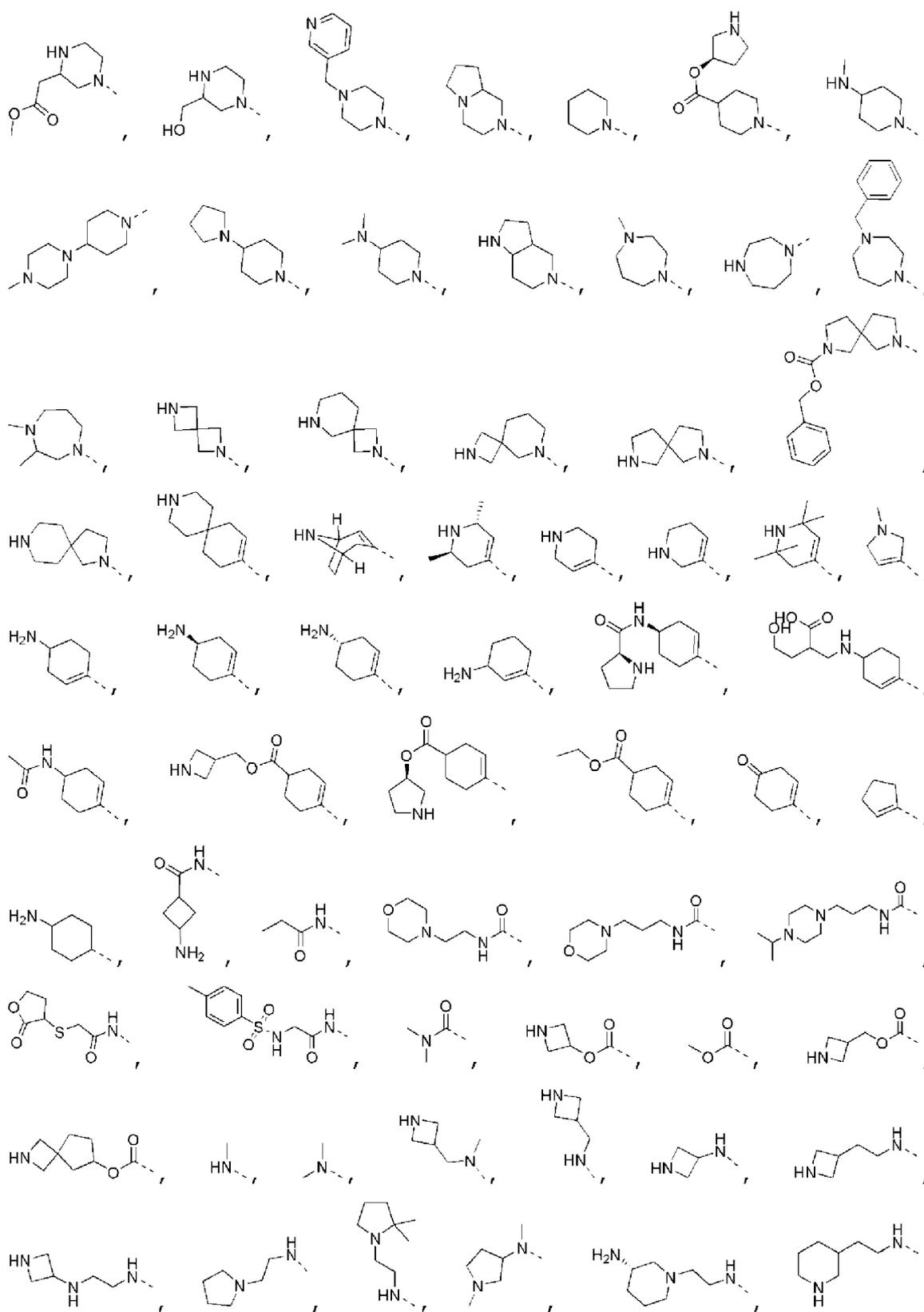
C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

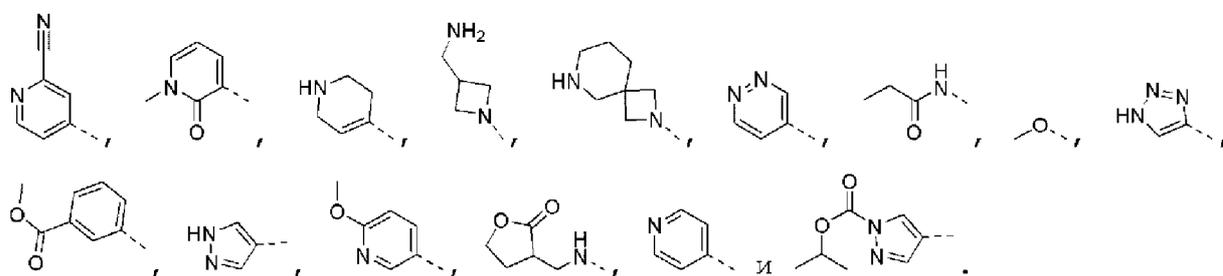
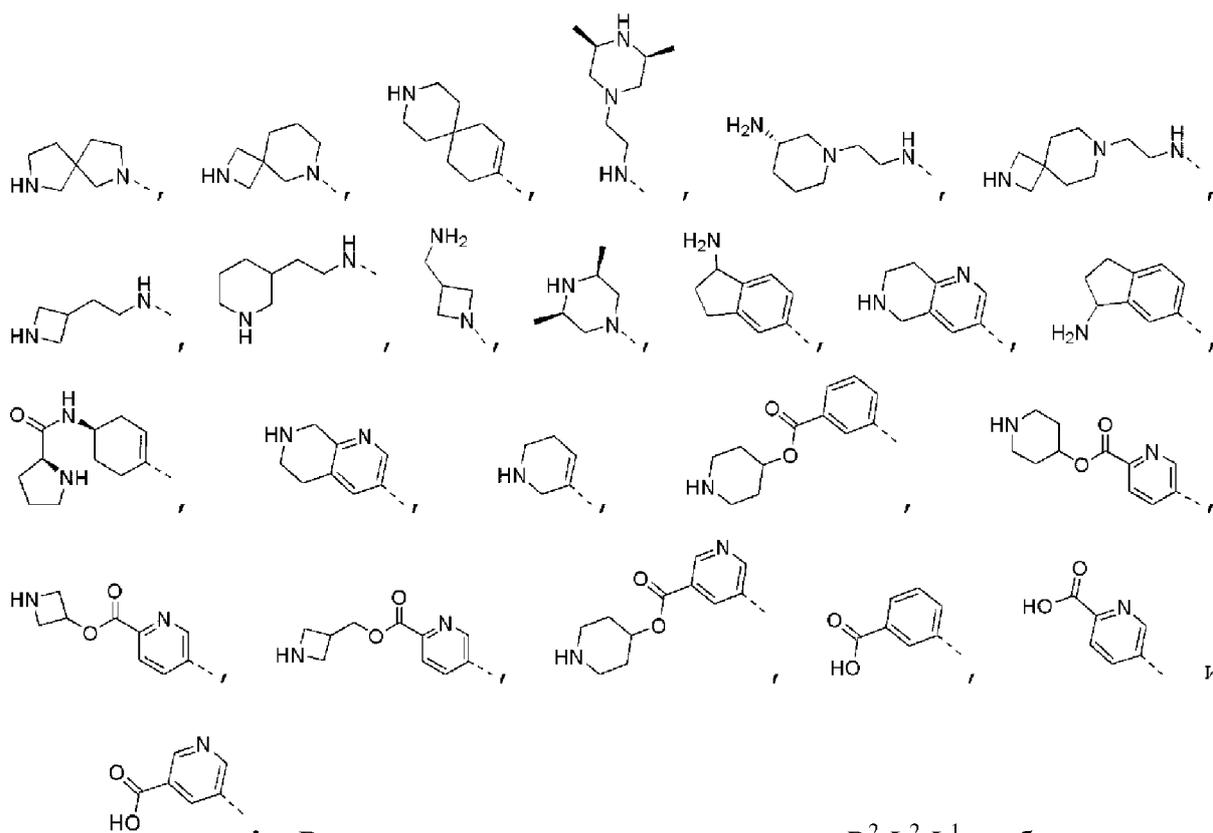
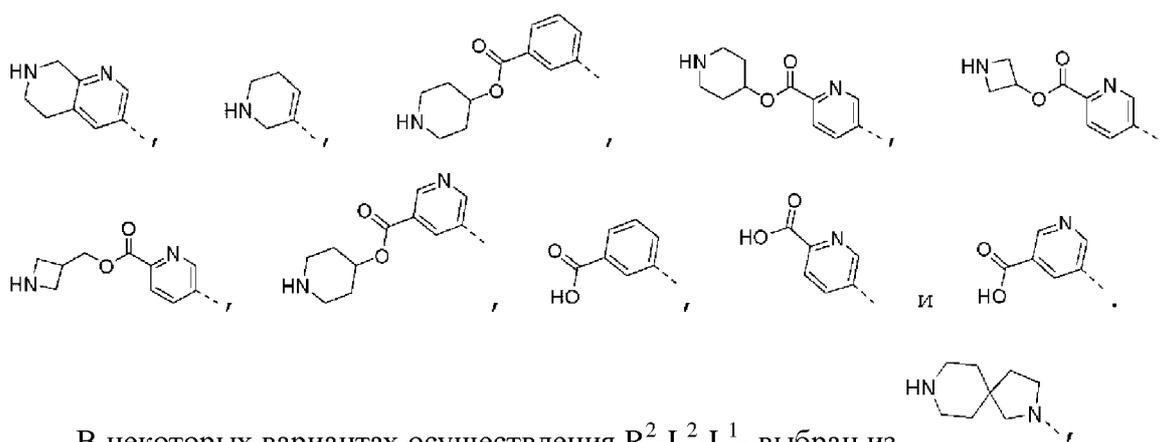
C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

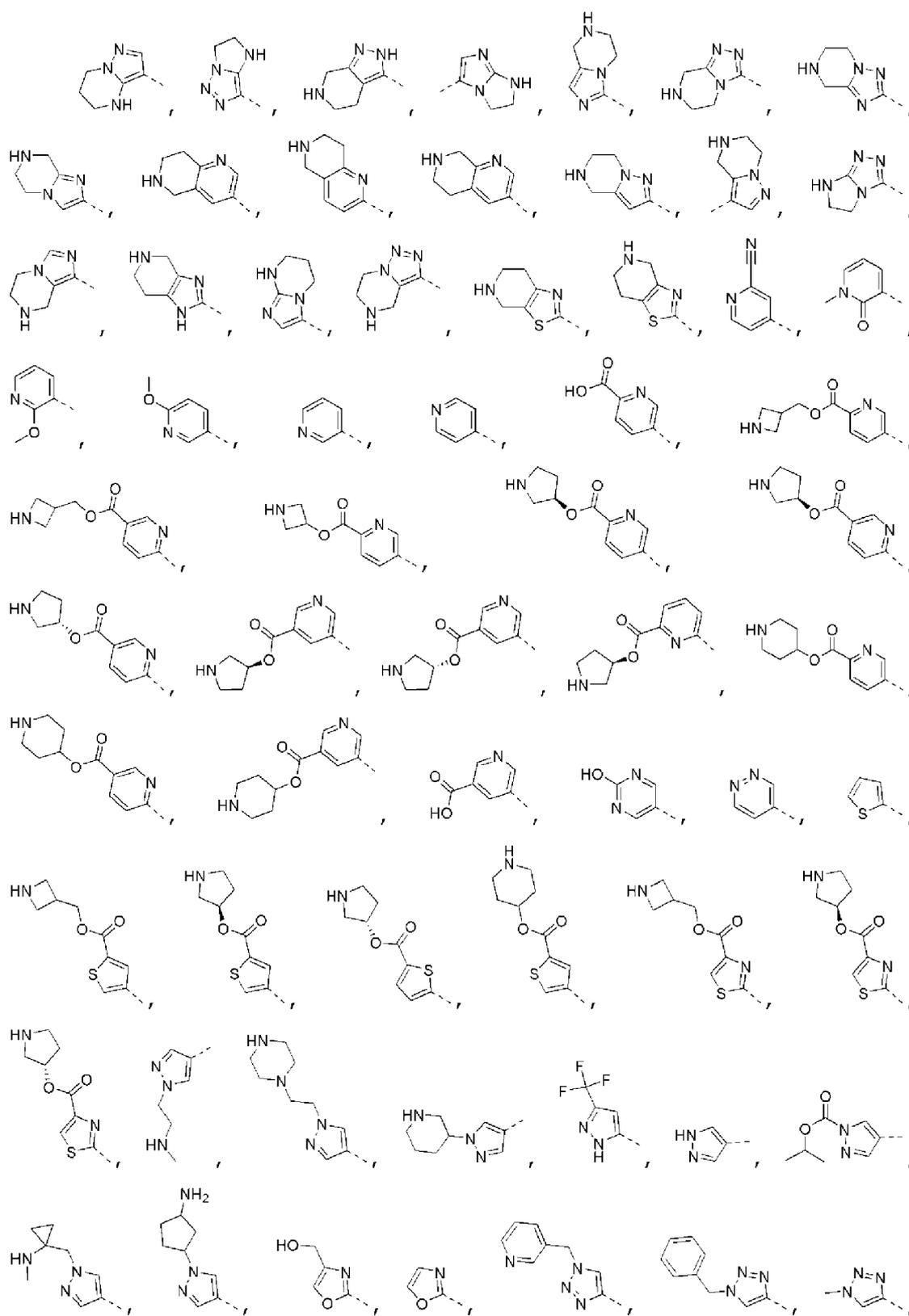
[091] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) $R^2-L^2-L^1$ - выбран из:

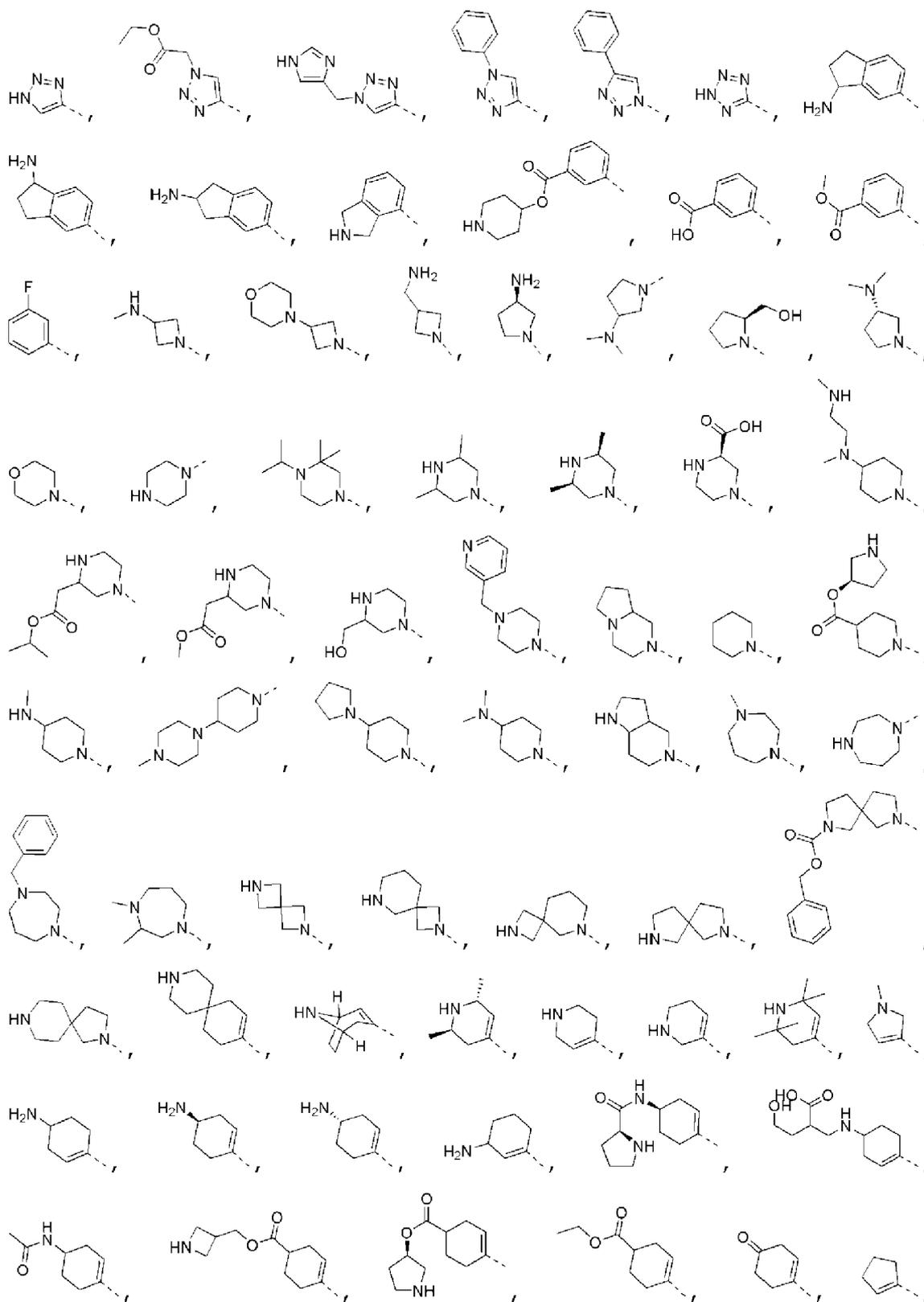


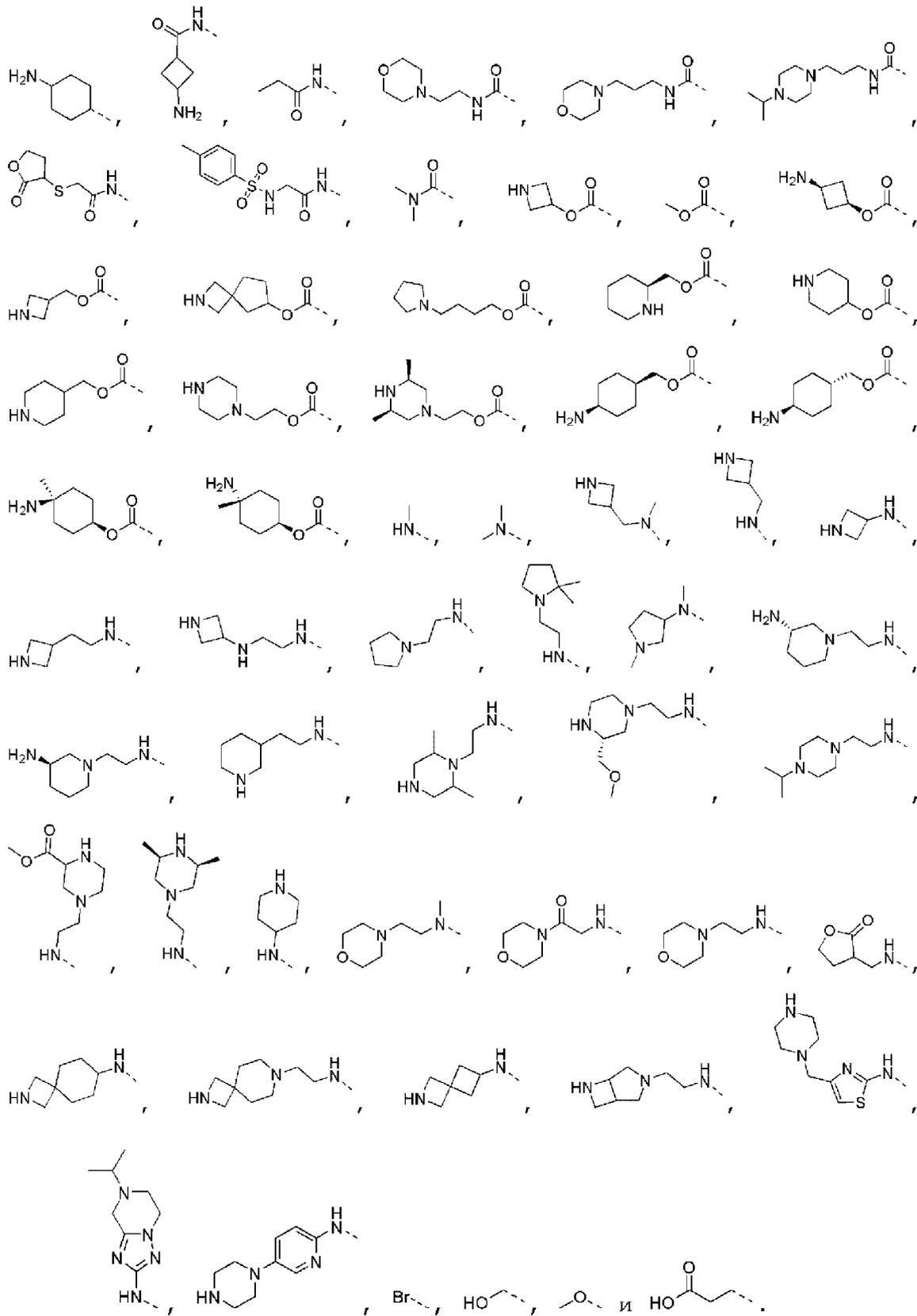




[092] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) $R^2-L^2-L^1$ - выбран из:



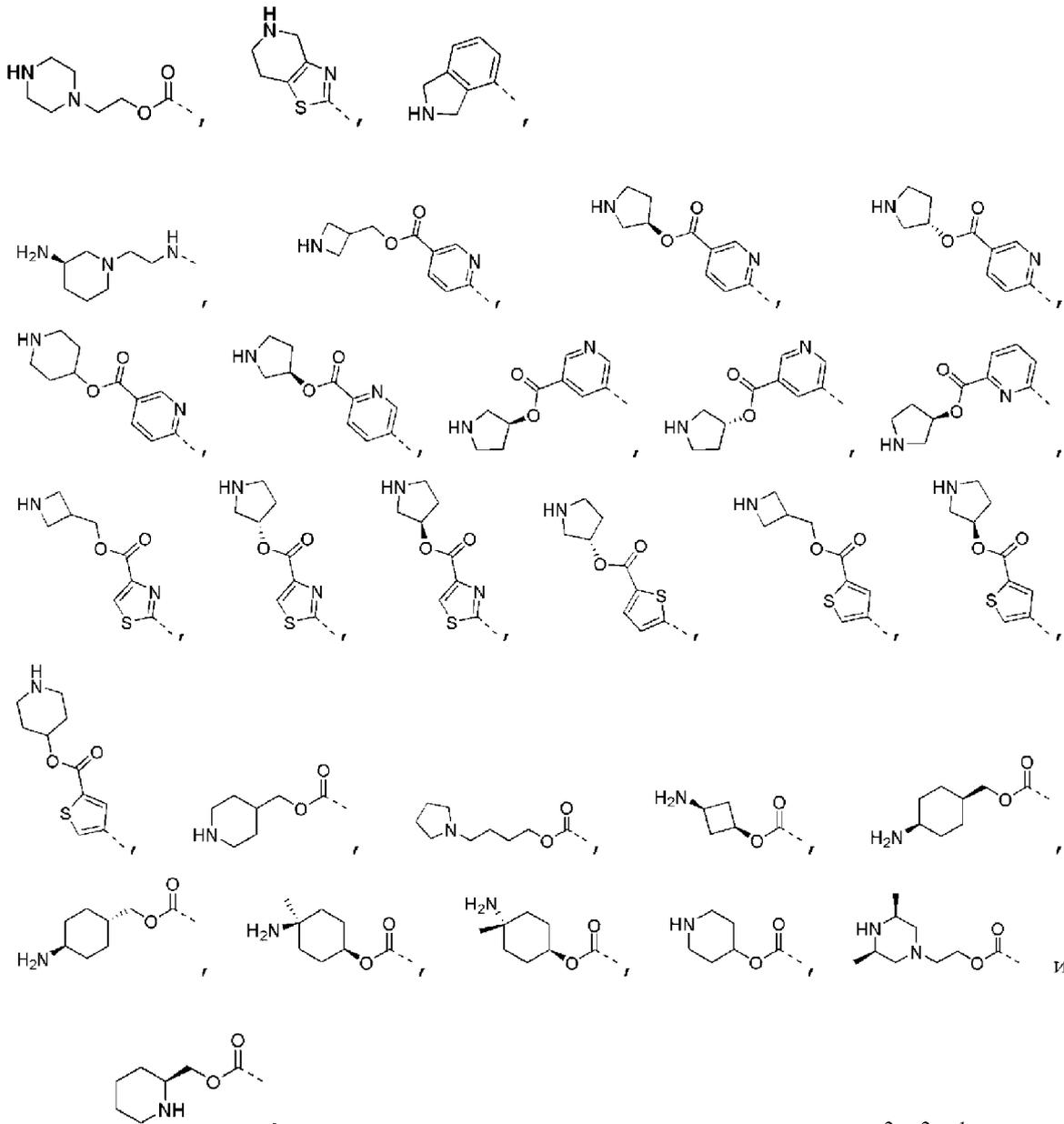




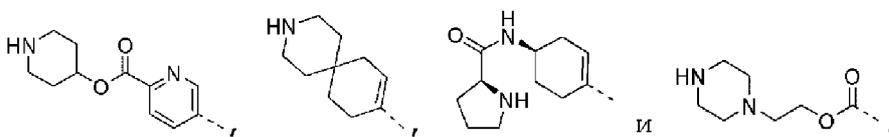
вариантах

осуществления

 $R^2-L^2-L^1$ В некоторых
выбран из



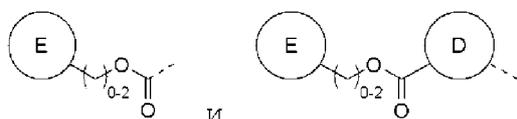
В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1$ - выбран из



[093] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) включает концевой сложный эфир формулы $-C(O)OR^{15}$ или $-OC(O)R^{15}$, где R^{15} включает 1-12 атомов углерода и по меньшей мере один основной амин. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса R^{15} составляет от 30 до 200 г/моль. Концевой сложный эфир может метаболизироваться посредством одной или нескольких гидролаз (например, эстеразы), присутствующих в плазме человека и/или печени человека, до карбоновой кислоты и спирта. Биологическая активность соединения может быть выше, чем у карбоновой кислоты и спирта. Например, соединение может демонстрировать BEAS2B pIC_{50} по меньшей мере на 1 единицу больше, чем для

карбоновой кислоты и спирта (оценено в соответствии с анализом, представленным в **Примере 71**). В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой $-(C_{0-4}$ алкил)(4-10-членный гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил включает 1, 2 или 3 атомов азота, и где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила.

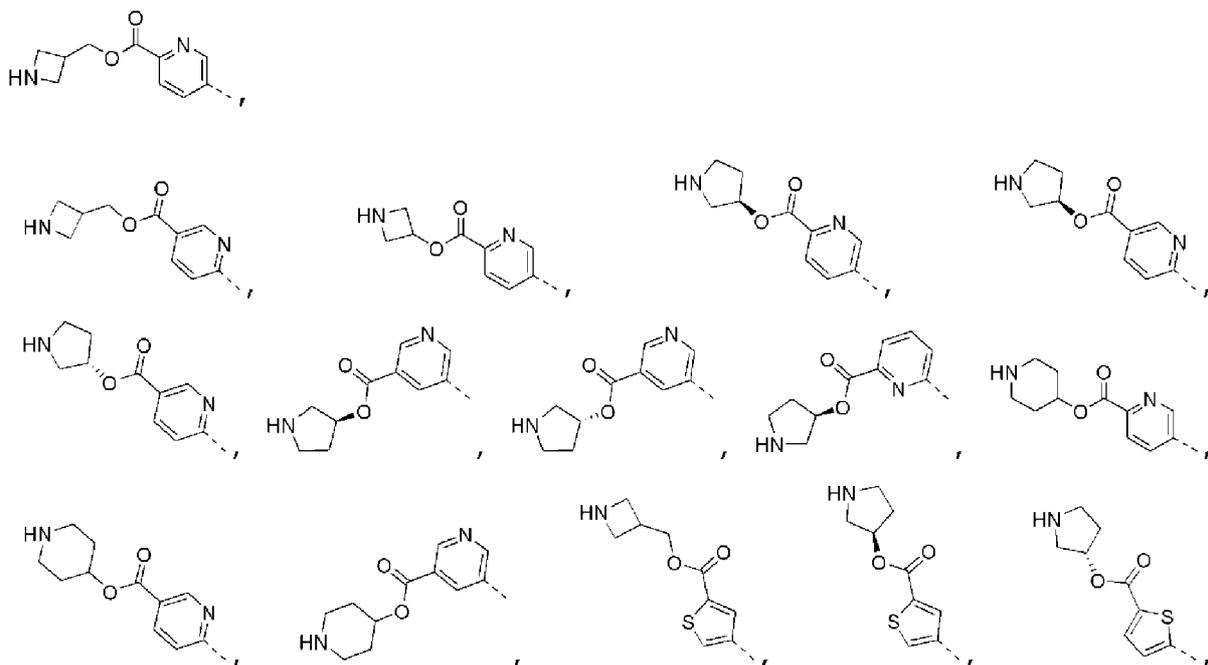
[094] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) L^2 представляет собой $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$, или R^2 включает $-C(O)OR^{12}$ или $-OC(O)R^{12}$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)O-$ и R^2 включает по меньшей мере один основной амин. В некоторых вариантах осуществления R^2 включает $-C(O)OR^{12}$, где R^{12} включает по меньшей мере один основной амин. В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1-$

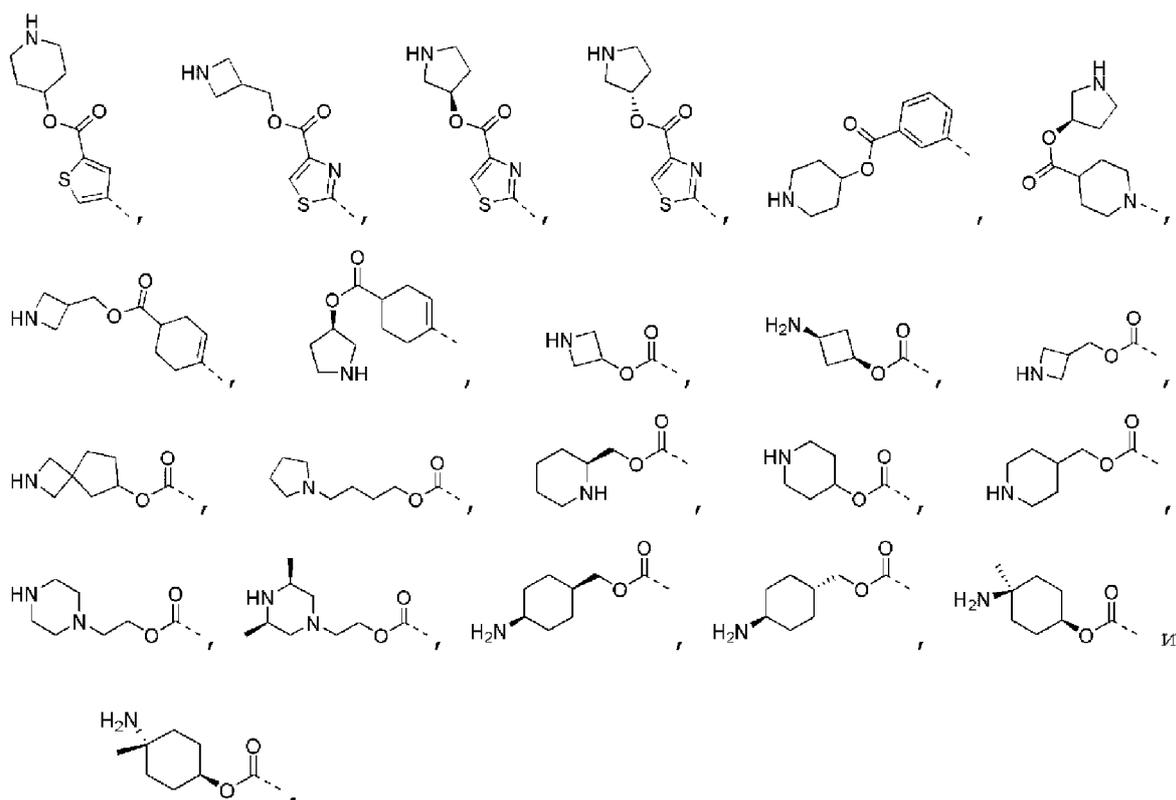


выбран из

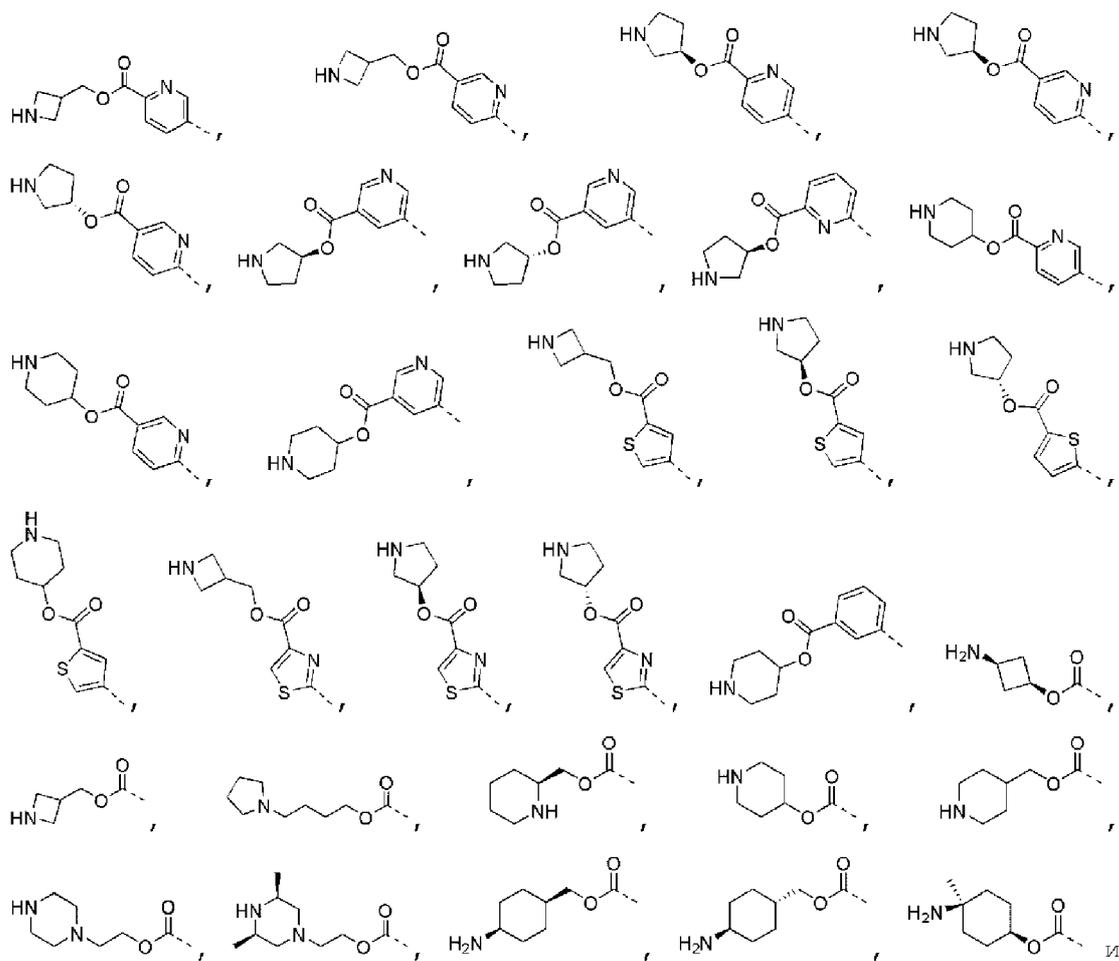
, где D и E каждый независимо выбран

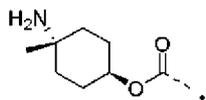
из 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $=O$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, C_{3-8} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления D и E каждый независимо выбран из 4-6-членного гетероцикла, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл включает по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления D и E каждый является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1-$ выбран из



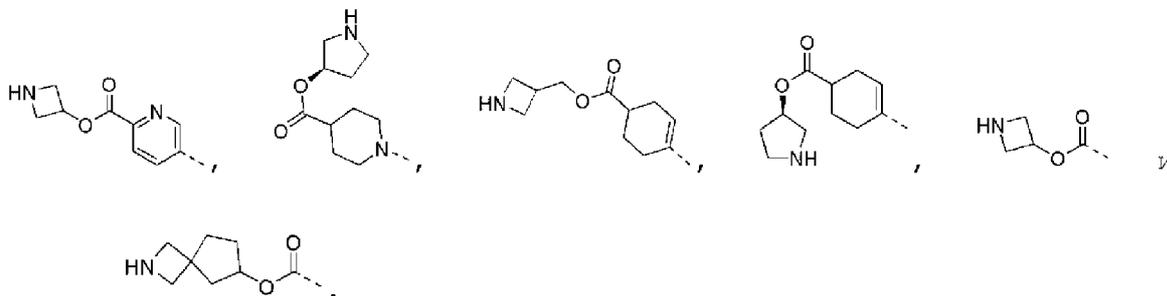


В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1$ - выбран из

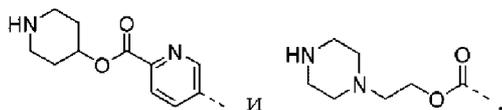




В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1$ - выбран из



В некоторых вариантах осуществления $R^2-L^2-L^1$ - выбран из



[095] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия, -NH-, -C(O)O- и -OC(O)-;

R^2 выбран из:

-C(O)OR¹² и -OC(O)R¹²;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹² и C_{1-6} алкила; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен -NH₂, -CH₃, C_{3-12} карбоцикл-NH₂, или 3-6-членным гетероциклом.

[096] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 отсутствует;

L^2 выбран из -C(O)O- и -OC(O)-; и

R^2 выбран из:

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из -NH₂, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,
 где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$ и C_{1-6} алкила.

[097] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

L^2 выбран из $-C(O)O-$ и $-OC(O)-$; и

R^2 выбран из:

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$ и C_{1-6} алкила.

[098] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

L^1 отсутствует;

L^2 представляет собой $-NH-$; и

R^2 выбран из:

C_{1-10} алкила, замещенного C_{3-12} карбоциклом или 3-12-членным гетероциклом; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 замещен группой $-C(O)OR^{12}$ или $-OC(O)R^{12}$;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен $-NH_2$, $-CH_3$, C_{3-12} карбоцикл- NH_2 , или 3-6-членным гетероциклом.

[099] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

X и Y каждый независимо выбран из C и N, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой N;

a имеет значение 1;

R^1 представляет собой CH_3 ;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия и $-NH-$;

R^2 выбран из:

$-NH_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} и C_{1-6} алкила;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода, $-CH_3$, $-CH_2$ -фенила, $-CH_2$ -пиридила, $-OCH_3$, $-NH_2$, тетрагидропиридила, $-CH_2NH$ -(2-фторфенил), $-NHCH_2CH_2$ -морфолинила и $-CH_2C(O)OH$; или R^3 и R^4 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-8} карбоцикла или 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ; или R^4 и R^5 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N .

[100] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

W выбран из CH и N ;

X и Y каждый независимо выбран из C и N ;

a представляет собой целое число от 0 до 3;

b представляет собой целое число от 0 до 3;

R^1 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ;

L^1 в каждом случае независимо выбран из его отсутствия; C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ;

L^2 в каждом случае независимо выбран из его отсутствия, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{11})-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-C(O)N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{11})C(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-C(NR^{11})-$, $-N(R^{11})C(NR^{11})-$, $-C(NR^{11})N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(NR^{11})N(R^{11})-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-N(R^{11})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{11})-$, $-N(R^{11})S(O)-$, $-S(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})S(O)_2N(R^{11})-$ и $-N(R^{11})S(O)N(R^{11})-$;

R^2 независимо выбран в каждом случае из R^{10} ; и

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из $-O(C_{1-6}$ алкил) и R^{11} ; или R^3 и R^4 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-8} карбоцикла или 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} ; или R^4 и R^5 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{10} .

[101] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I-A):

R^1 представляет собой CH_3 ;

W представляет собой CH ;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия, $-C(O)O-$ и $-NHC(O)-$; и

R^2 выбран из:

$-NH_2$; и

C_{0-6} алкил-(3-12-членного гетероцикл).

[102] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

R^1 представляет собой CH_3 ;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N .

[103] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

R^1 представляет собой CH_3 ;

L^1 выбран из его отсутствия;

L^2 выбран из $-O-$, $-NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$ и $-NHC(O)-$; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N .

[104] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

R^1 представляет собой CH_3 ;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия и -NH-;

R^2 выбран из:

-NH₂;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R^2 независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -N(R^{12})₂, =O, R^{12} и C_{1-6} алкила; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, -NH₂, -NHCH₃ и -NHCH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N.

[105] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

W представляет собой CH;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия и -NH-;

R^2 выбран из:

-NH₂;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R^2 независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -N(R^{12})₂, =O, R^{12} и C_{1-6} алкила;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода, -CH₃, -CH₂-фенила, -CH₂-пиридила, -OCH₃, -NH₂, тетрагидропиридила, -CH₂NH-(2-фторфенил), -NHCH₂CH₂-морфолинила и -CH₂C(O)OH; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, -NH₂, -NHCH₃ и -NHCH₂CH₃.

[106] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C):

W представляет собой N;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 выбран из его отсутствия и -NH-;

R^2 выбран из:

-NH₂;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,

выбранными из C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

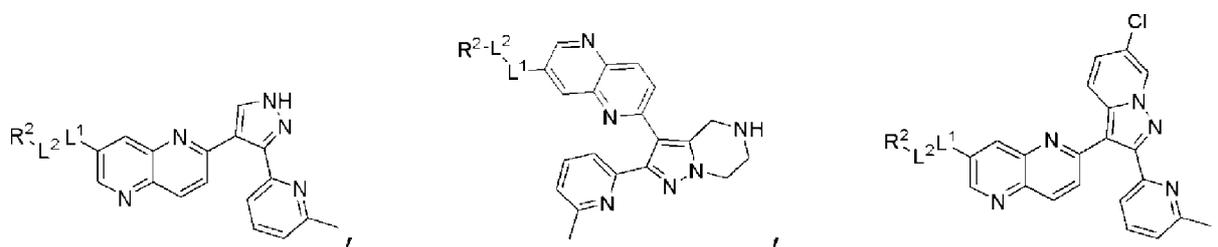
C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

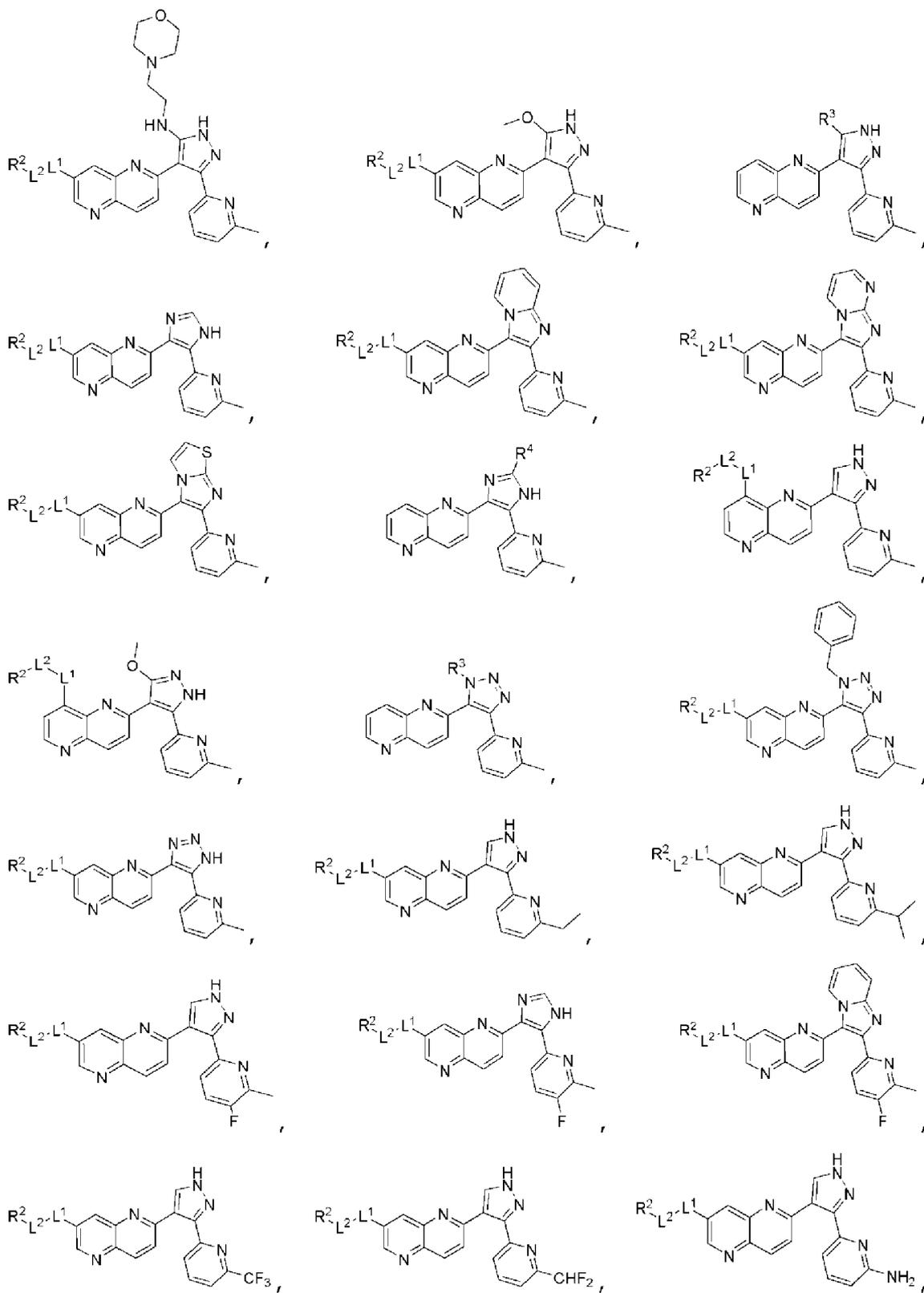
где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} и C_{1-6} алкила;

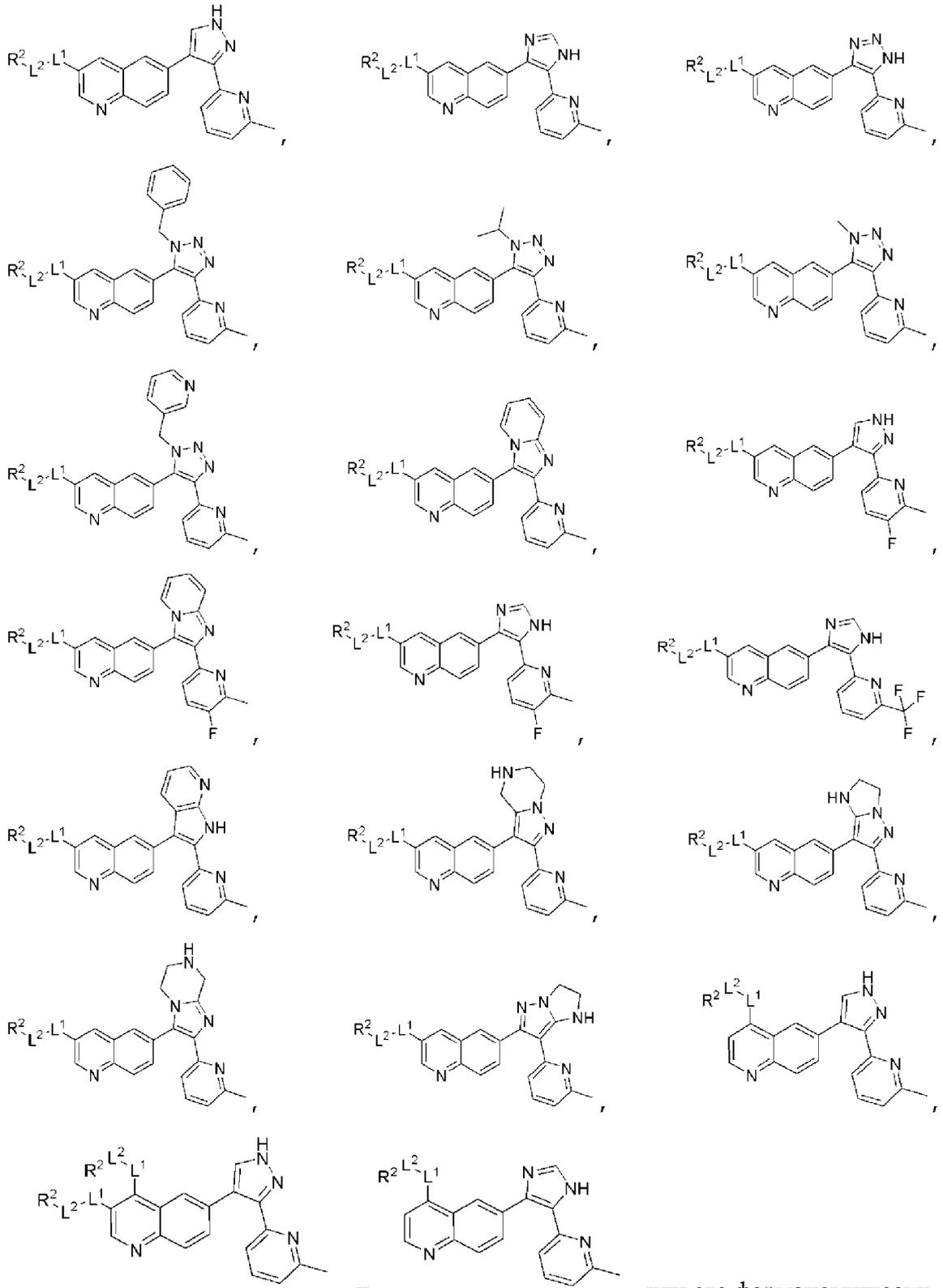
R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо отсутствует или выбран из водорода, $-CH_3$, $-CH_2$ -фенила, $-CH_2$ -пиридила, $-OCH_3$, $-NH_2$, тетрагидропиридила, $-CH_2NH$ -(2-фторфенил), $-NHCH_2CH_2$ -морфолина и $-CH_2C(O)OH$; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$.

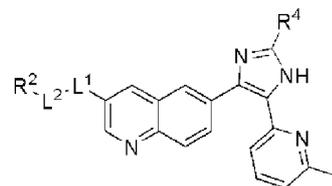
[107] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы, выбранной из:





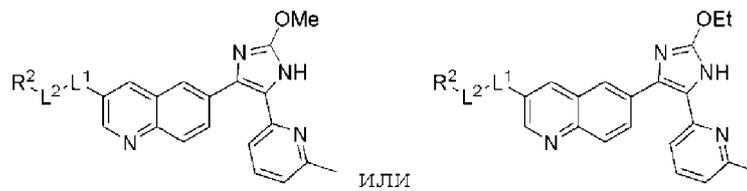


, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I')



представляет собой соединение формулы

, такое как



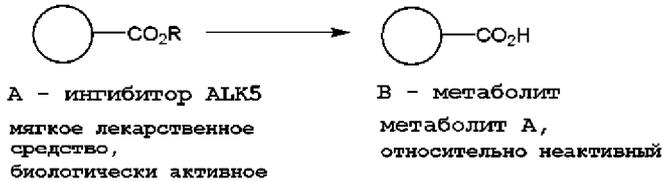
[108] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I'), (I-A), (I-B), (I-C), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) обеспечивается в виде по существу чистого стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер обеспечивается в по меньшей мере 80% энантиомерном избытке, например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% энантиомерном избытке.

[109] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает мягкий ингибитор ALK5. В контексте настоящей заявки термин “мягкое лекарственное средство” или “мягкий ингибитор ALK5” относится к биологически активному соединению, которое преобразуется при попадании в системный кровоток в ожидаемый метаболит, который демонстрирует пониженную биологическую активность по сравнению с исходным соединением. Мягкое лекарственное средство предпочтительно проявляет желаемый терапевтический эффект локально на целевом органе или ткани, затем быстро преобразуется в ожидаемый метаболит, рассчитанный так, что он должен быть менее активным, чем исходное мягкое лекарственное средство, при попадании в системный кровоток, уменьшая таким образом системное воздействие биологически активного соединения. Соответственно, мягкие лекарственные средства имеют более низкий потенциал для нежелательных побочных эффектов по сравнению с не мягкими лекарственными соединениями, имеющими сопоставимую биологическую активность. Предпочтительно мягкое лекарственное средство по настоящему изобретению демонстрирует хорошую стабильность на желаемом участке действия (например, легком), быстро метаболизируется при попадании в системный кровоток и демонстрирует более функциональную активность по сравнению с соответствующим метаболитом.

[110] В некоторых вариантах осуществления мягкое лекарственное средство, представленное в настоящей заявке, демонстрирует ALK5 pK_i значение больше чем или равное 9, тогда как соответствующий метаболит мягкого лекарственного средства демонстрирует ALK5 pK_i значение 9 или меньше, такое как 8 или меньше (определенное в соответствии с анализом, описанным в **Примере 70**). В некоторых вариантах осуществления разница в pK_i мягкого лекарственного средства и соответствующего метаболита мягкого лекарственного средства составляет по меньшей мере 0,5, например, по меньшей мере 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или по меньшей мере 2,0. В некоторых вариантах осуществления мягкое лекарственное средство, представленное в настоящей заявке, демонстрирует BEAS2B pIC_{50} значение больше чем или равное 7, тогда как соответствующий метаболит мягкого лекарственного средства

демонстрирует BEAS2B pIC_{50} значение 6 или меньше (определенное в соответствии с анализом, описанным в **Примере 71**). В некоторых вариантах осуществления разница в pIC_{50} мягкого лекарственного средства и соответствующего метаболита мягкого лекарственного средства составляет по меньшей мере 1,0, например, по меньшей мере 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или по меньшей мере 2,0. В некоторых вариантах осуществления мягкое лекарственное средство и соответствующий метаболит мягкого лекарственного средства демонстрируют одинаковые $ALK5$ pK_i значения, но мягкое лекарственное средство более активно в клетках (например, мягкое лекарственное средство демонстрирует BEAS2B pIC_{50} по меньшей мере на 1,0 больше, чем метаболит мягкого лекарственного средства).

[111] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает мягкий ингибитор $ALK5$, включающий сложный эфир. Предпочтительно, сложный эфир ингибирует $ALK5$ активность, тогда как соответствующая карбоновая кислота этого сложного эфира демонстрирует пониженную ингибирующую $ALK5$ активность. Например, разница в $ALK5$ pK_i сложного эфира и соответствующей кислоты может составлять по меньшей мере 1,0. В некоторых вариантах осуществления мягкое лекарственное средство в виде сложного эфира по настоящему изобретению вводят в легкое, например, путем ингаляции, и оно ингибирует активность $ALK5$ в легком. Однако при выходе из легкого сложный эфир легко может гидролизоваться до соответствующей карбоновой кислоты, снижая таким образом системное действие сложного эфира.



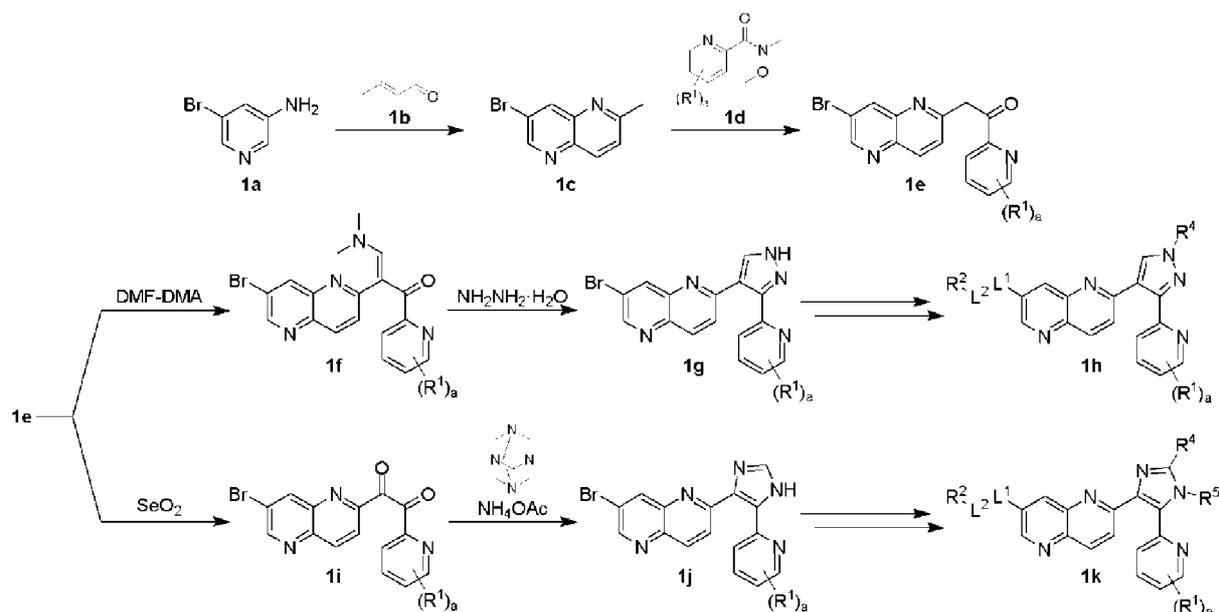
[112] Химические соединения, описанные в настоящей заявке, можно синтезировать в соответствии с одной или несколькими представленными иллюстративными схемами и/или способами, известными в данной области техники. Вещества, используемые в настоящем изобретении, либо являются коммерчески доступными, либо получены способами синтеза, хорошо известными в данной области техники. Эти схемы не ограничиваются соединениями, указанными в примерах, или какими-либо конкретными заместителями, которые используются в иллюстративных целях. Хотя различные стадии описаны и показаны на **Схемах 1-5** и в **Примерах 1-69**, стадии в некоторых случаях можно осуществить в другом порядке, чем порядок, показанный на **Схемах 1-5** и в **Примерах 1-69**. Возможны различные модификации этих схем реакций синтеза, идеи о которых могут возникнуть у специалистов в данной области на основании настоящего раскрытия. Нумерации или R группы в каждой схеме обычно имеют такое же значение, как определено в других разделах в настоящей заявке, если не указано иное.

[113] Если не указано иное, реакции, описанные в настоящей заявке,

осуществляют при атмосферном давлении, обычно при температуре в пределах от -10°C до 200°C . Также, если не определено иначе, предполагается, что время и условия реакций являются приблизительно точными, например, реакции происходят при давлении около атмосферного и температуре в пределах от около -10°C до около 110°C в течение времени от около 1 до около 24 часов; реакциям дают осуществиться в течение ночи в среднем около 16 часов.

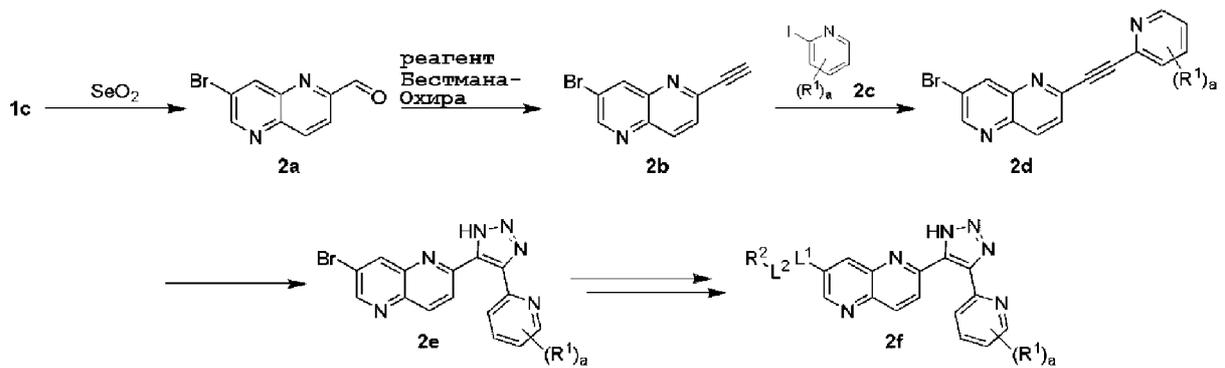
[114] Как правило, соединения по изобретению можно получить в соответствии со следующими схемами реакций:

Схема 1



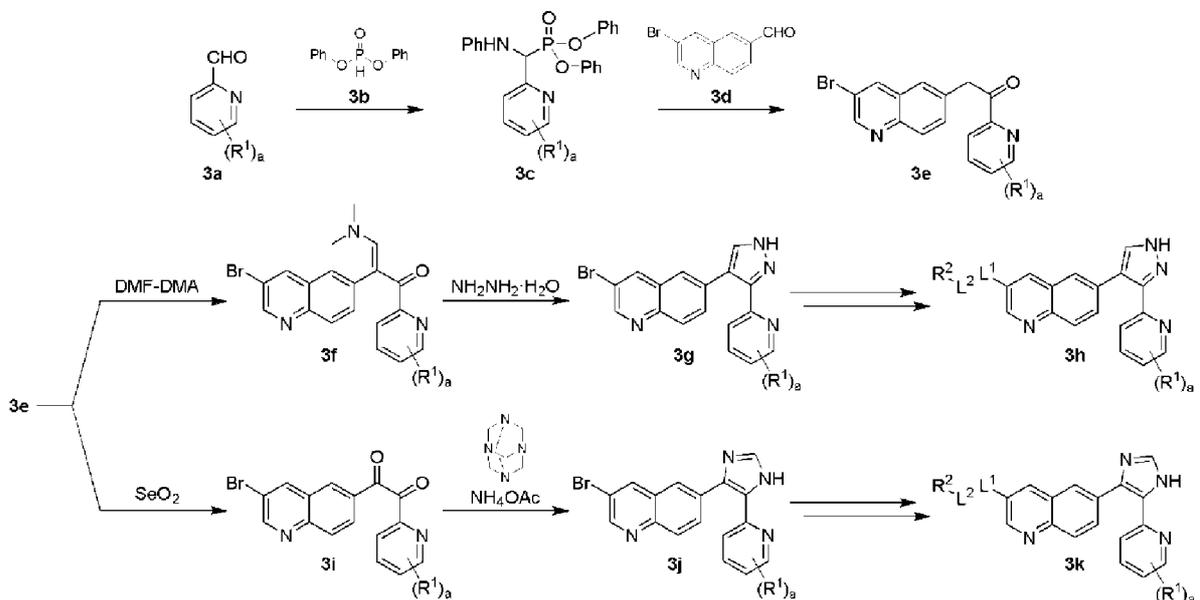
[115] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **1h** или формулы **1k** можно получить в соответствии со **Схемой 1**. Например, 3-аминопиридин **1a** можно подвергнуть взаимодействию с бутеналем **1b** в присутствии подходящей кислоты с получением нафтиридина **1c**. Затем можно осуществить реакцию сочетания незамещенного или R^1 -замещенного N-метокси-N-метилпиколинамида с получением этанона **1e**. Для преобразования **1e** в пиразол **1e** сначала можно подвергнуть взаимодействию с DMF·DMA при повышенной температуре с получением промежуточного соединения **1f**, которое можно подвергнуть взаимодействию с гидразин моногидратом с получением пиразола **1g**. Необязательно, **1g** можно подвергнуть одной или нескольким реакциям сочетания и, необязательно, одной или нескольким манипуляциям с защитными группами с получением пиразола формулы **1h**. Альтернативно, окисление **1e** может дать дион **1i**, который можно преобразовать в имидазол **1j** в присутствии уротропина и ацетата аммония. Необязательно, **1j** можно подвергнуть одной или нескольким реакциям сочетания и, необязательно, одной или нескольким манипуляциям с защитными группами с получением имидазола формулы **1k**.

Схема 2



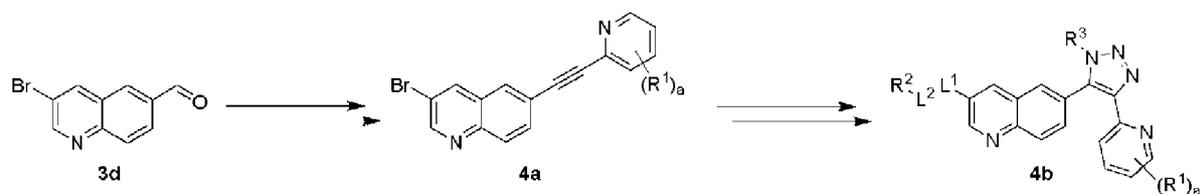
[116] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **2f** можно получить в соответствии со **Схемой 2**. Например, нафтиридин **1c** может быть окислен с получением альдегида **2a**. Альдегид можно подвергнуть реакции гомологации Сейферта-Гилберта, необязательно с использованием реагента Бестмана-Охира, с получением алкина **2b**. Перекрестное сочетание **2b** с незамещенным или R^1 -замещенным иодпиридином (**2c**) посредством реакции Соногашира обеспечивает алкин **2d**, который можно преобразовать в триазол **2e** в присутствии подходящего азида, такого как TMS-N_3 . Необязательно, **2e** можно подвергнуть одной или нескольким реакциям сочетания и, необязательно, одной или нескольким манипуляциям с защитными группами с получением триазола формулы **2f**.

Схема 3



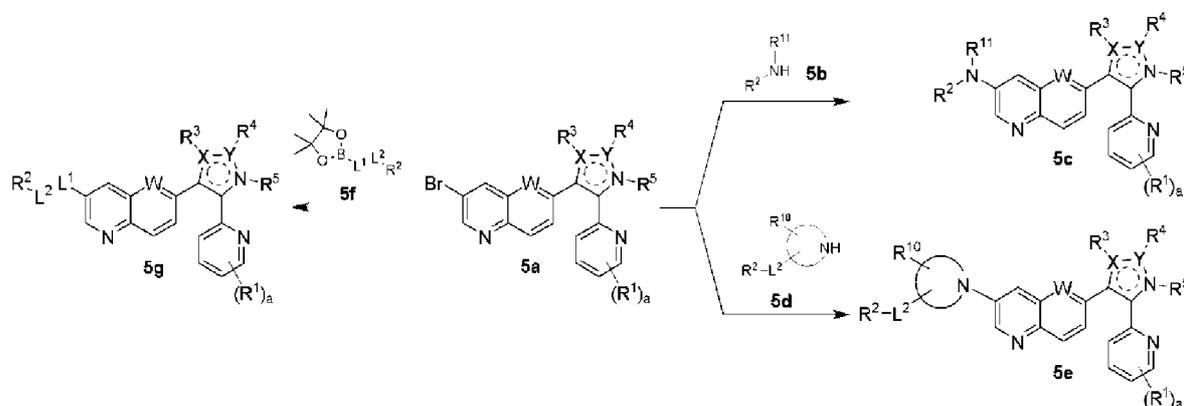
[117] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **3h** или формулы **3k** можно получить в соответствии со **Схемой 3**. Например, незамещенный или R^1 -замещенный пиколинальдегид (**3a**) можно подвергнуть взаимодействию с фосфонатом **3b** в присутствии PhNH_2 с получением **3c**, который можно подвергнуть сочетанию с альдегидом **3d** с получением этанона **3e**. Из **3e**, следуя общей процедуре, показанной на **Схеме 1**, можно получить пиразол формулы **3h** или имидазол формулы **3k**.

Схема 4



[118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **4b** можно получить в соответствии со **Схемой 4**. Например, следуя общей процедуре, показанной на **Схеме 2**, хинолин **3d** можно подвергнуть реакции гомологации Сейферта-Гилберта и сочетанию с подходящим пиридином посредством реакции Соногашира с получением алкина **4a**. После циклизации с триазолом одна или несколько необязательных реакций сочетания и, необязательно, одна или несколько манипуляций с защитными группами могут дать триазол формулы **4b**.

Схема 5

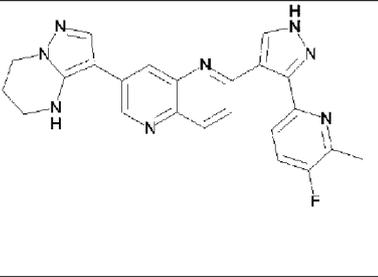
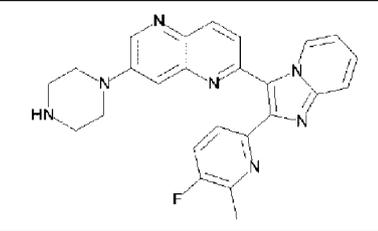
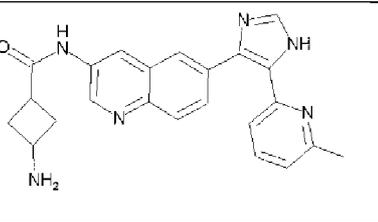
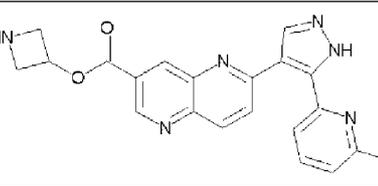
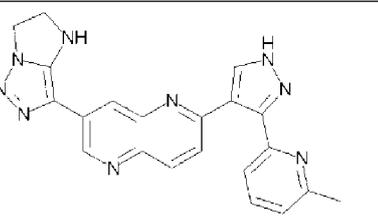
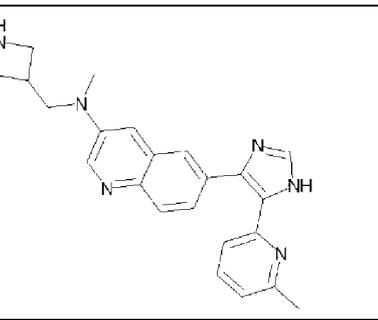
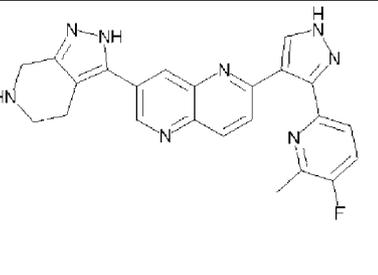


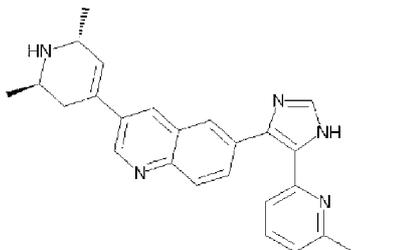
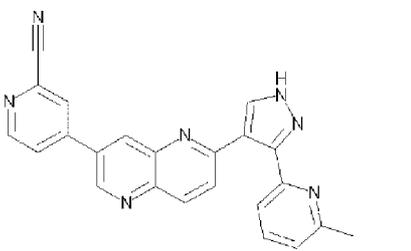
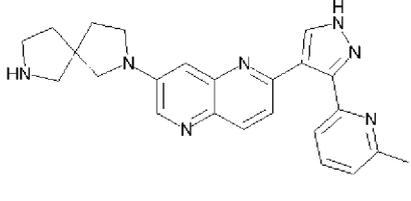
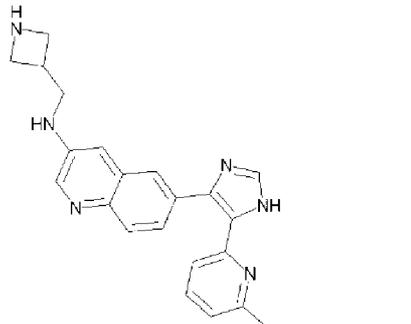
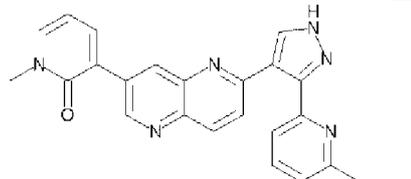
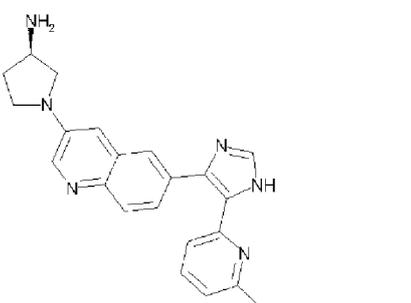
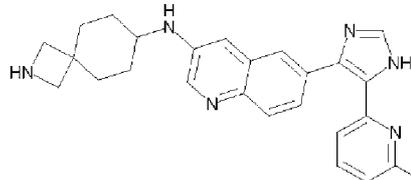
[119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **5c**, формулы **5e** или формулы **5g** можно получить в соответствии со **Схемой 5**. Например, гетероарилбромид **5a** можно подвергнуть C-N реакции сочетания - необязательно Pd-катализируемой реакции сочетания, такой как аминирование методом Бухвальда-Хартвига - с ациклическим первичным или вторичным амином (**5b**) или циклическим вторичным амином (**5d**) с получением гетероариламина формулы **5c** или формулы **5e**, соответственно. Альтернативно, введение желаемого $-L^1L^2R^2$ заместителя можно осуществить посредством реакции Сузуки с получением соединения формулы **5g**.

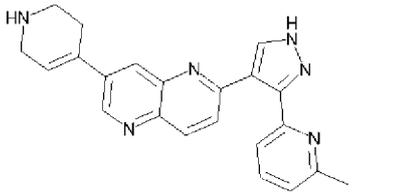
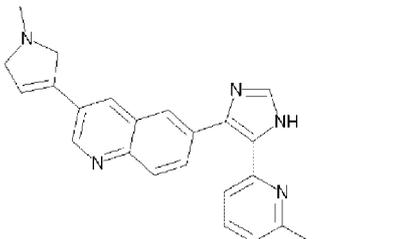
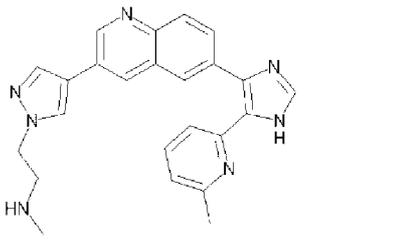
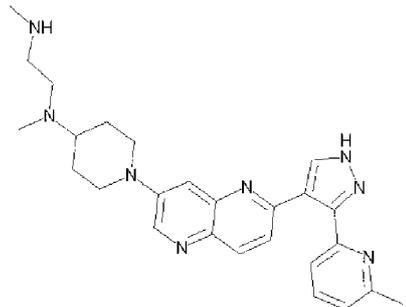
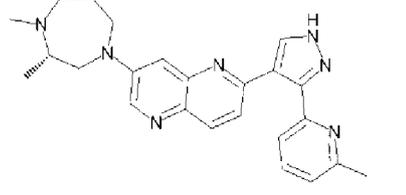
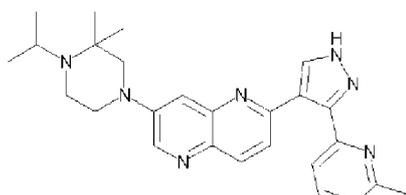
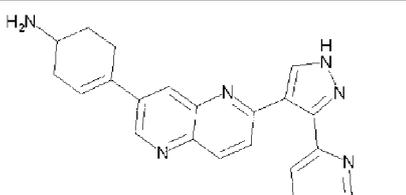
[120] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, например, соединение формулы, показанной в **Таблице 1**, синтезируют в соответствии с одним из общих путей, показанных на **Схемах 1-5**, в **Примерах 1-69**, или способами, хорошо известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные соединения могут включать, но не ограничиваются этим, соединение или его соль, выбранное из **Таблицы 1**.

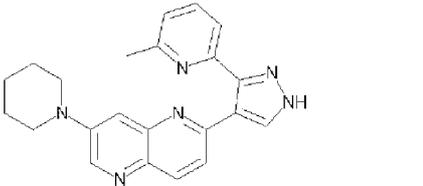
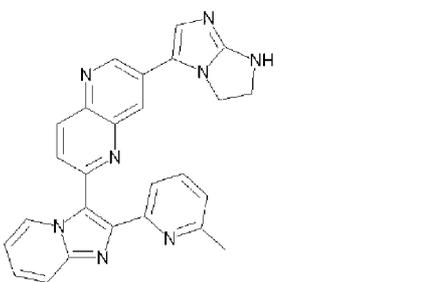
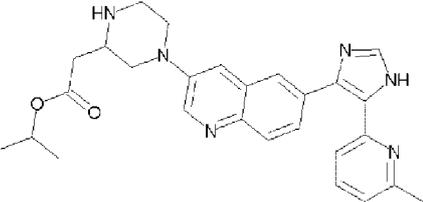
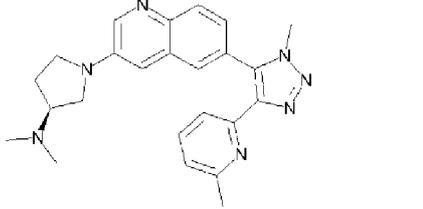
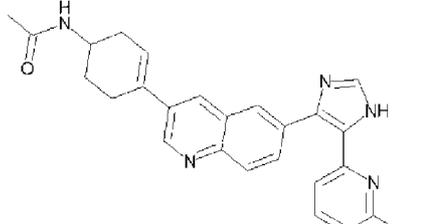
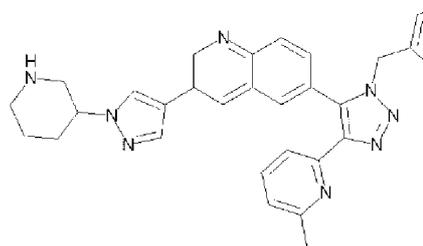
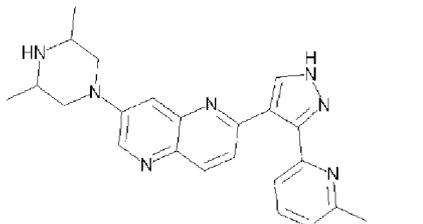
Таблица 1

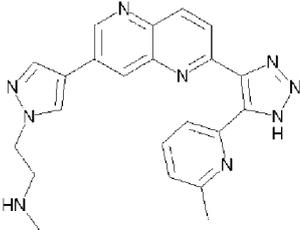
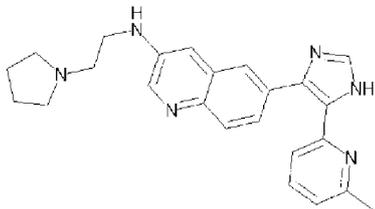
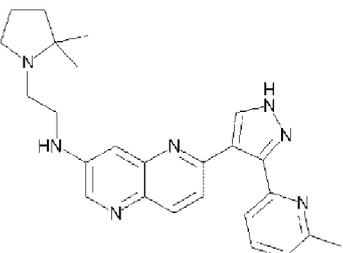
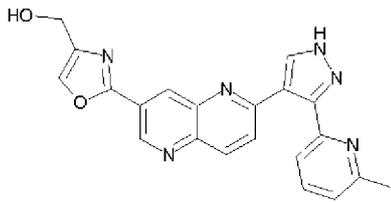
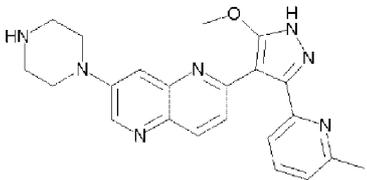
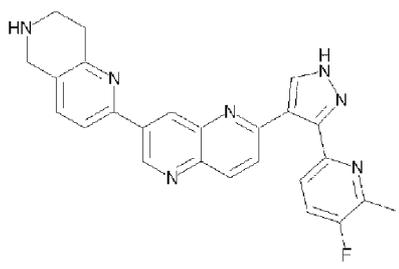
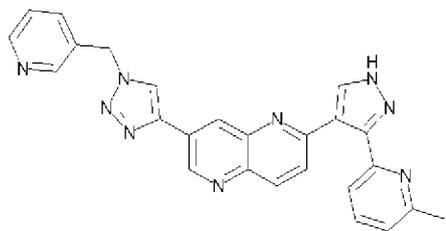
№	Структура	Химическое название	[M+H] ⁺
---	-----------	---------------------	--------------------

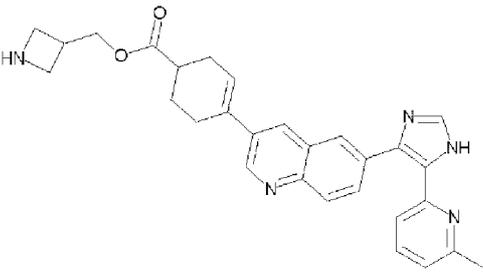
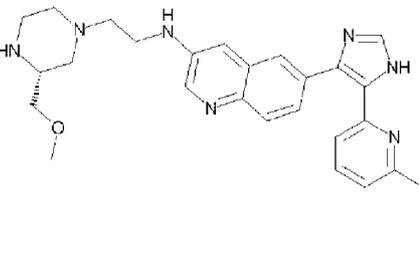
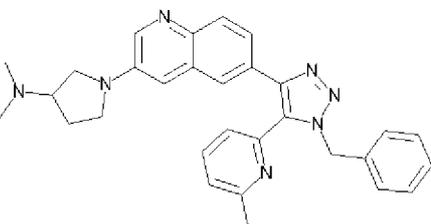
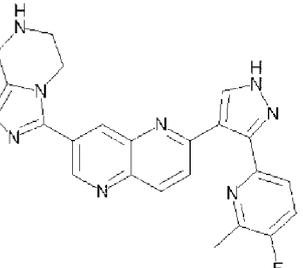
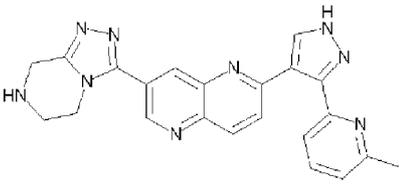
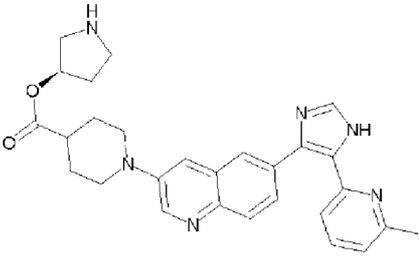
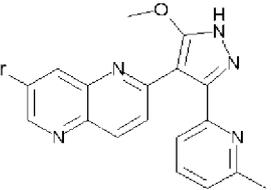
1		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
2		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	440.1
3		3-амино-N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклобутанкарбоксамид	399.2
4		азетидин-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	387.0
5		7-(5,6-дигидро-4H-имидазо[1,2-с]триазол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	396.1
6		N-(азетидин-3-илметил)-N-метил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	385.1
7		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.1

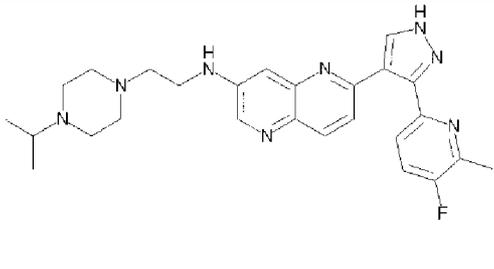
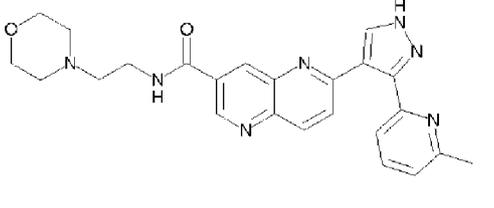
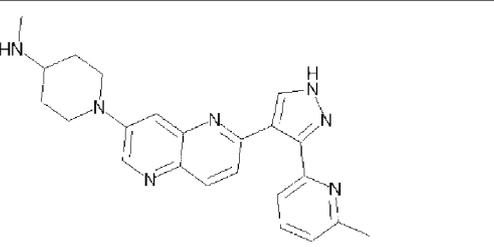
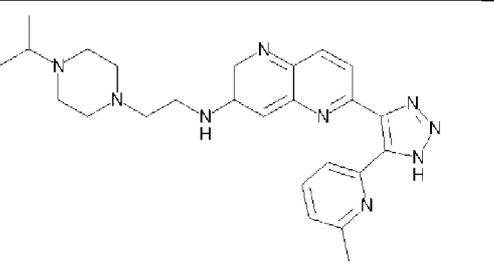
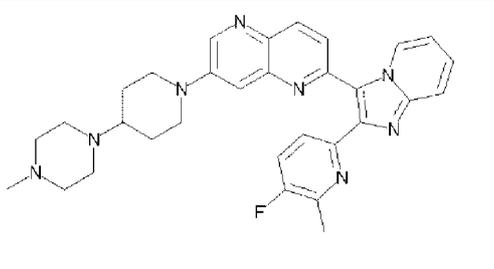
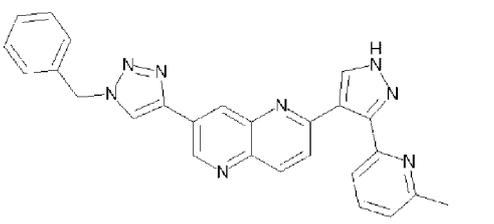
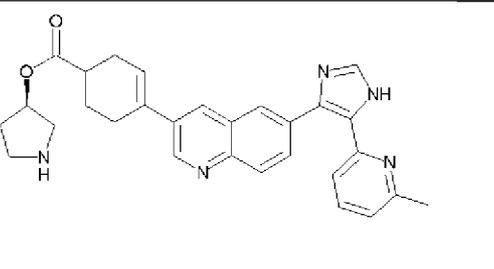
8		3-[(2R,6R)-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	396.0
9		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил	390.2
10		7-(2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	412.1
11		N-(азетидин-3-илметил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	371.1
12		1-метил-3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-он	395.4
13		(3R)-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	371.1
14		N-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	425.1

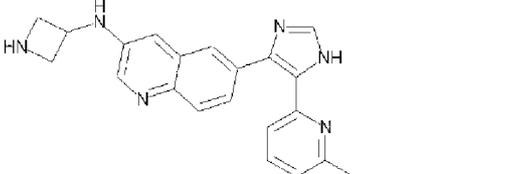
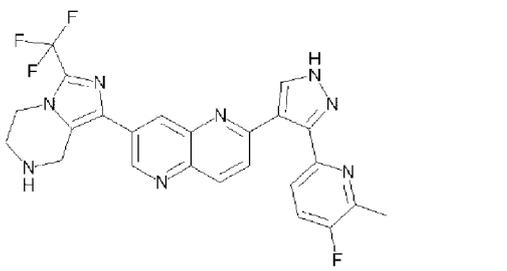
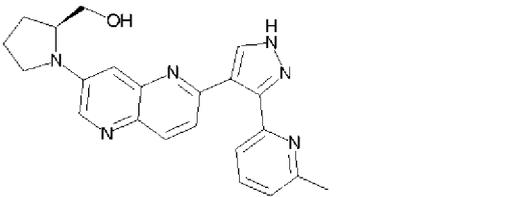
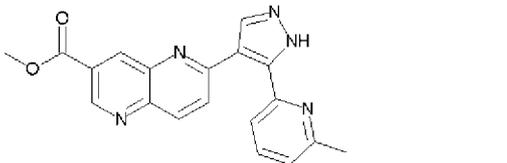
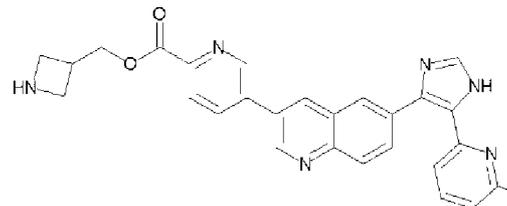
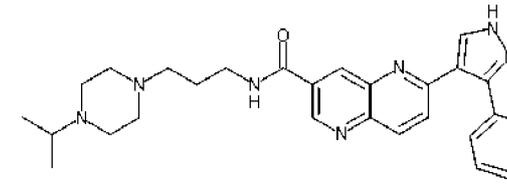
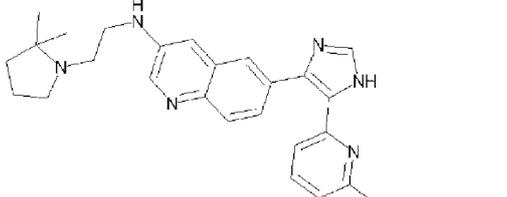
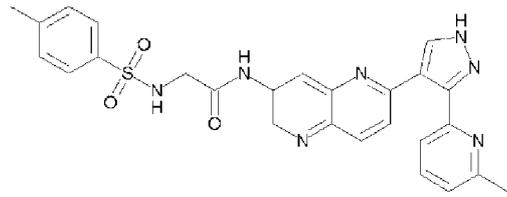
15		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин	269.2
16		3-(1-метил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	368.2
17		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	410.2
18		N,N'-диметил-N'-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4-пиперидил]этан-1,2-диамин	457.2
19	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(3S)-3,4-диметил-1,4-диазепан-1-ил]-1,5-нафтиридин	414.2
20		7-(4-изопропил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	442.2
21		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	383.2

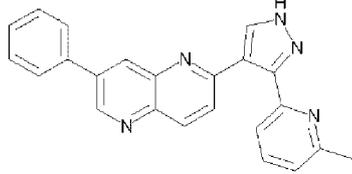
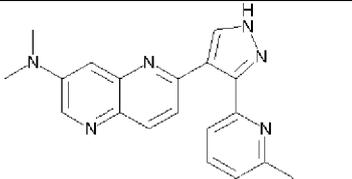
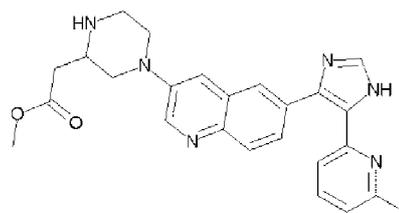
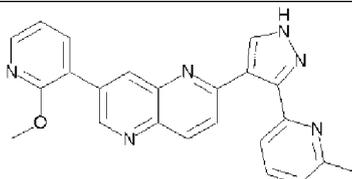
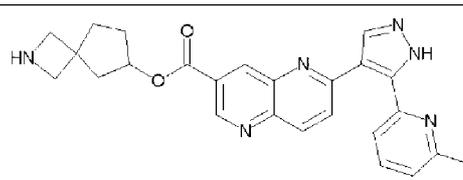
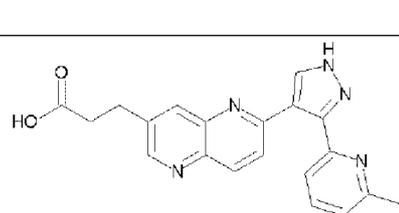
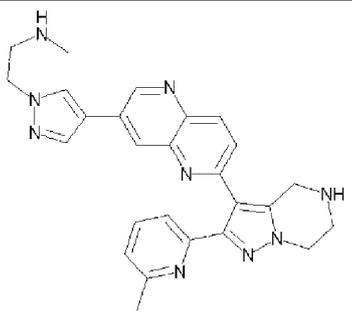
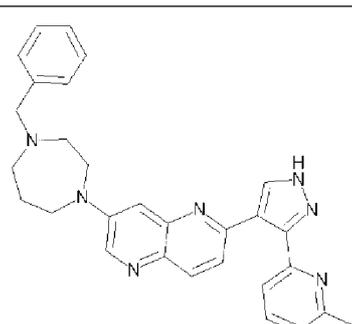
22		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1-пиперидил)-1,5-нафтиридин	371.1
23		7-(6,7-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	445.2
24		изопропил 2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	471.2
25	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[3-метил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	414.2
26		N-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамид	423.9
27		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]хинолин	527.2
28		7-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	400.2

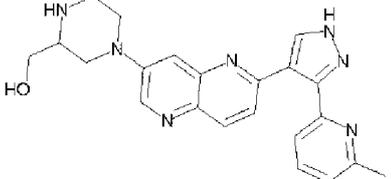
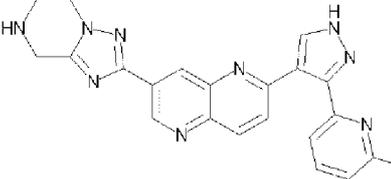
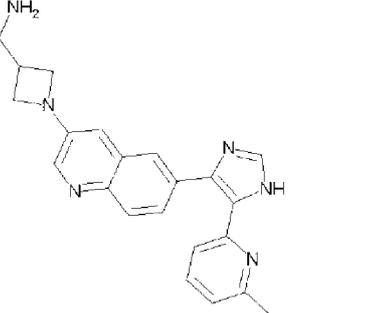
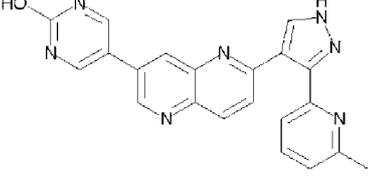
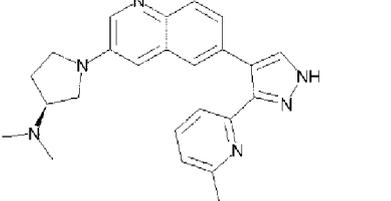
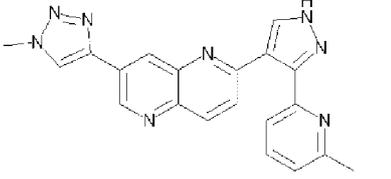
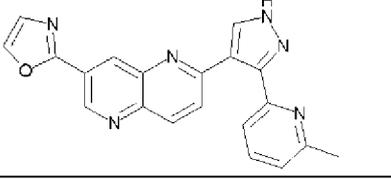
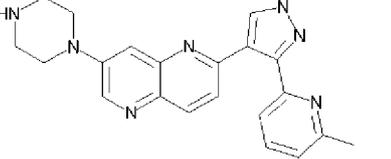
29		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	412.1
30		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)хинолин-3-амин	399.2
31		N-[2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	428.2
32		[2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол-4-ил]метанол	385.1
33		2-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	402.1
34		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин	438.0
35		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[1-(3-пиридилметил)триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	446.1

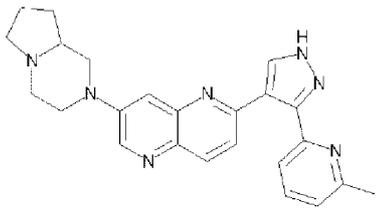
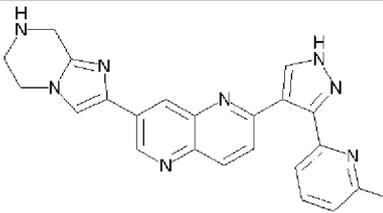
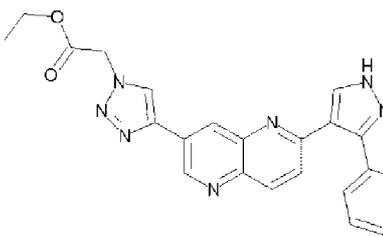
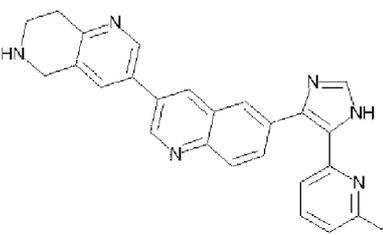
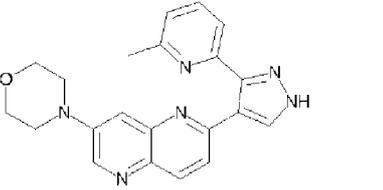
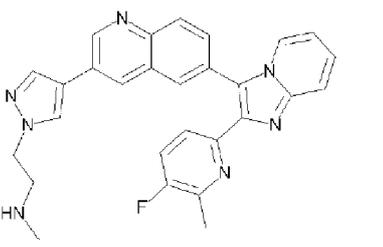
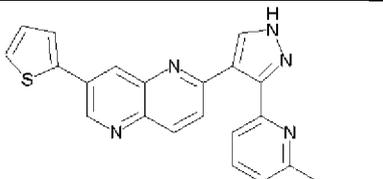
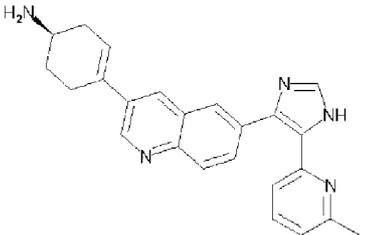
36		азетидин-3-илметил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоксилат	480.1
37		N-[2-[(3R)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	458.2
38		1-[6-[1-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-хинолил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин	490.3
39		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
40		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридин	410.2
41		[(3R)-пирролидин-3-ил] 1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксилат	483.2
42		7-бром-2-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	396.1

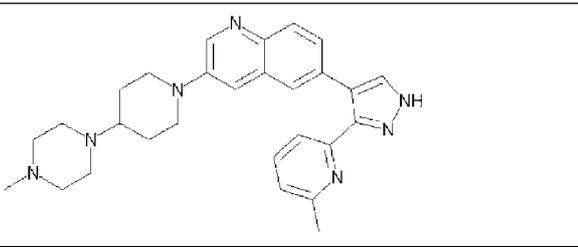
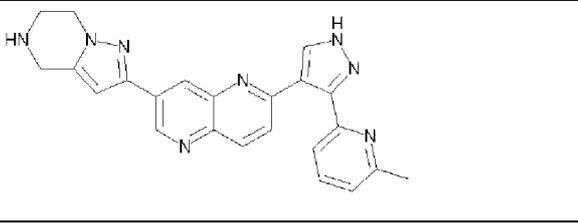
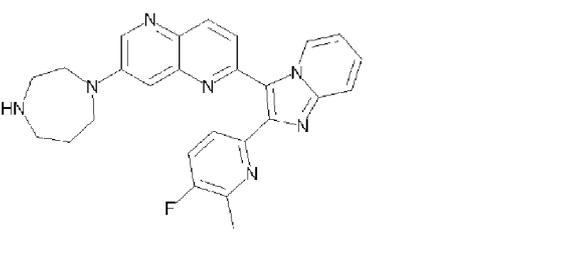
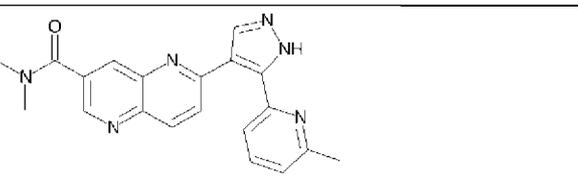
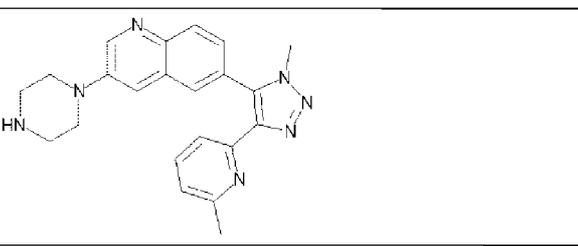
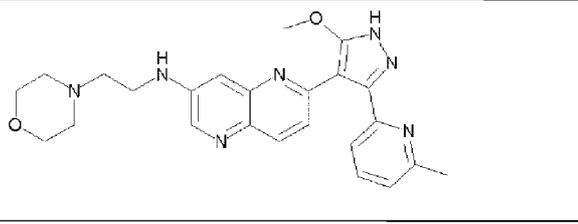
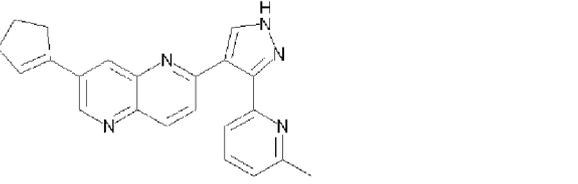
43		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-1,5-нафтиридин-3-амин	475.2
44		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	444.2
45		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	400.3
46		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	458.3
47		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-1,5-нафтиридин	537.1
48		7-(1-бензилтриазол-4-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	445.2
49		[(3R)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоксилат	480.0

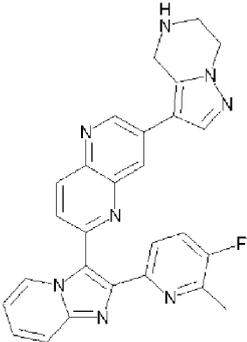
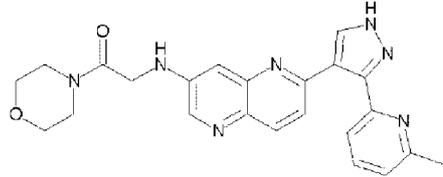
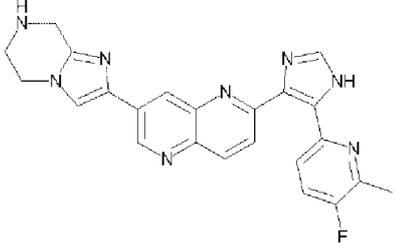
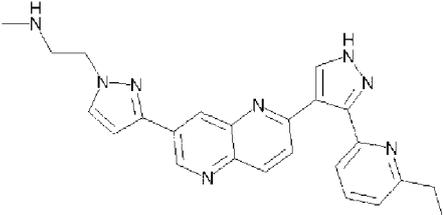
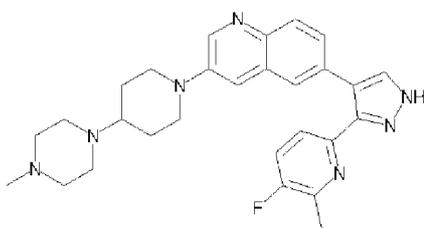
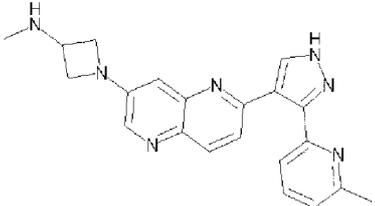
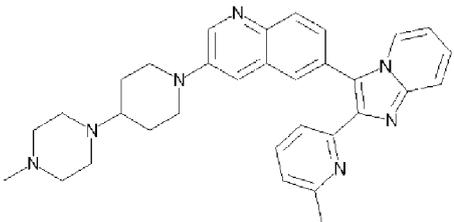
50		N-(азетидин-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	357.1
51		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-1,5-нафтиридин	495.1
52		[(2S)-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-2-ил]метанол	387.1
53		метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	345.9
54		азетидин-3-илметил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.1
55		N-[3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	499.2
56		N-[2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	427.1
57		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-2-(п-толилсульфониламино)ацетамид	513.7

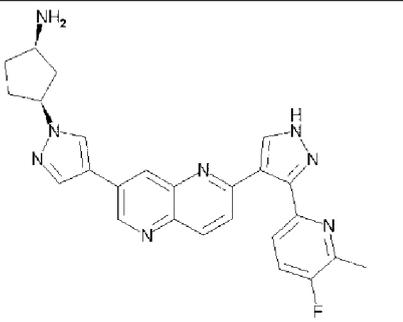
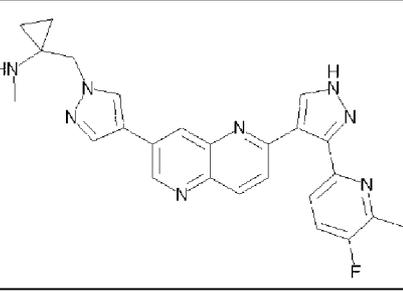
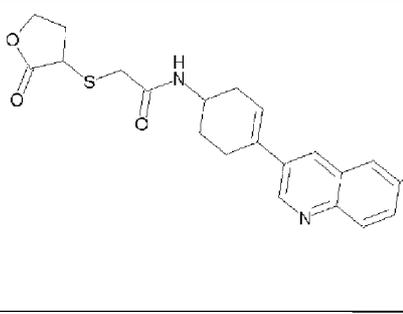
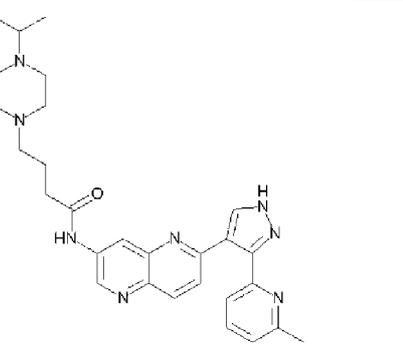
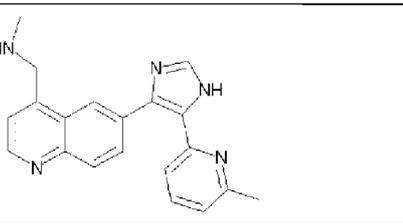
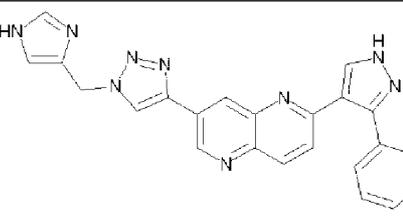
58	F 	7-(3-фторфенил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	382.0
59		N,N-диметил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	331.1
60		метил 2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	443.1
61		7-(2-метокси-3-пиридил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.0
62		2-азаспиро[3.4]октан-6-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	441.1
63		3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропановая кислота	360.2
64		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	466.2
65		7-(4-бензил-1,4-диазепан-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	476.2

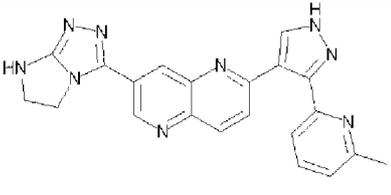
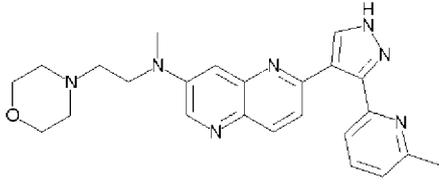
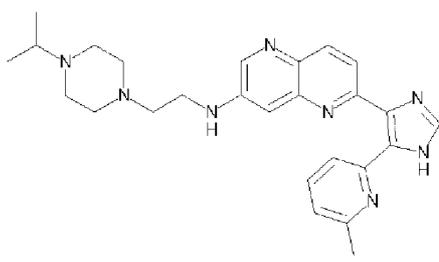
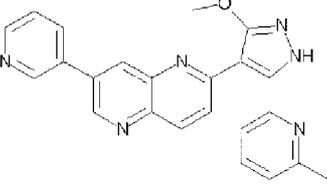
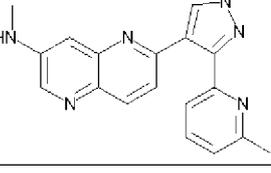
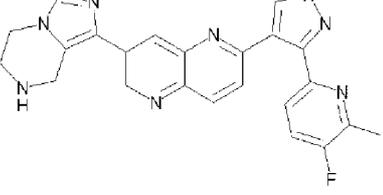
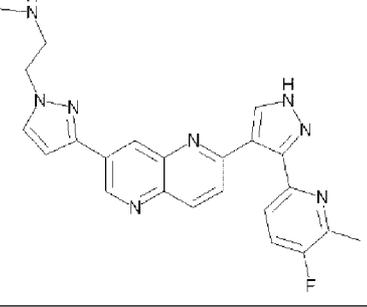
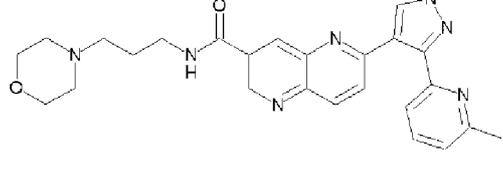
66		[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-2-ил]метанол	402.2
67		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	410.2
68		[1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]азетидин-3-ил]метанамин	371.1
69		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиримидин-2-ол	382.1
70	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	399.3
71		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1-метилтриазол-4-ил)-1,5-нафтиридин	369.1
72		2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол	355.2
73		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	372.4

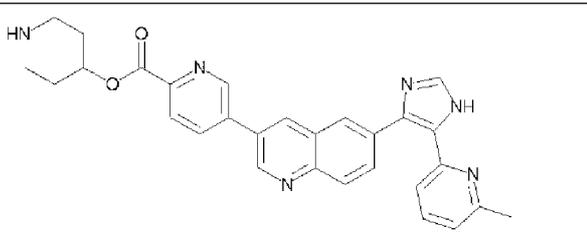
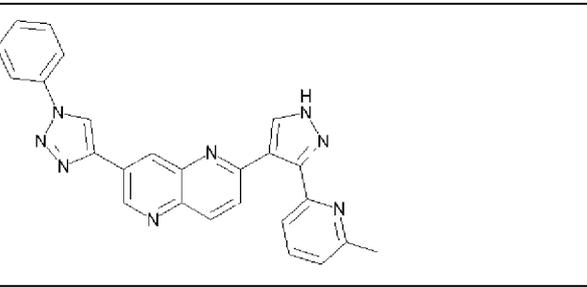
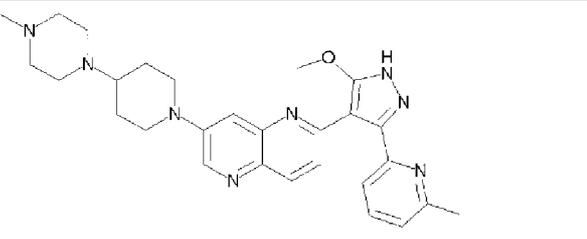
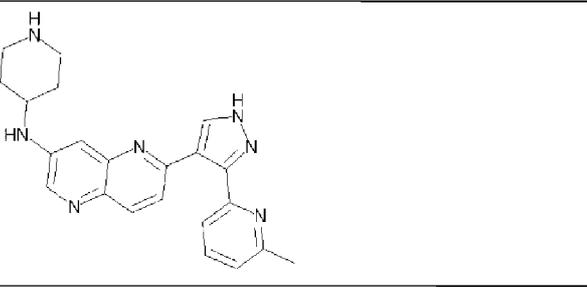
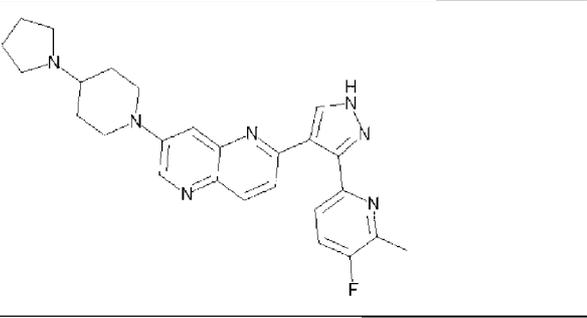
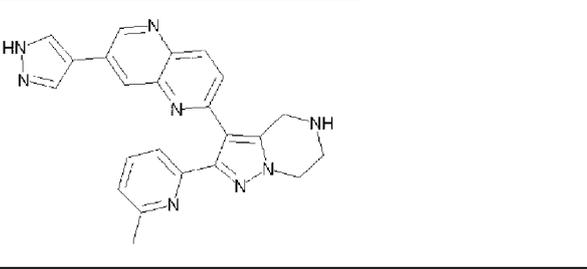
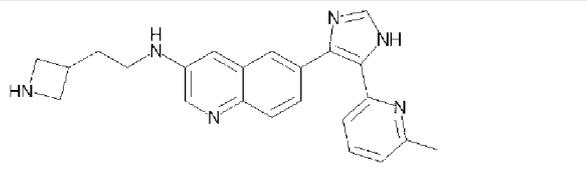
74		7-(3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	412.2
75		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	409.3
76		этил 2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]триазол-1-ил]ацетат	441.2
77		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин	419.2
78		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]морфолин	373.2
79		2-[4-[6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	478.1
80		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2-тиенил)-1,5-нафтиридин	370.3
81		(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	382.1

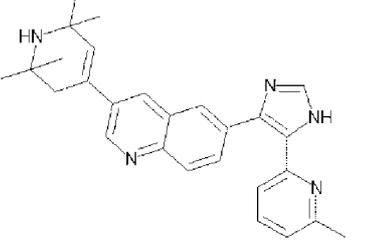
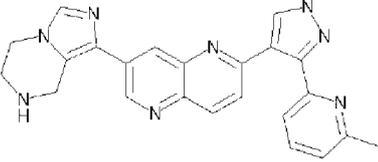
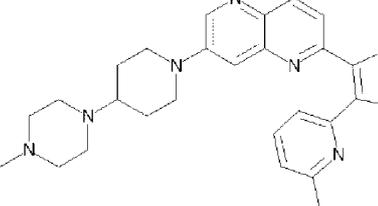
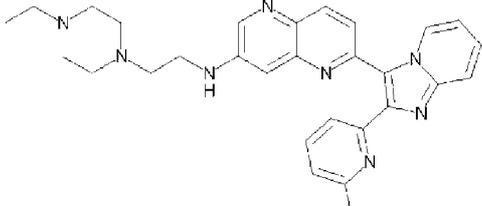
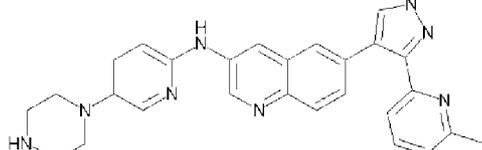
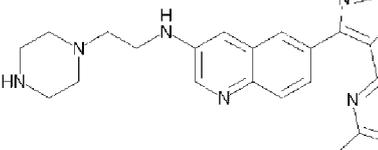
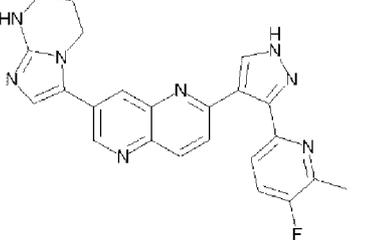
82		3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин	468.2
83		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
84		7-(1,4-диазепан-1-ил)-2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	454.1
85		N,N-диметил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	359.0
86		6-[3-метил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	386.2
87		6-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	446.2
88		7-(циклопентен-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	354.2

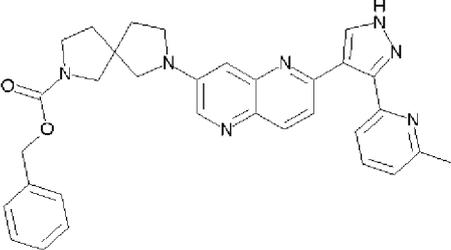
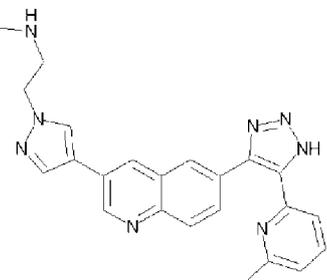
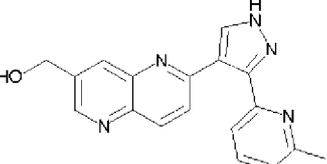
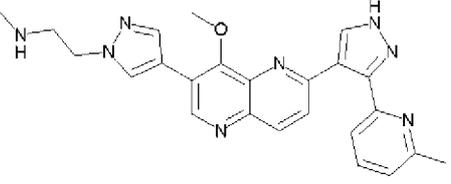
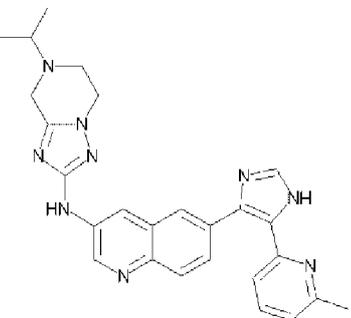
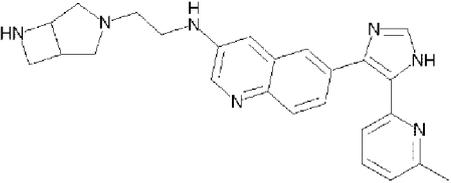
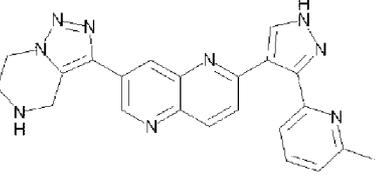
89		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	477.2
90		2-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]амино]-1-морфолино-этанон	429.8
91		2-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	427.1
92		2-[3-[6-[3-(6-этил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	425.1
93		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]хинолин	486.2
94		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-амин	372.2
95		3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]хинолин	518.2

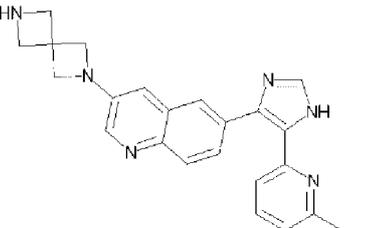
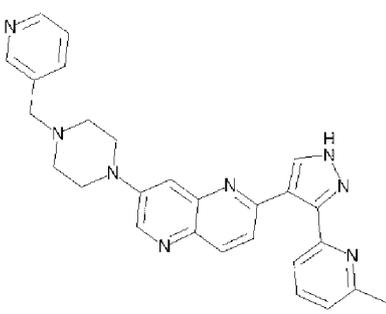
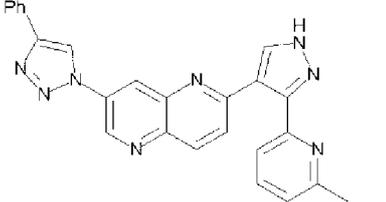
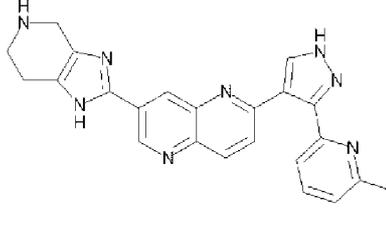
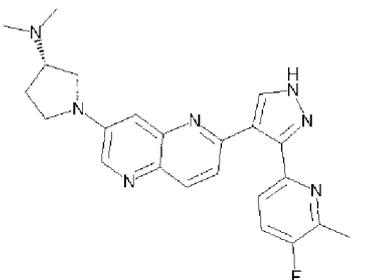
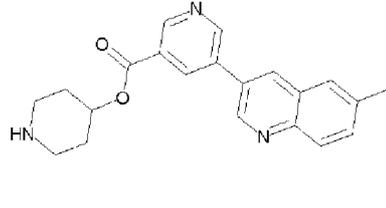
96	 <p>и энантиомер</p>	рац-(1R,3S)-3-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]циклопентанамин	455.1
97		1-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]-N-метилциклопропанамин	455.1
98		N-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]-2-(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)сульфанил-ацетамид	540.1
99		4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]бутанамид	499.3
100		N-метил-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-4-хинолил]метанамин	330.1
101		7-[1-(1H-имидазол-4-илметил)триазол-4-ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	435.2

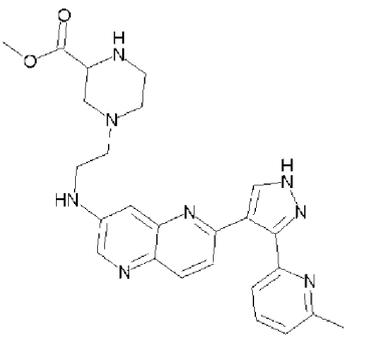
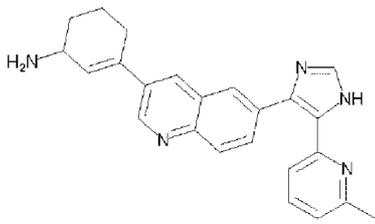
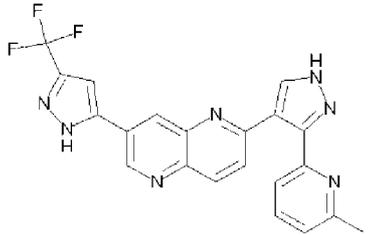
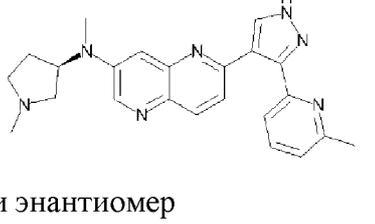
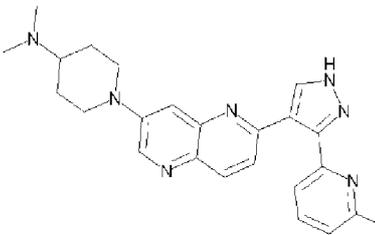
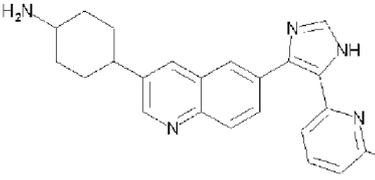
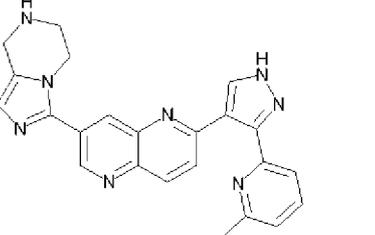
102		7-(6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	396.2
103		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	429.9
104		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	457.3
105		2-[3-метокси-5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(3-пиридил)-1,5-нафтиридин	395.2
106		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	317.1
107		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
108		2-[3-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	429.2
109		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(3-морфолинопропил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	458.2

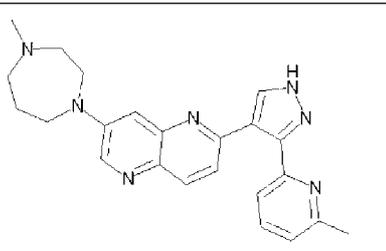
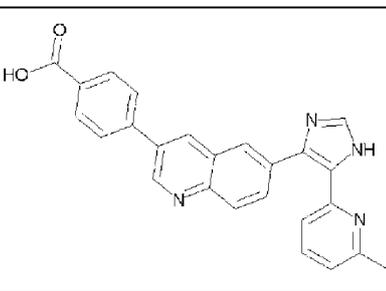
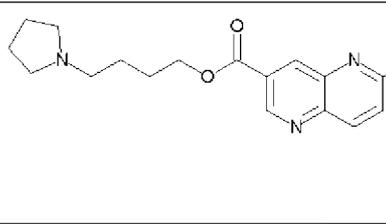
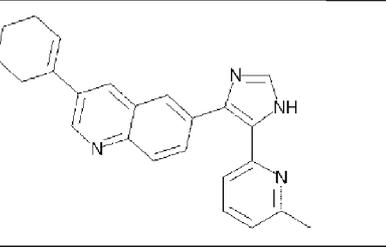
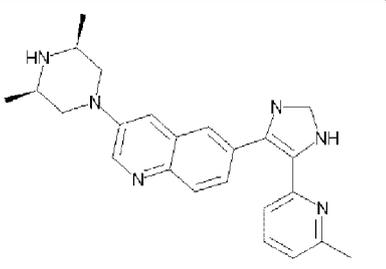
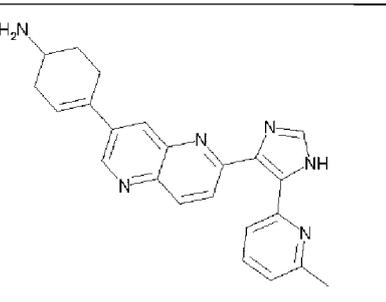
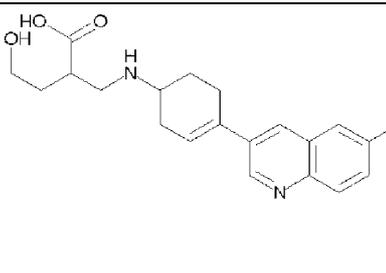
110		4-(4-метилпиперидил)-5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	491.2
111		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1-фенилтриазол-4-ил)-1,5-нафтиридин	431.2
112		2-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-1,5-нафтиридин	499.3
113		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-пиперидил)-1,5-нафтиридин-3-амин	386.2
114		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-пирролидин-1-ил)-1-пиперидил]-1,5-нафтиридин	458.1
115		2-[2-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
116		N-[2-(азетидин-3-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	385.2

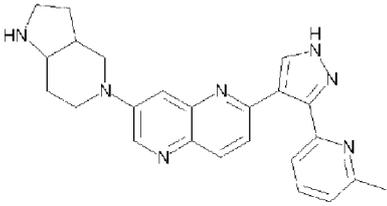
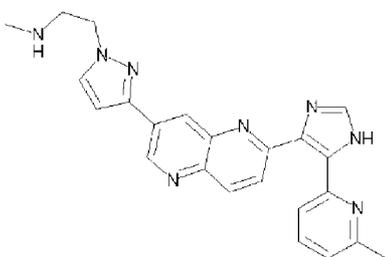
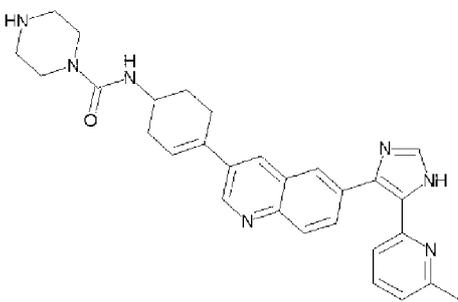
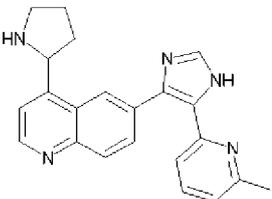
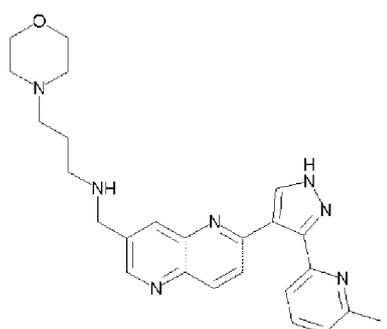
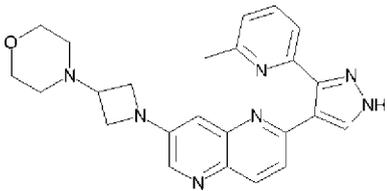
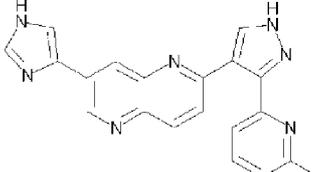
117		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)хинолин	424.2
118		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
119		7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	470.2
120		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	507.2
121		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)хинолин-3-амин	463.2
122		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)хинолин-3-амин	414.3
123		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.2

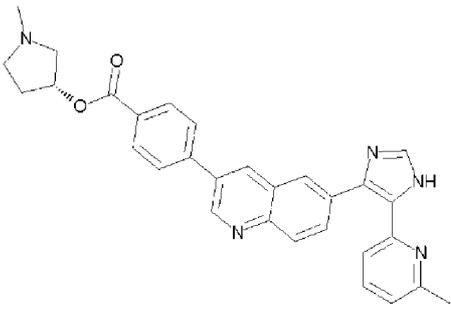
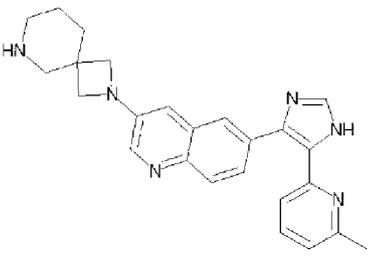
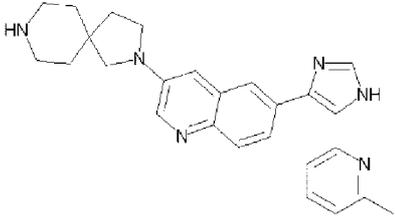
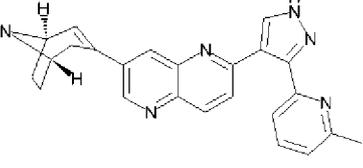
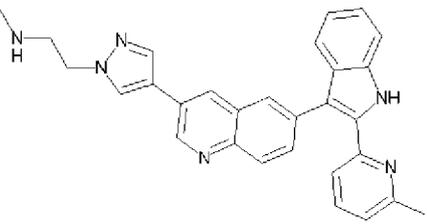
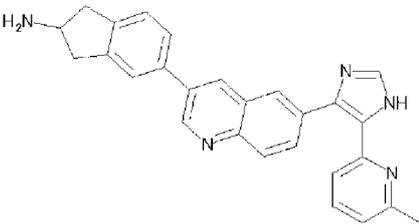
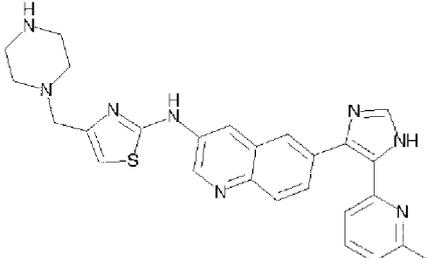
124		бензил 7-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат	546.2
125		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	411.1
126		[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метанол	318.0
127		2-[4-[4-метокси-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	441.3
128		N-(7-изопропил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	466.2
129		N-[2-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	426.2
130		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	410.2

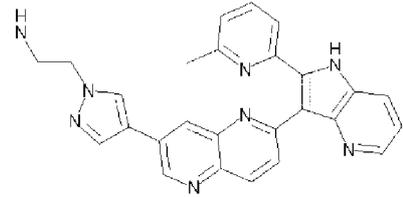
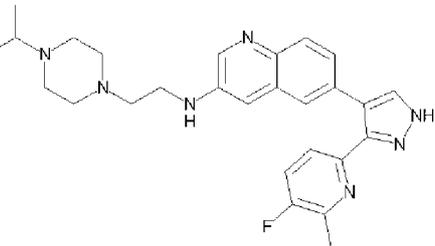
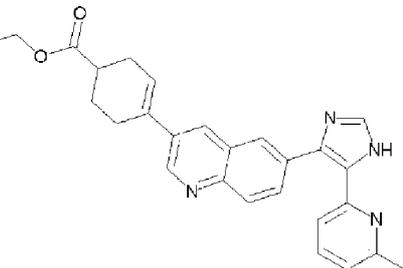
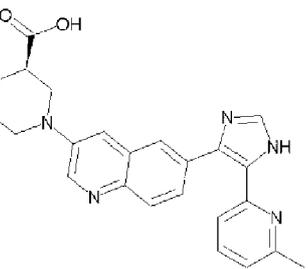
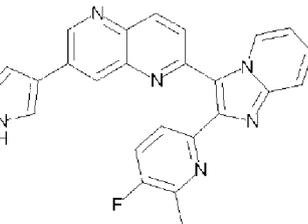
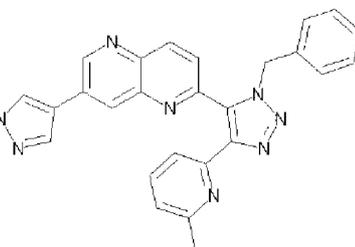
131		3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	383.2
132		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(3-пиридилметил)пиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	463.2
133		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-фенилтриазол-1-ил)-1,5-нафтиридин	431.1
134		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
135		(3S)-1-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	418.3
136		4-пиперидил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	491.1

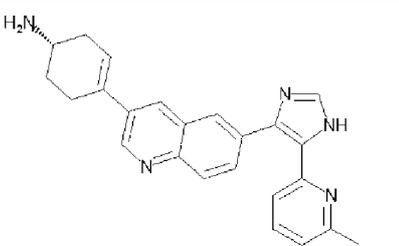
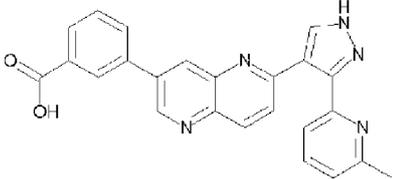
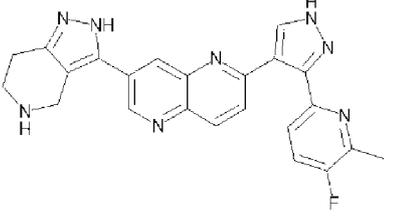
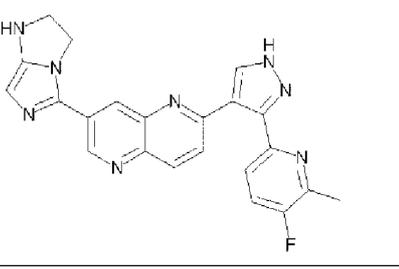
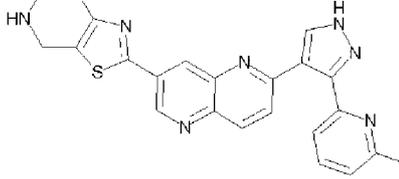
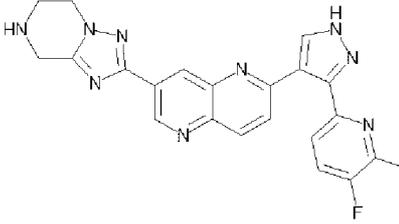
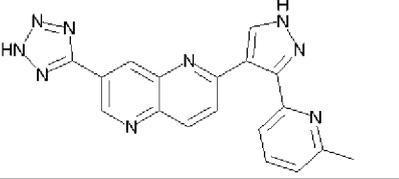
137		метил 4-[2-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]амино]этил]пиперазин-2-карбоксилат	473.1
138		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-2-ен-1-амин	382.2
139		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1,5-нафтиридин	422.2
140	 <p>и энантиомер</p>	N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	400.2
141		N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	414.2
142		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогексанамин	384.1
143		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.2

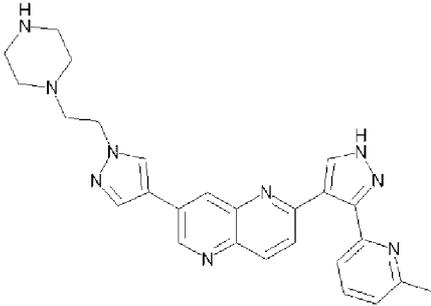
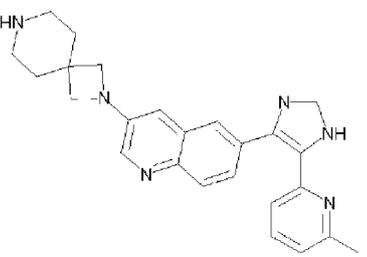
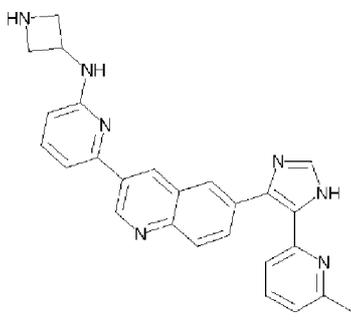
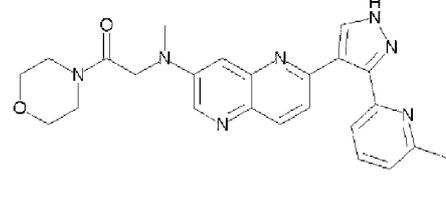
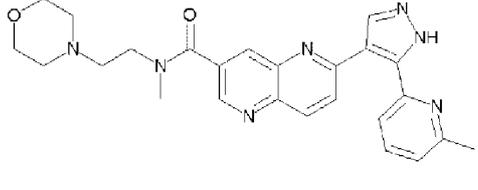
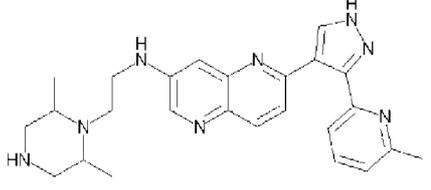
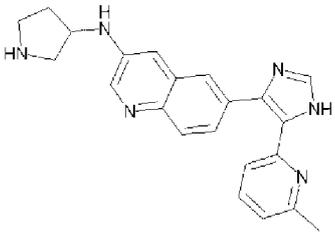
144		7-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	400.2
145		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензойная кислота	407.1
146		4-пирролидин-1-илбутил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	457.1
147		3-(циклогексен-1-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	367.0
148		3-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	399.1
149		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	383.2
150		4-гидрокси-2-[[[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]амино]метил]бутановая кислота	498.1

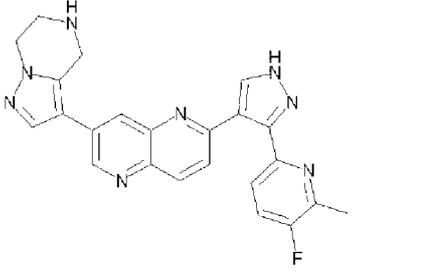
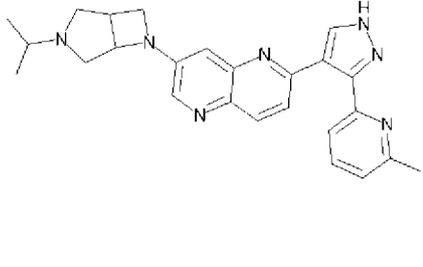
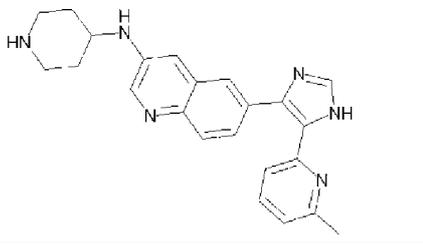
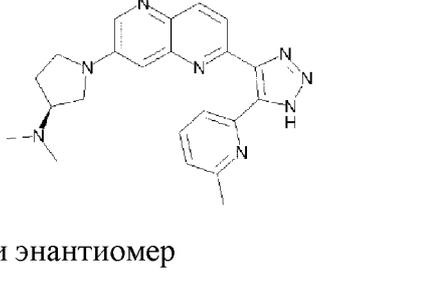
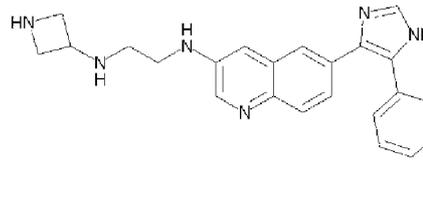
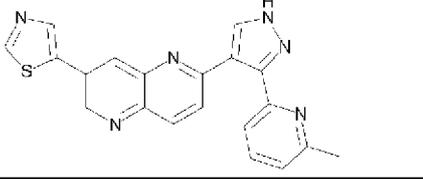
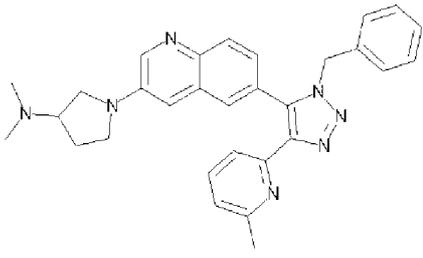
151		7-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	412.2
152		N-метил-2-[3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	411.1
153		N-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пиперазин-1-карбоксамид	494.2
154		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-4-пирролидин-2-ил-хинолин	356.1
155		N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метил]-3-морфолино-пропан-1-амин	443.8
156		4-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-ил]морфолин	428.5
157		7-(1H-имидазол-4-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	354.4

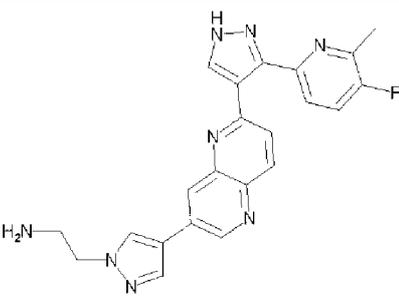
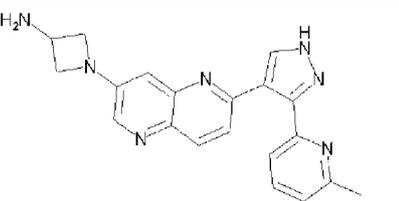
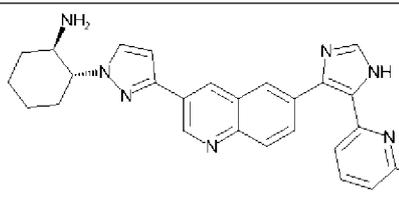
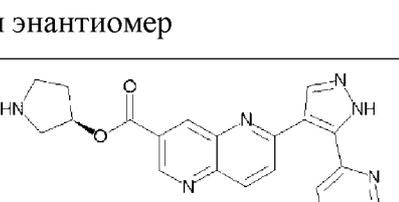
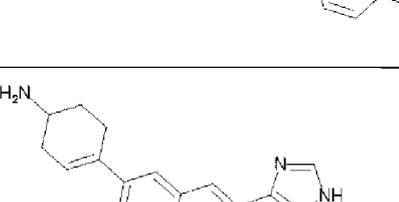
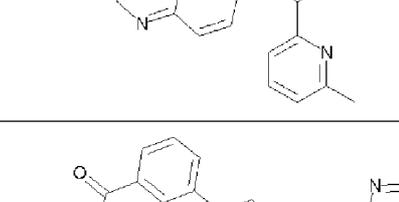
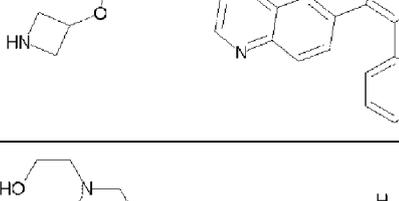
158		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]бензоат	490.2
159		3-(2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2- ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)- 1H-имидазол-4-ил]хиолин	411.3
160		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3-хинолил]-2,8- diaзаспиро[4.5]декан	425.2
161	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H- пиразол-4-ил]-7-[рац-(1R,5S)-8- азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил]- 1,5-нафтиридин	395.1
162		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2- пиридил)-1H-индол-3-ил]-3- хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	459.0
163		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]индан-2-амин	418.1
164		N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)- 1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]- 4-(пиперазин-1-илметил)тиазол- 2-амин	483.1

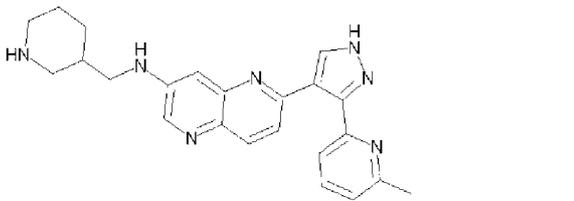
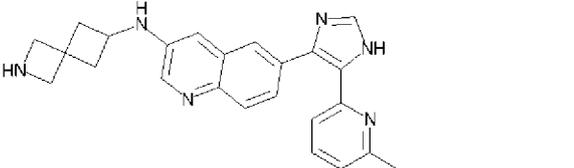
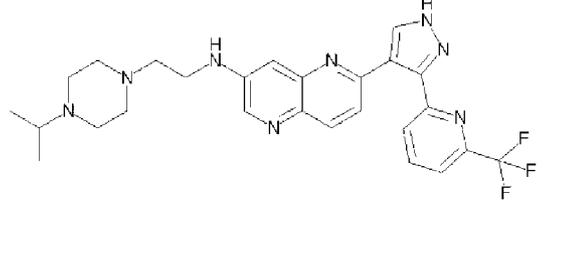
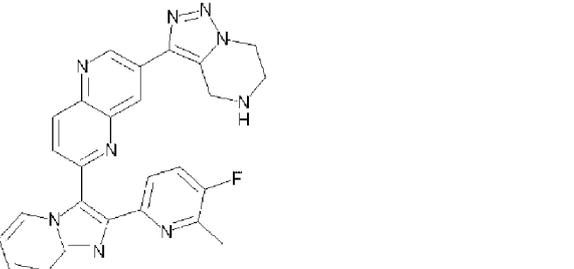
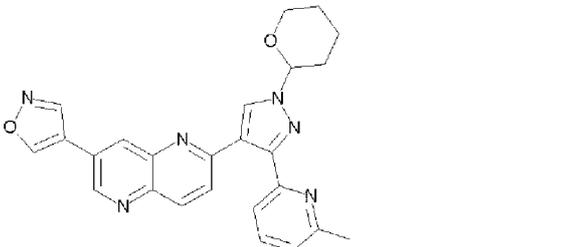
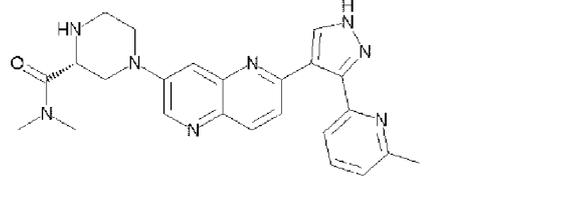
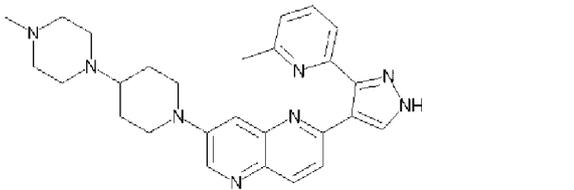
165		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	461.1
166		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]хиолин-3-амин	474.2
167		этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоксилат	439.1
168		(2R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-карбоновая кислота	415.1
169		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	422.0
170		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	445.1

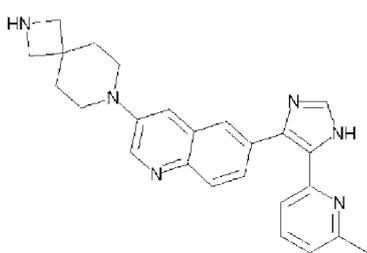
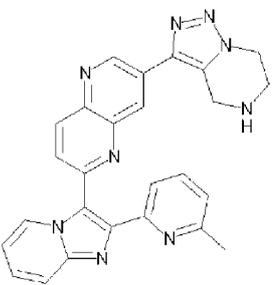
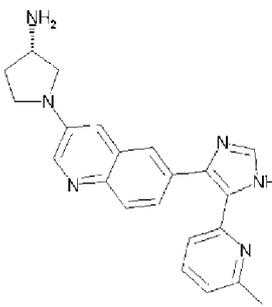
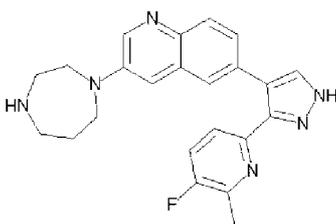
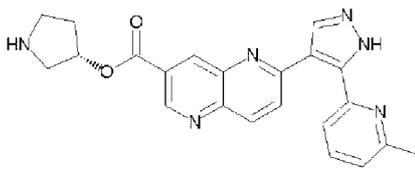
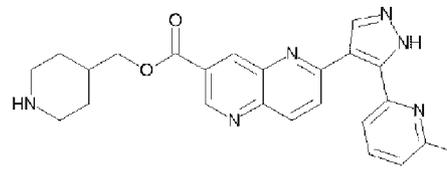
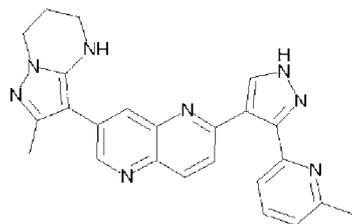
171		(1S)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	382.1
172		3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]бензойная кислота	408.1
173		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
174		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-с]имидазол-5-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.0
175		2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин	426.1
176		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-1,5-нафтиридин	428.1
177		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2H-тетразол-5-ил)-1,5-нафтиридин	356.1

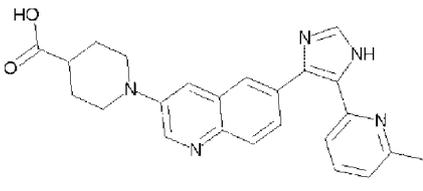
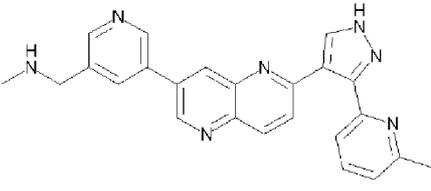
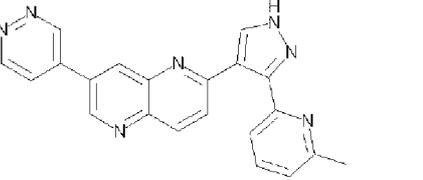
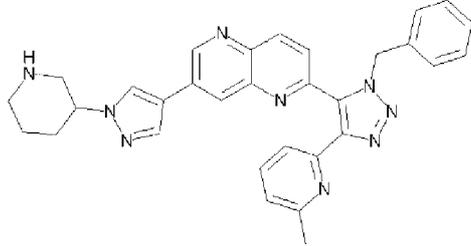
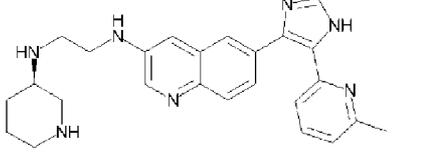
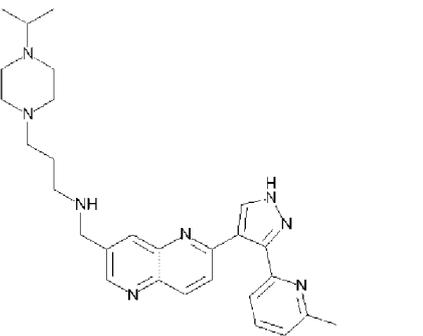
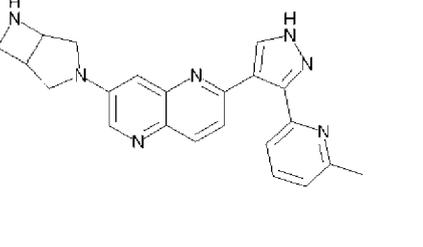
178		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[1-(2-пиперазин-1-илэтил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	466.2
179		3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	411.2
180		N-(азетидин-3-ил)-6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-амин	434.1
181		2-[метил-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]амино]-1-морфолино-этанон	444.3
182		N-метил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	457.8
183		N-[2-(2,6-диметилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	443.2
184		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-пирролидин-3-ил-хинолин-3-амин	371.0

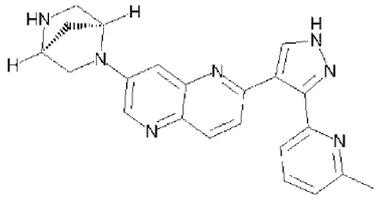
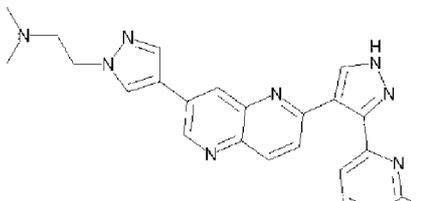
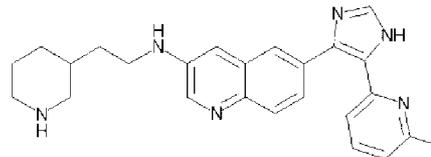
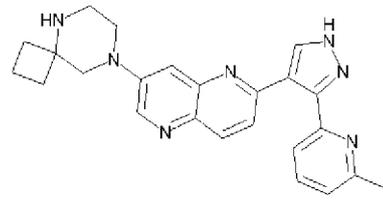
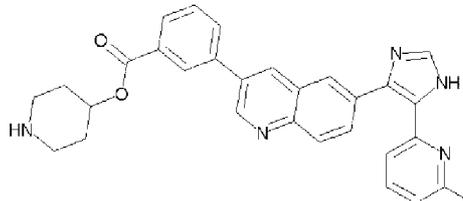
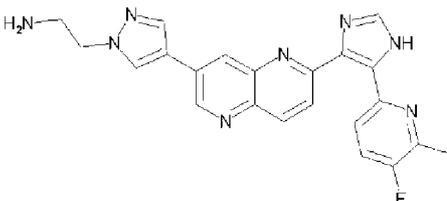
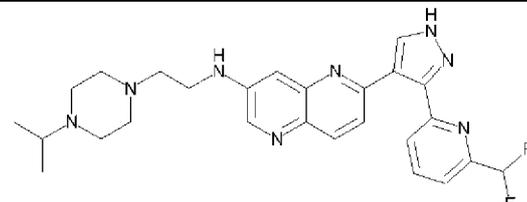
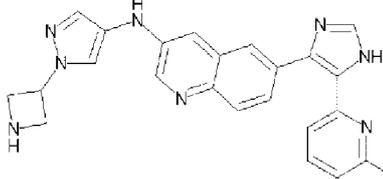
185		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.1
186		7-(3-изопропил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	426.2
187		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(4-пиперидил)хинолин-3-амин	385.1
188	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-амин	401.3
189		N'-(азетидин-3-ил)-N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]этан-1,2-диамин	400.2
190		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]тиазол	372.2
191		1-[6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-хинолил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин	490.2

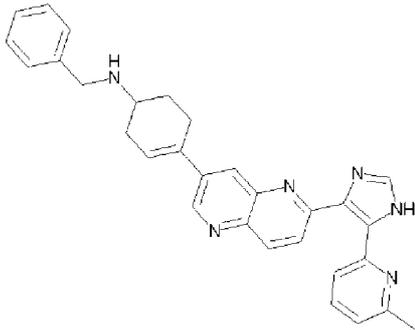
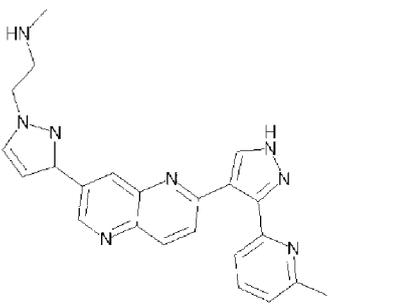
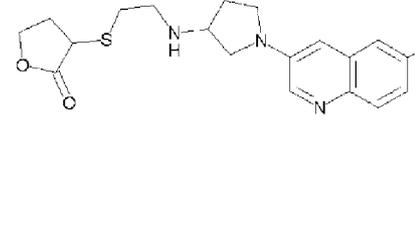
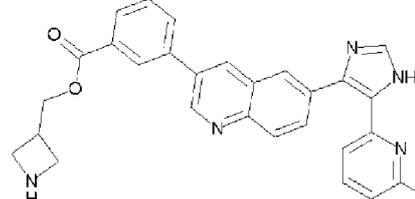
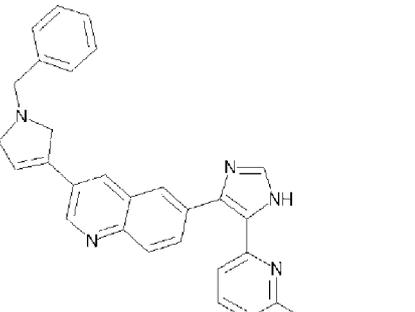
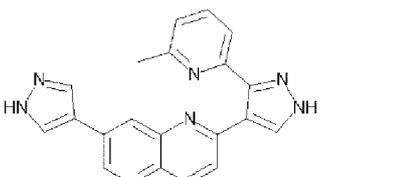
192		2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	415.2
193		1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-амин	358.1
194	 и энантиомер	рац-(1R,2R)-2-[3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]циклогексанамин	450.2
195		[(3R)-пирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	401.1
196		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	382.1
197		азетидин-3-ил 3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	462.1
198		2-[2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-a]пирозин-7-ил]этанол	453.2

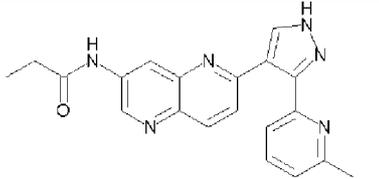
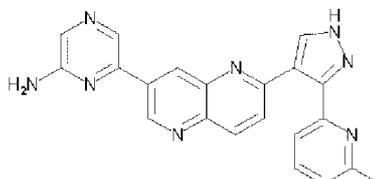
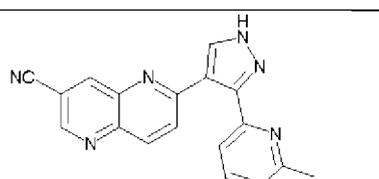
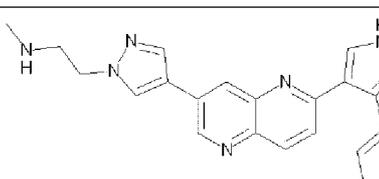
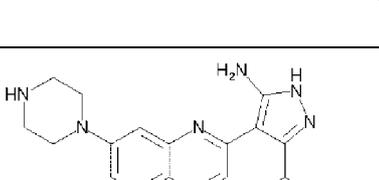
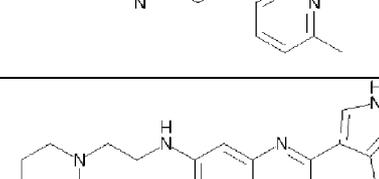
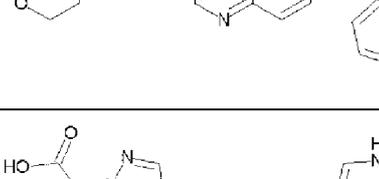
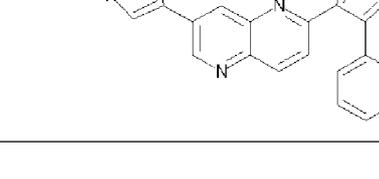
199		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-пиперидилметил)-1,5-нафтиридин-3-амин	400.2
200		N-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	397.1
201		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	511.2
202		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридин	478.2
203		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]изоксазол	439.1
204		(2R)-N,N-диметил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-2-карбоксамид	443.1
205		7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	469.2

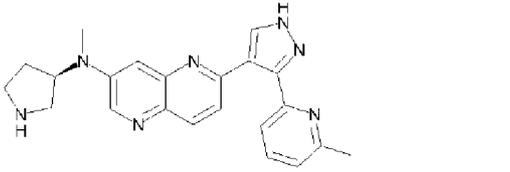
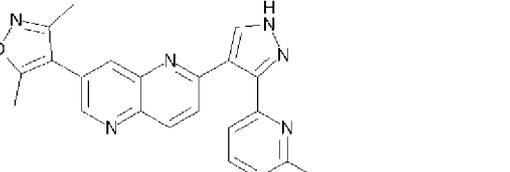
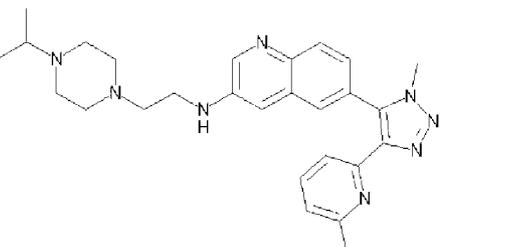
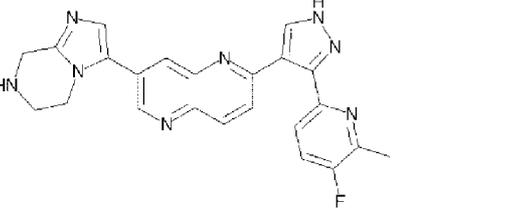
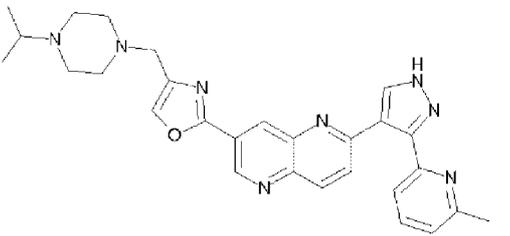
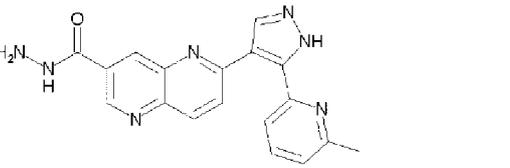
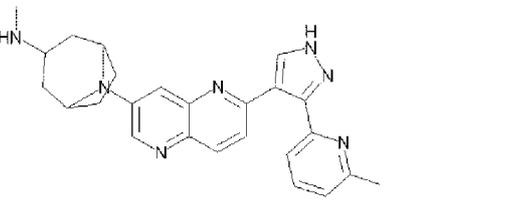
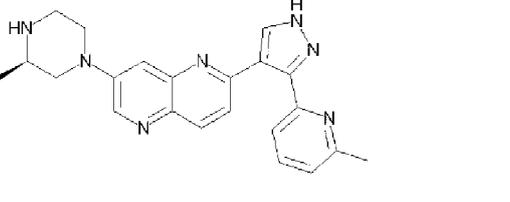
206		3-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	411.2
207		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	460.1
208		(3S)-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	371.1
209		3-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин	403.2
210		[(3S)-пирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	401.2
211		4-пиперидилметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	429.1
212		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	423.1

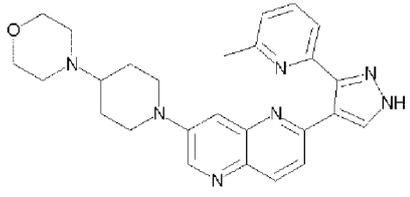
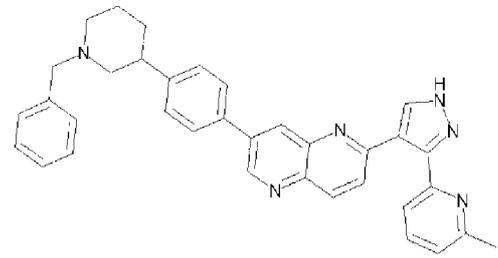
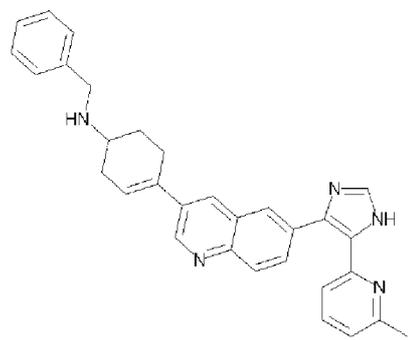
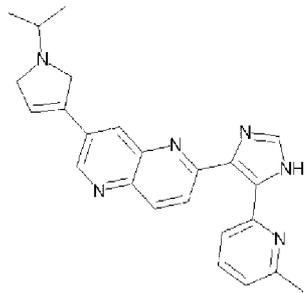
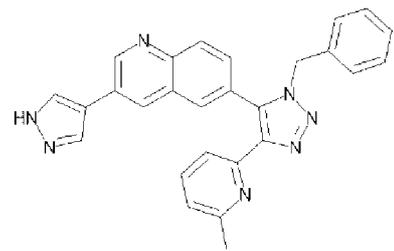
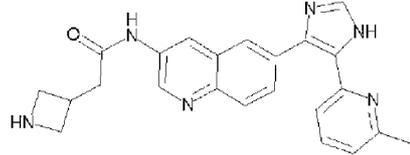
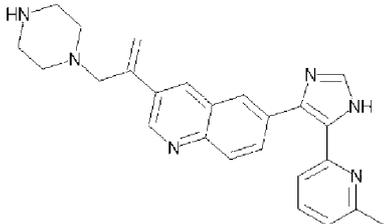
213		1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоновая кислота	414.2
214		N-метил-1-[5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-3-пиридил]метанамин	408.2
215		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-пиридазин-4-ил-1,5-нафтиридин	366.0
216		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	528.1
217	 <p>и энантиомер</p>	N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-N'-[рац-(3R)-3-пиперидил]этан-1,2-диамин	428.2
218		3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метил]пропан-1-амин	484.8
219		7-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	384.1

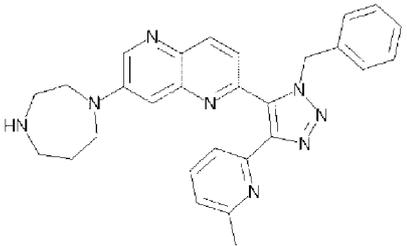
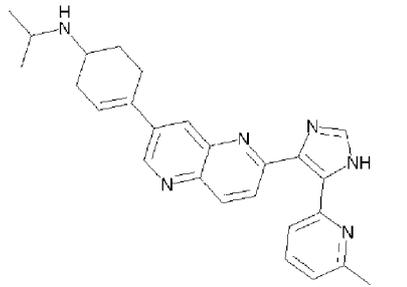
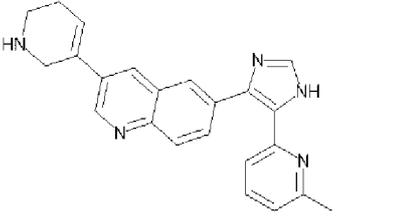
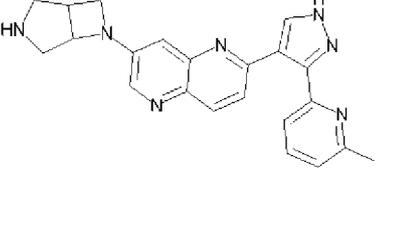
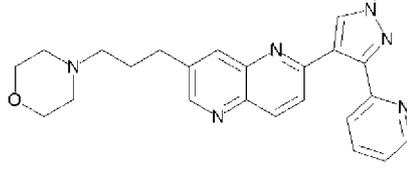
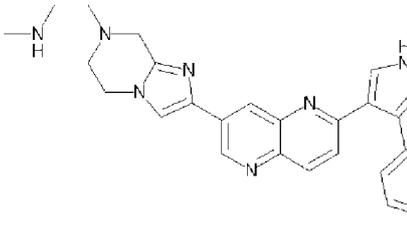
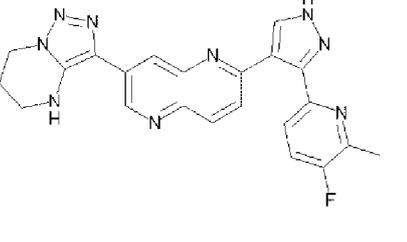
220		7-[(1S,4S)-2,5- дизабикакло[2.2.1]гептан-2- ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)- 1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин	384.5
221		N,N-диметил-2-[4-[6-[3-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]-1,5-нафтиридин-3- ил]пиразол-1-ил]этанамин	425.1
222		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-N-[2-(3- пиперидил)этил]хинолин-3- амин	413.2
223		7-(5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8- ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)- 1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин	412.2
224		4-пиперидил 3-[6-[5-(6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]бензоат	490.1
225		2-[4-[6-[5-(5-фтор-6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]- 1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1- ил]этанамин	415.1
226		6-[3-[6-(дифторметил)-2- пиридил]-1H-пиразол-4-ил]-N- [2-(4-изопропилпиперазин-1- ил)этил]-1,5-нафтиридин-3- амин	493.2
227		N-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4- ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)- 1H-имидазол-4-ил]хинолин-3- амин	423.1

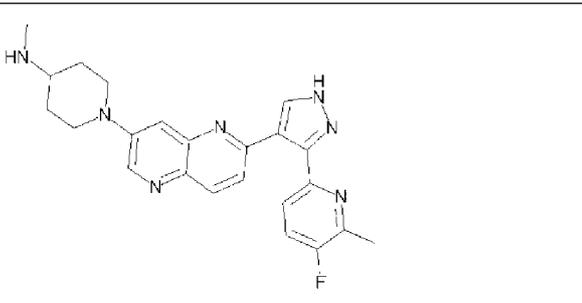
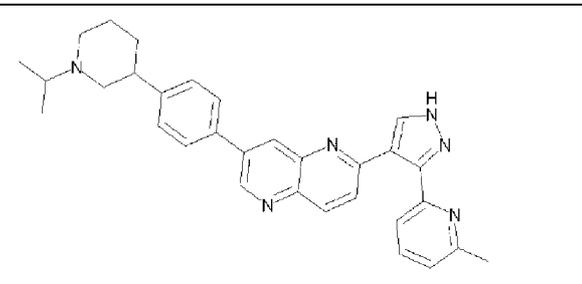
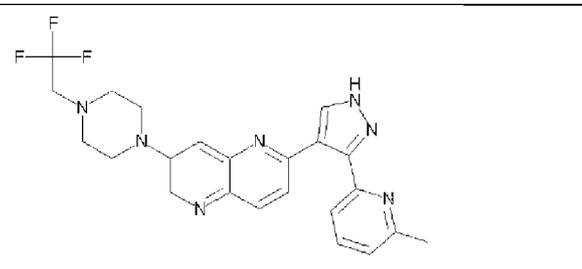
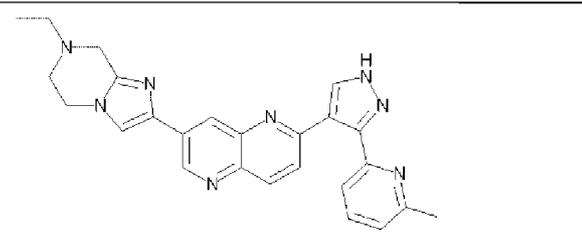
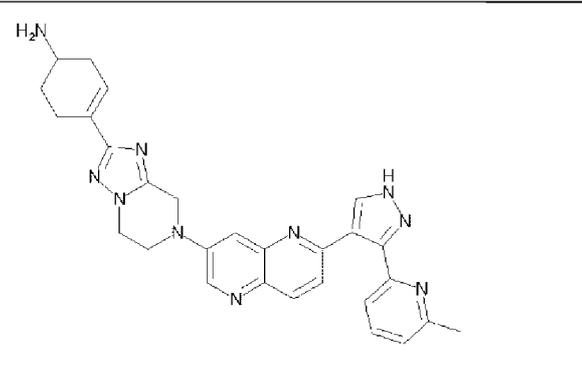
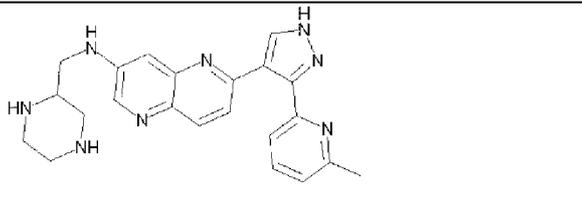
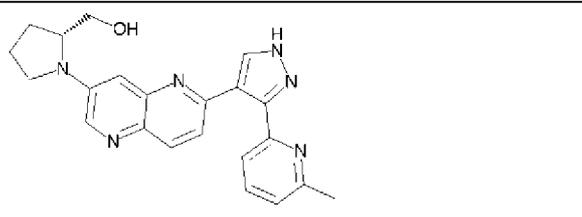
228		N-бензил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	473.1
229		N-метил-2-[3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	411.2
230		3-[2-[[1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-ил]амино]этилсульфанил]тетрагидрофуран-2-он	515.3
231		азетидин-3-илметил 3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	476.1
232		3-(1-бензил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	444.1
233		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	354.4

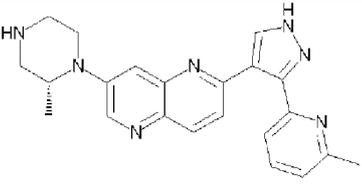
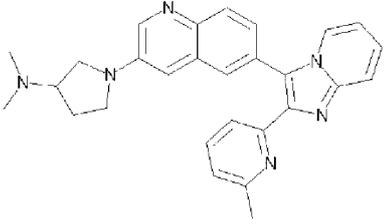
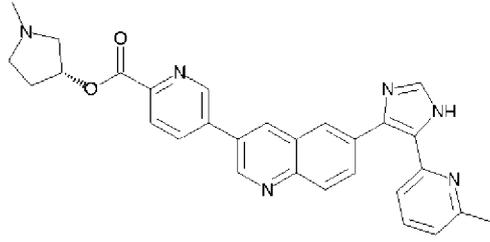
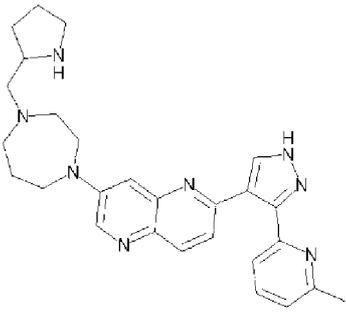
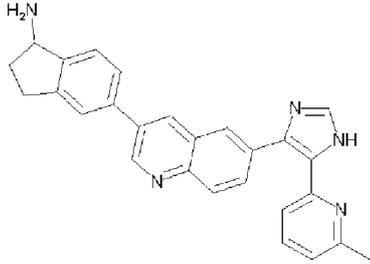
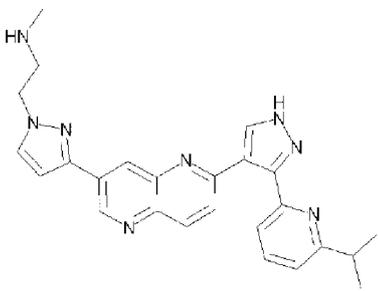
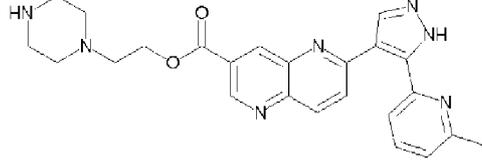
234		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропанамид	358.9
235		6-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразин-2-амин	381.2
236		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил	313.1
237		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	465.0
238		3-(6-метил-2-пиридил)-4-(7-пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин	387.3
239		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	415.8
240		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]уксусная кислота	412.2
241		7-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этоксид]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	458.3

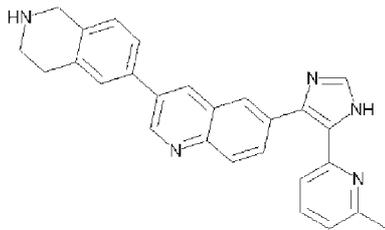
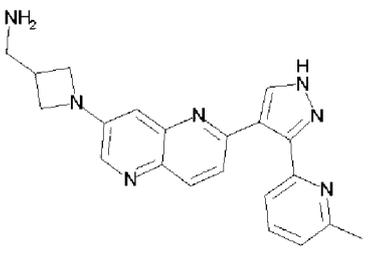
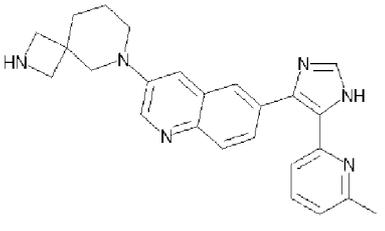
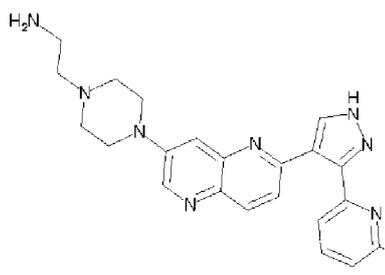
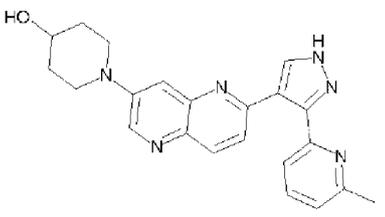
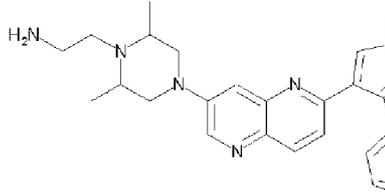
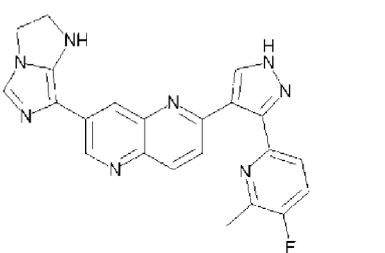
242	 <p>и энантиомер</p>	N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[рац-(3R)-пирролидин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	386.2
243		3,5-диметил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]изоксазол	388.3
244		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-метил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]хинолин-3-амин	471.2
245		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
246		4-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил]-2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол	495.6
247		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбогидразид	346.1
248		N-метил-8-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин	426.1
249		7-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	386.1

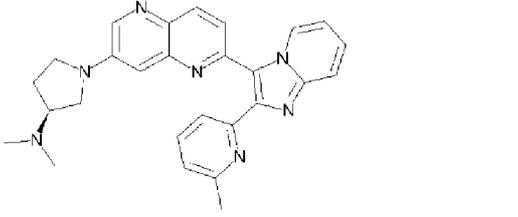
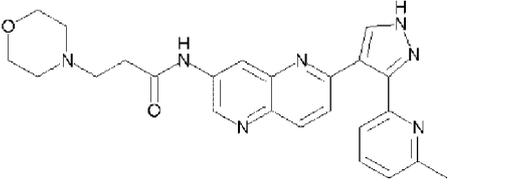
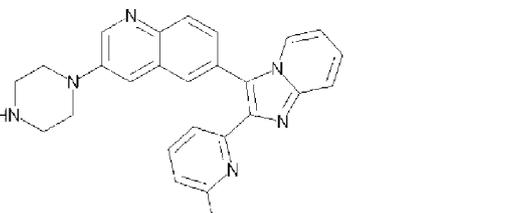
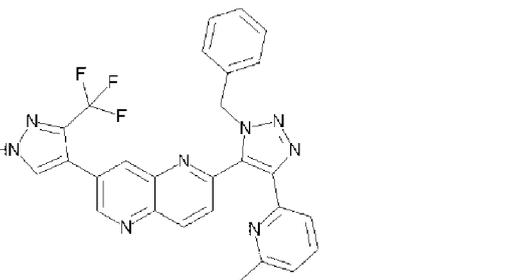
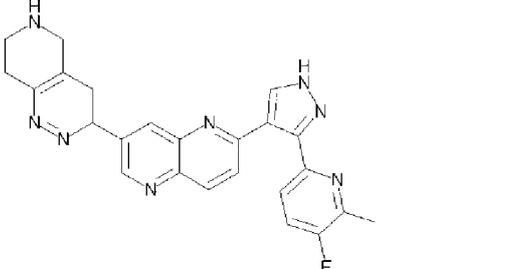
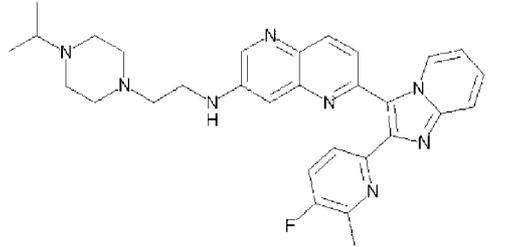
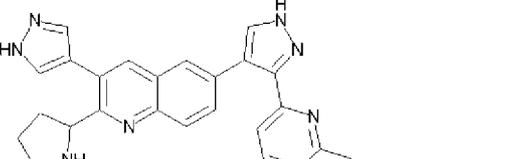
250		4-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4-пиперидил]морфолин	456.2
251		7-[4-(1-бензил-3-пиперидил)фенил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	537.1
252		N-бензил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	472.1
253		7-(1-изопропил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	397.2
254		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	444.2
255		2-(азетидин-3-ил)-N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]ацетамид	399.2
256		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[1-(пиперазин-1-илметил)винил]хинолин	411.1

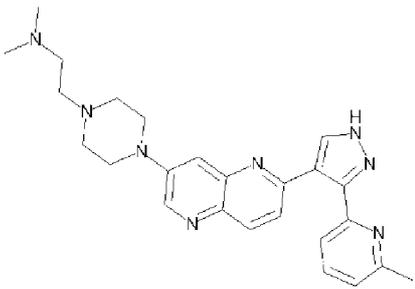
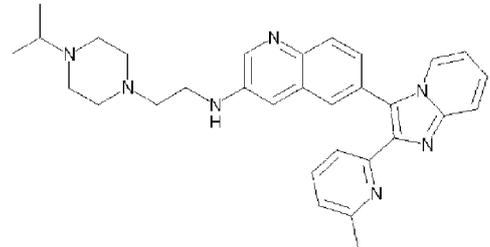
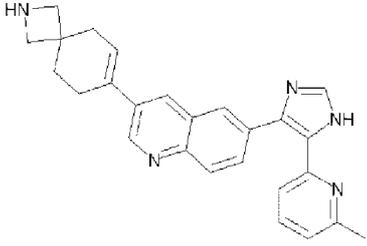
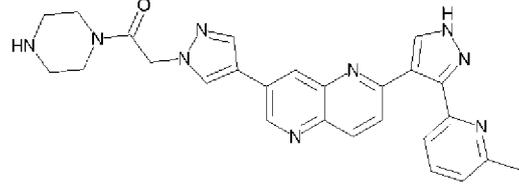
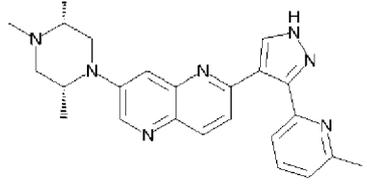
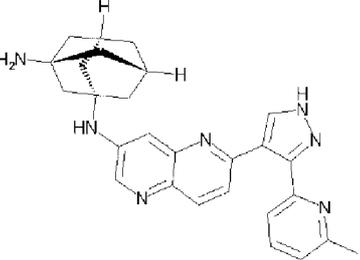
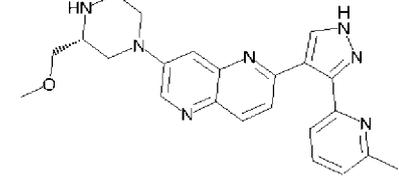
257		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-(1,4-дiazепан-1-ил)-1,5-нафтиридин	477.2
258		N-изопропил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	425.1
259		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)хиолин	368.2
260		7-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	384.2
261		4-[3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропил]морфолин	414.8
262		N-метил-2-[2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиазин-7-ил]этанамин	466.1
263		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	428.1

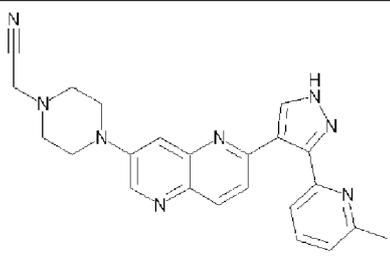
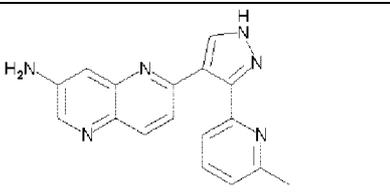
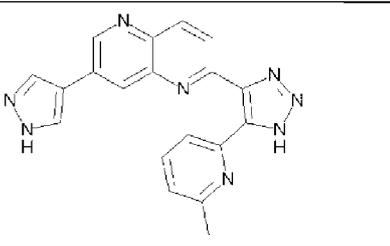
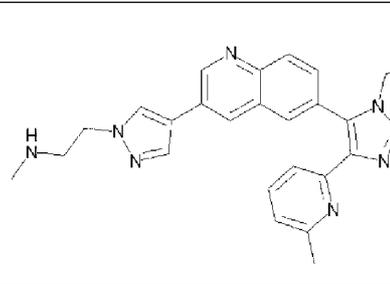
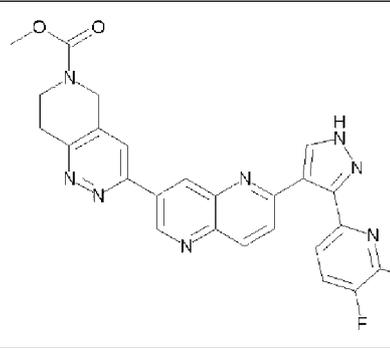
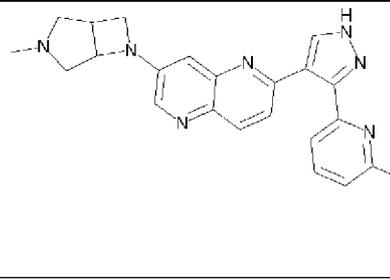
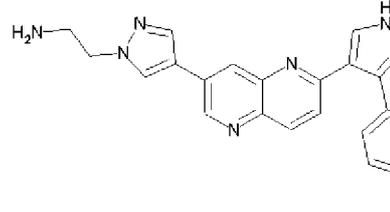
264		1-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N-метилпиперидин-4-амин	418.2
265		7-[4-(1-изопропил-3-пиперидил)фенил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	489.1
266		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	411.3
267		7-(7-этил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	437.1
268		4-[7-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	505.1
269		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(пиперазин-2-илметил)-1,5-нафтиридин-3-амин	401.2
270		[(2R)-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-2-ил]метанол	387.1

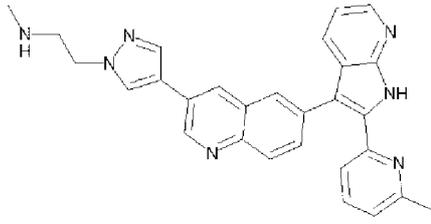
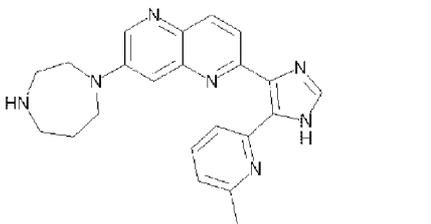
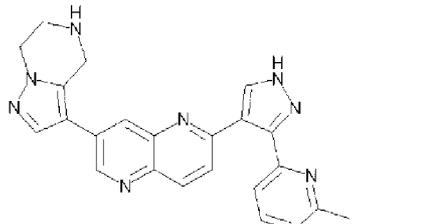
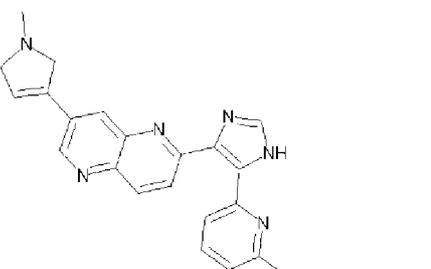
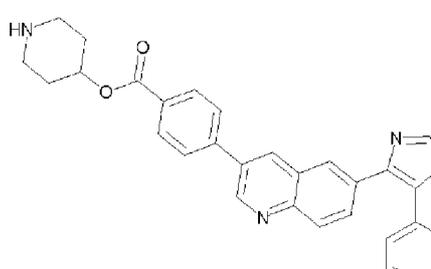
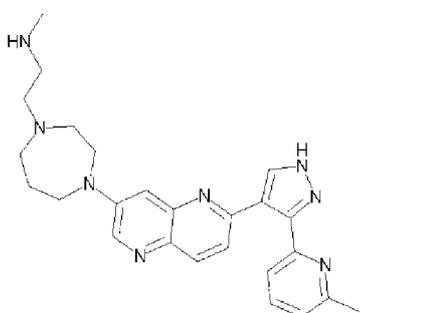
271		7-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	386.2
272		N,N-диметил-1-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	449.1
273		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	491.1
274		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(пирролидин-2-илметил)-1,4-дiazепан-1-ил]-1,5-нафтиридин	469.2
275		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]индан-1-амин	418.1
276		2-[3-[6-[3-(6-изопропил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	439.1
277		2-пиперазин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	444.1

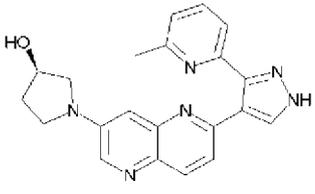
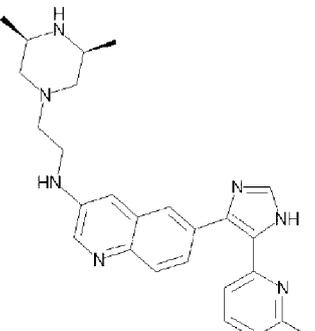
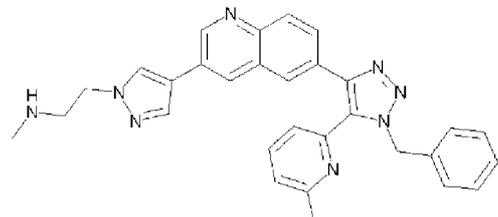
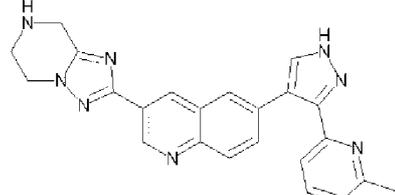
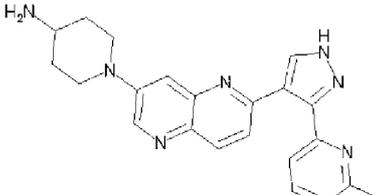
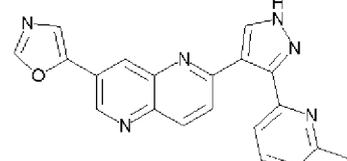
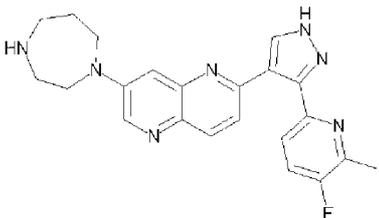
278		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)хинолин	418.1
279		[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-ил]метанамин	372.3
280		3-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	411.2
281		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанамин	415.2
282		1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-ол	387.2
283		2-[2,6-диметил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанамин	443.2
284		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,5-а]имидазол-7-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.1

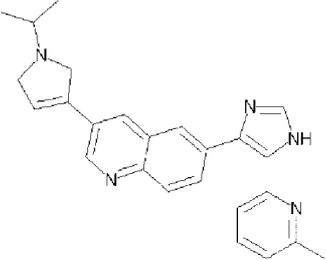
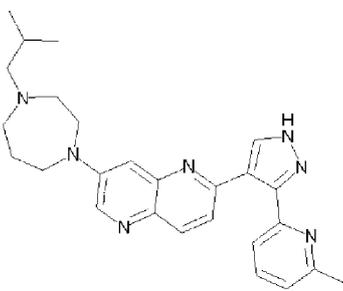
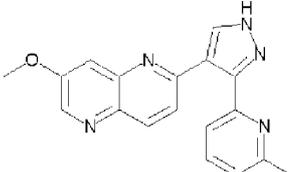
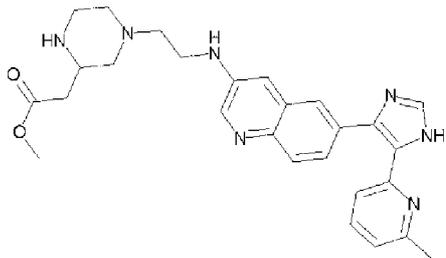
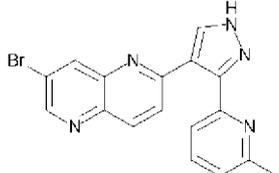
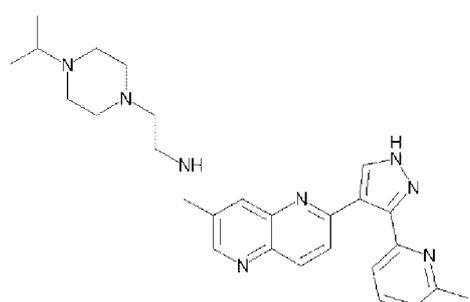
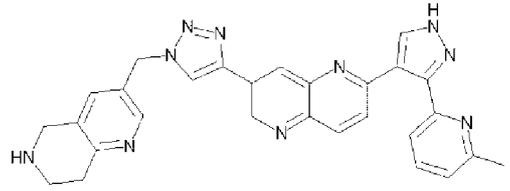
285	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-амин	450.3
286		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-3-морфолино-пропанамид	444.2
287		6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	421.1
288		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	513.1
289		3-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-с]пиридазин	439.1
290		6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-1,5-нафтиридин-3-амин	525.2
291		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-пирролидин-2-ил-хинолин	422.1

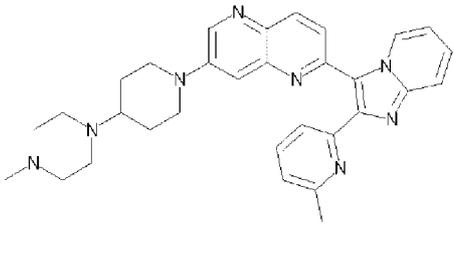
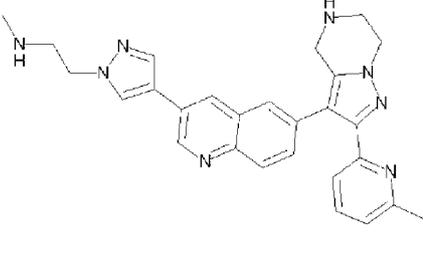
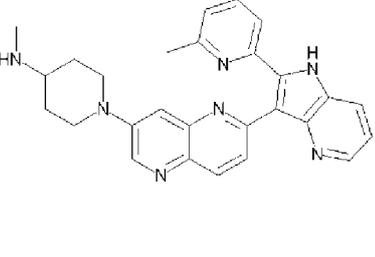
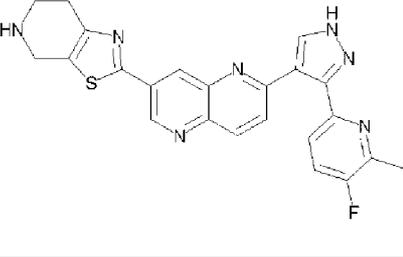
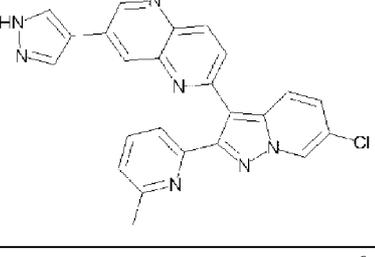
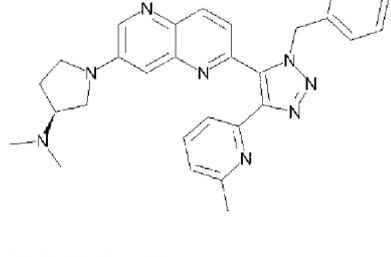
292		N,N-диметил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанамин	443.2
293		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]хинолин-3-амин	506.1
294		3-(2-азаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	408.3
295		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанон	480.2
296	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(2R,5R)-2,4,5-триметилпиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	414.2
297		рац-(5S,7R)-N1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]адамантан-1,3-диамин	452.1
298	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(3R)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	468.2

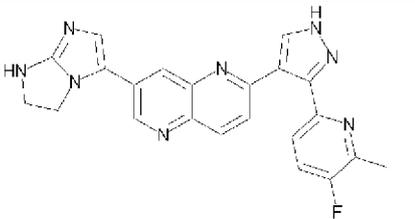
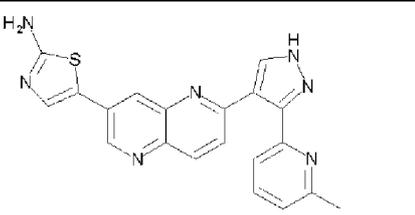
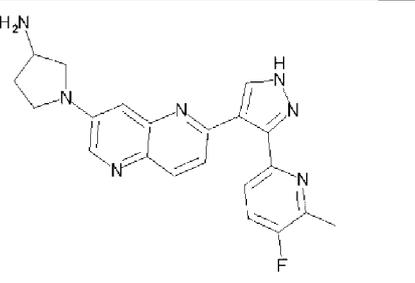
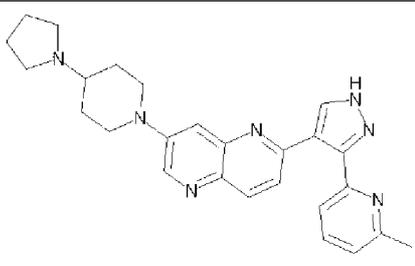
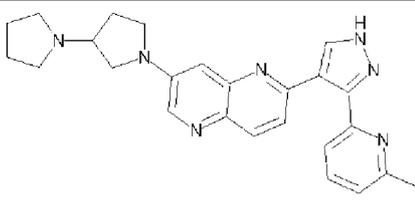
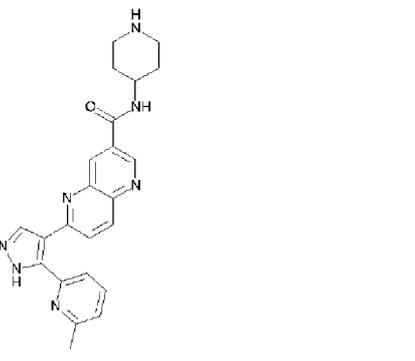
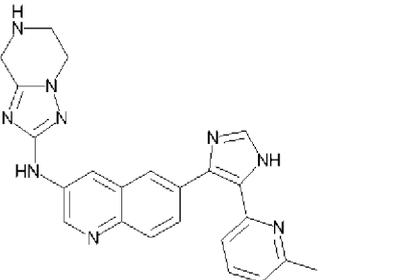
299		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]ацетонитрил	454.1
300		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	302.9
301		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	355.2
302		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-3-(3-пиридилметил)триазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	502.2
303		метил 3-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-с]пиридазин-6-карбоксилат	497.0
304		7-(3-метил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	398.1
305		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	397.2

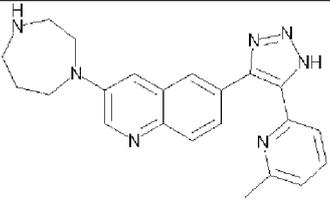
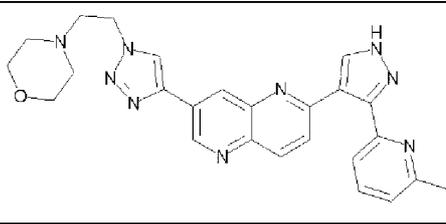
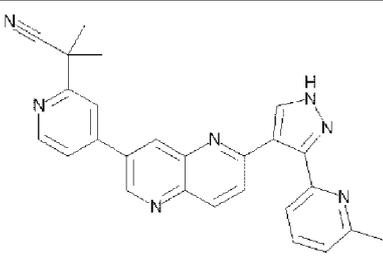
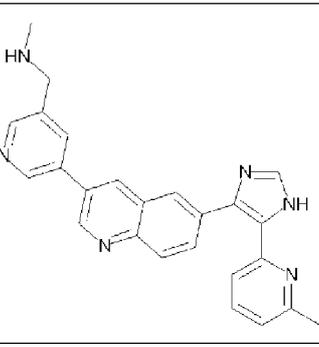
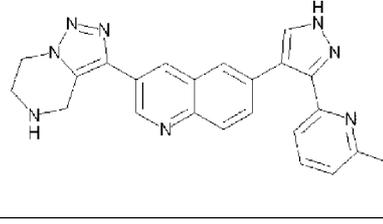
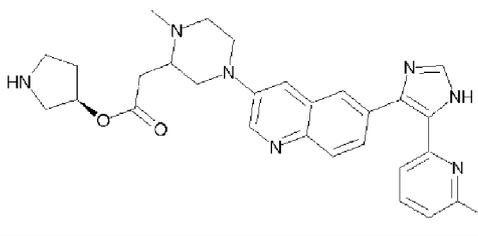
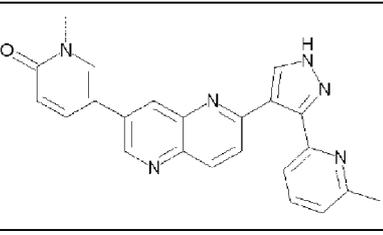
306		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	460.1
307		7-(1,4-дiazепан-1-ил)-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	386.2
308		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
309		7-(1-метил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	369.2
310		4-пиперидил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	490.1
311		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1,4-дiazепан-1-ил]этанамин	443.2

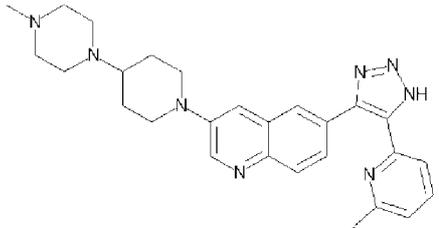
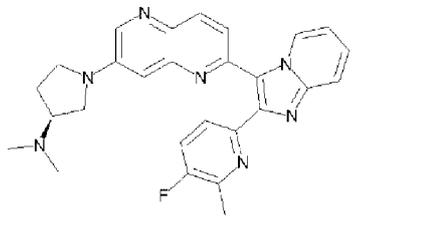
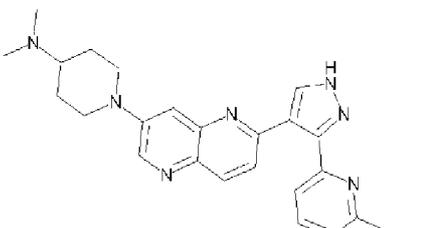
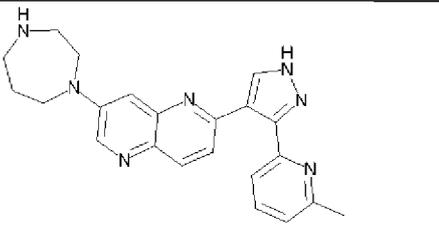
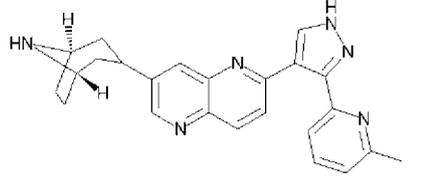
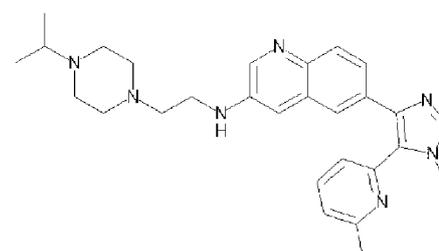
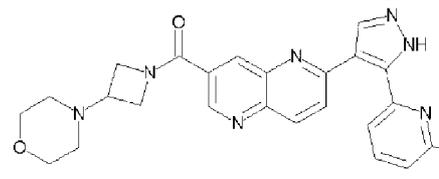
312	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3R)-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-ол	373.2
313		N-[2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	442.2
314		2-[4-[6-[1-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	501.3
315		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хинолин	409.2
316		1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	386.2
317		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол	354.4
318		7-(1,4-диазепан-1-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	404.5

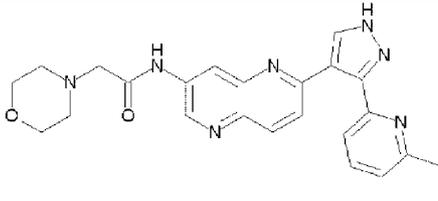
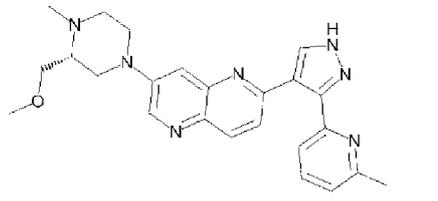
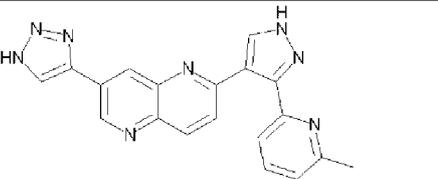
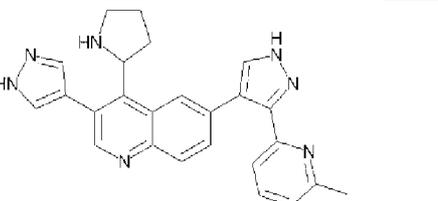
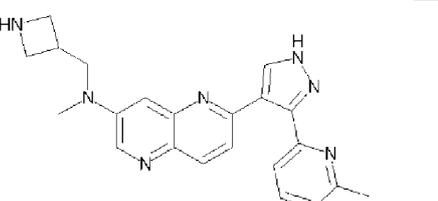
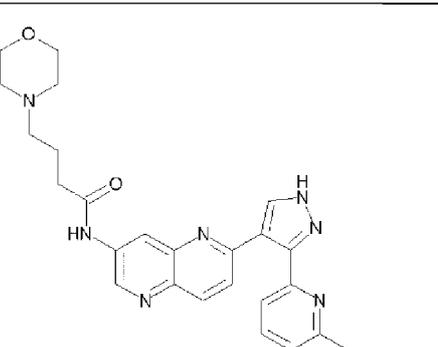
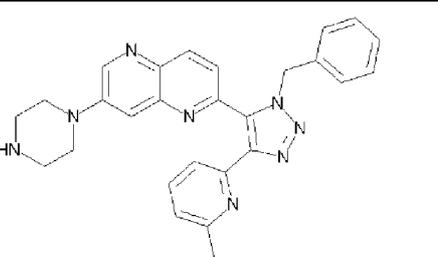
319		3-(1-изопропил-2,5-дигидропиррол-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	369.2
320		7-(4-изобутил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	442.2
321		7-метокси-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	318.4
322		метил 2-[4-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперазин-2-ил]ацетат	486.2
323		7-бром-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	366.1
324		2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метил]этанамин	470.9
325		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[1-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-илметил)триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	501.3

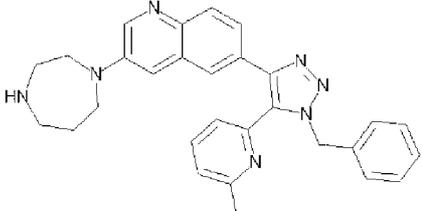
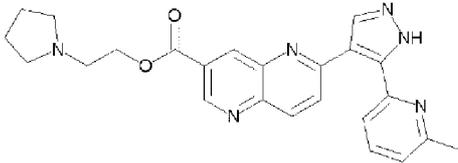
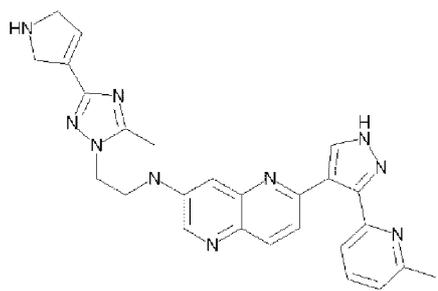
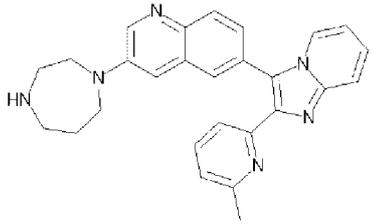
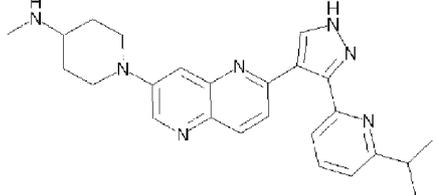
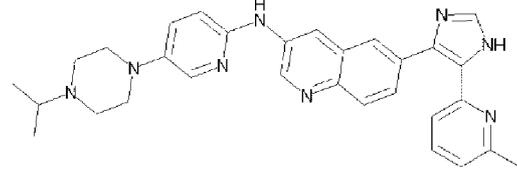
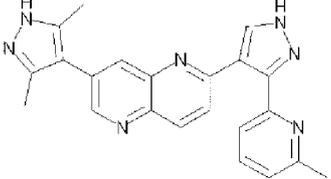
326		7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	519.3
327		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	465.1
328		N-метил-1-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	450.1
329		2-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин	444.1
330		2-[6-хлор-2-(6-метил-2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	438.1
331	 <p data-bbox="260 1805 451 1839">и энантиомер</p>	рац-(3S)-1-[6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	491.2

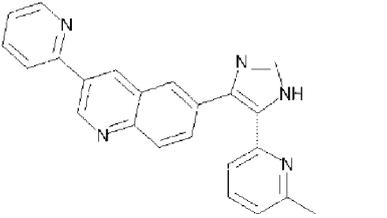
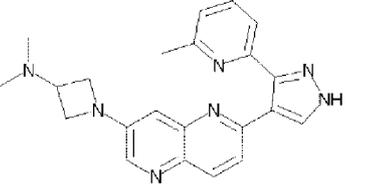
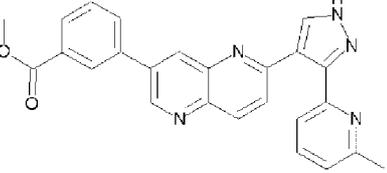
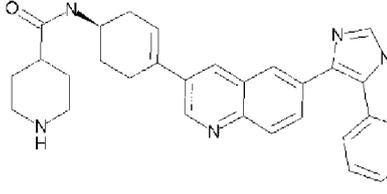
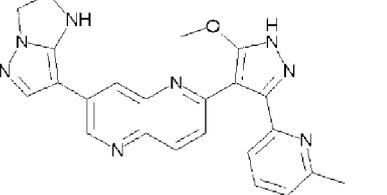
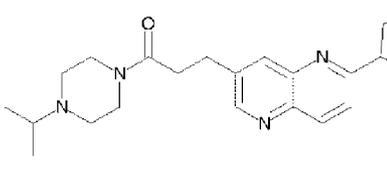
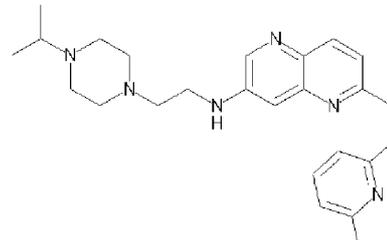
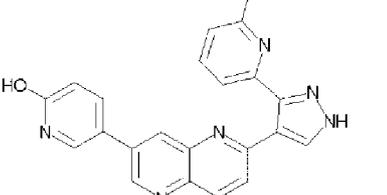
332		7-(6,7-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.4
333		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]тиазол-2-амин	386.1
334		1-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-амин	390.1
335		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-пирролидин-1-ил-1-пиперидил)-1,5-нафтиридин	440.3
336		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(3-пирролидин-1-илпирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин	426.2
337		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-пиперидил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	414.1
338		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хинолин-3-амин	424.1

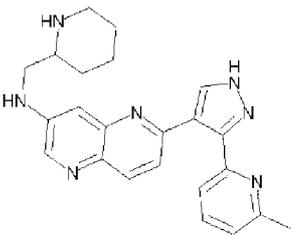
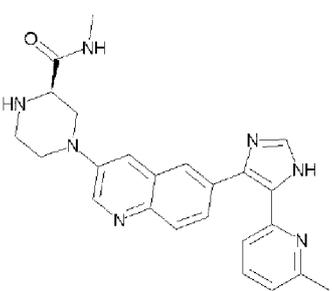
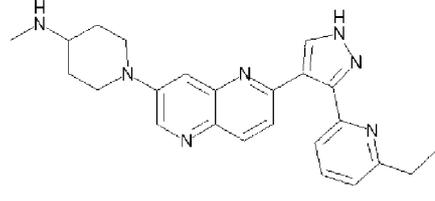
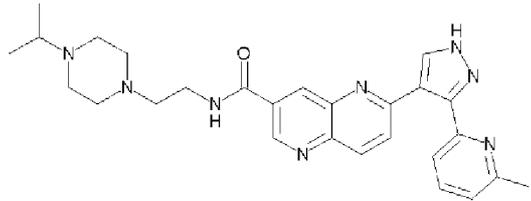
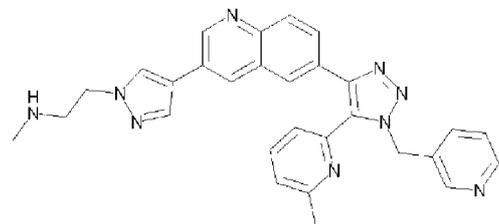
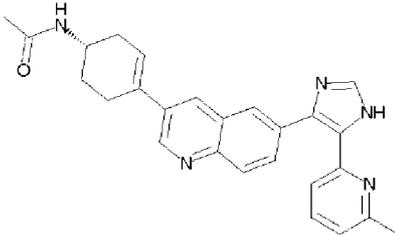
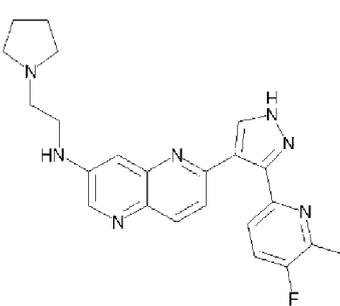
339		3-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]хинолин	386.2
340		4-[2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]триазол-1-ил]этил]морфолин	468.2
341		2-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-2-пиридил]пропаннитрил	432.2
342		N-метил-1-[5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3-пиридил]метанамин	407.1
343		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пирозин-3-ил)хинолин	409.2
344		[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[1-метил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	512.3
345		1-метил-5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-он	395.3

346		3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]хинолин	469.3
347		рац-(3S)-1-[6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	468.1
348		1-[6-[3-(6-этил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N,N-диметил-пиперидин-4-амин	428.2
349		7-(1,4-диазепан-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	386.2
350		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(1S,5R)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,5-нафтиридин	397.1
351		6-[1-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]этилхинолин-3-амин	547.2
352		[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-(3-морфолиноазетидин-1-ил)метанон	455.5

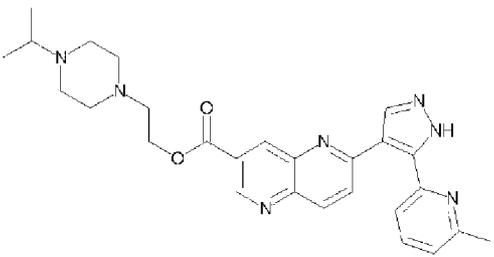
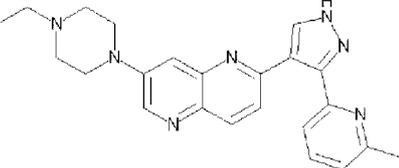
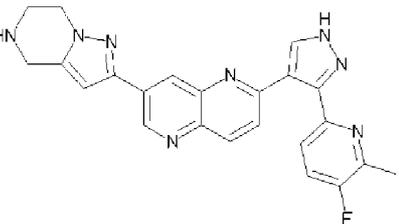
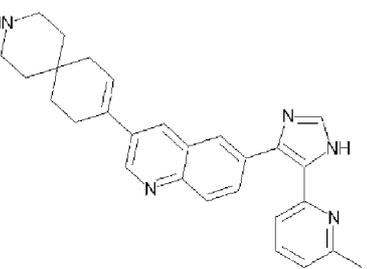
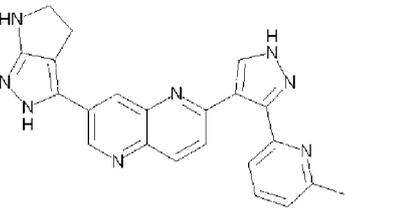
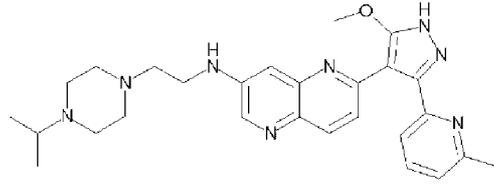
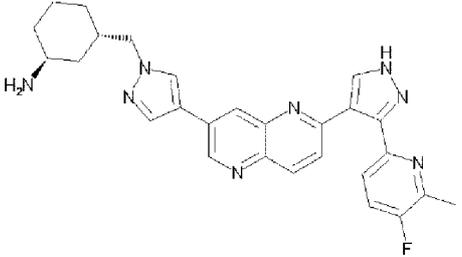
353		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-2-морфолино-ацетамид	430.2
354		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(3R)-3-(метоксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	430.2
355		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1H-триазол-4-ил)-1,5-нафтиридин	355.2
356		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)-4-пирролидин-2-ил-хинолин	422.1
357		N-(азетидин-3-илметил)-N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	386.3
358		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4-морфолино-бутанамид	458.2
359		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	463.1

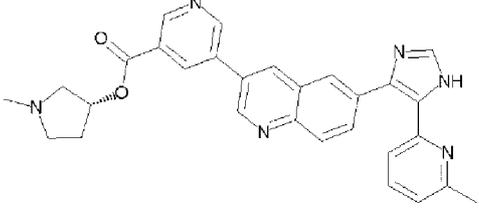
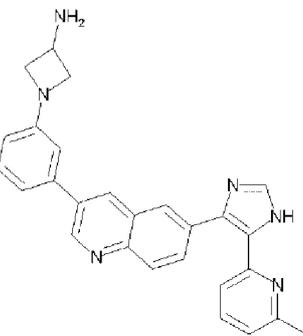
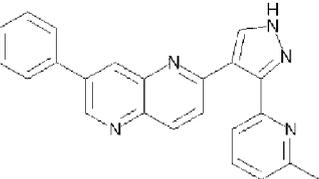
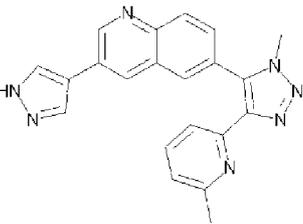
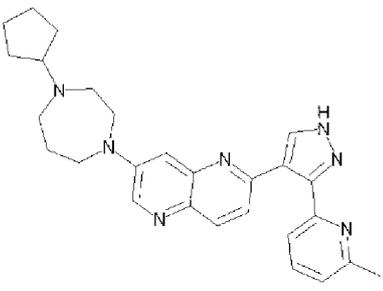
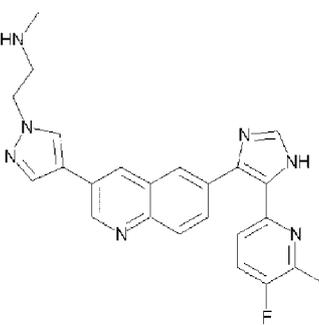
360		6-[1-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-(1,4-дiazепан-1-ил)хинолин	476.2
361		2-пирролидин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	429.1
362		7-[2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	477.2
363		3-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]хинолин	435.1
364		1-[6-[3-(6-изопропил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N-метилпиперидин-4-амин	428.1
365		N-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	505.1
366		7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	382.2

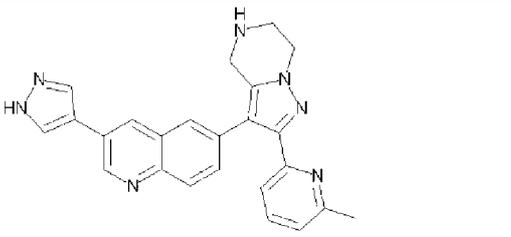
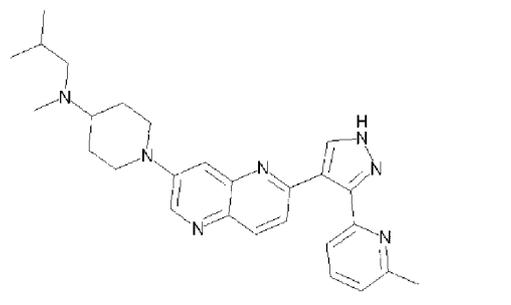
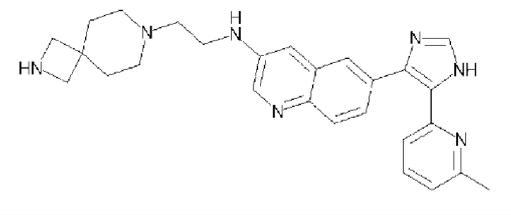
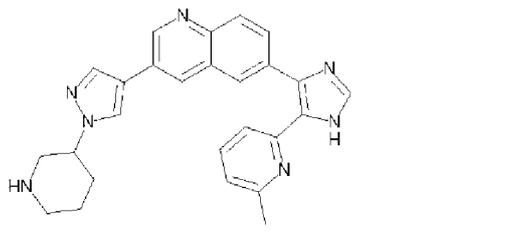
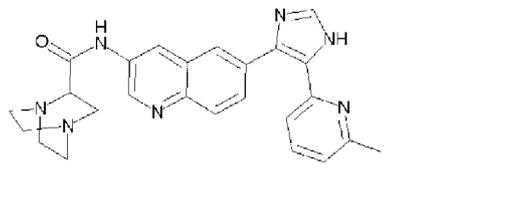
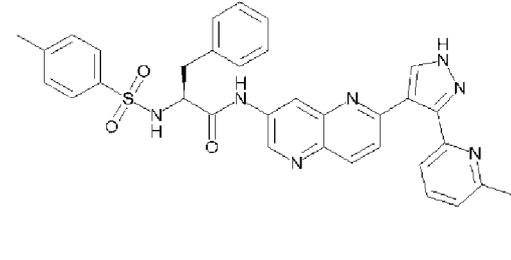
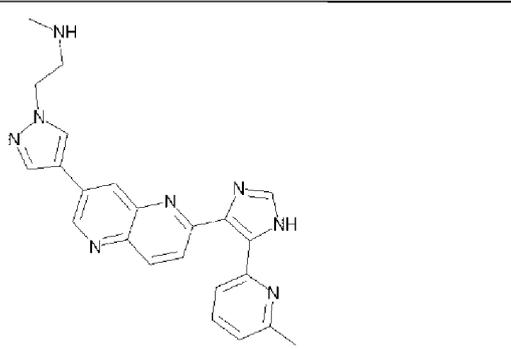
367		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(2-пиридил)хинолин	364.2
368		N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-амин	386.2
369		метил 3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]бензоат	422.2
370		N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пиперидин-4-карбоксамид	493.2
371		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-7-ил)-2-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	452.2
372		1-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропан-1-он	469.8
373		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-1,5-нафтиридин-3-амин	548.2
374		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-ол	381.3

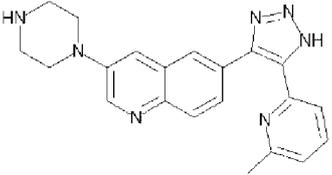
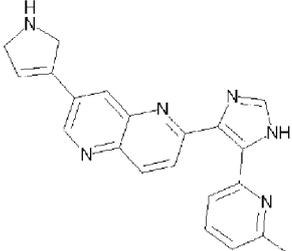
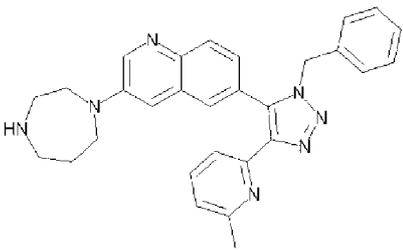
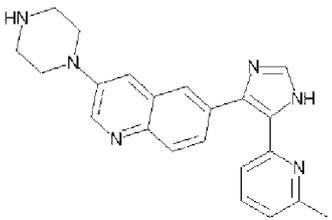
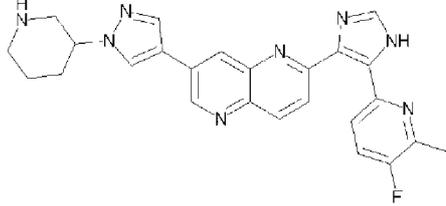
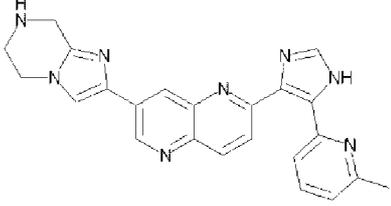
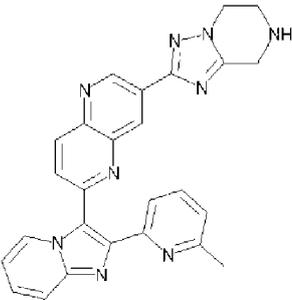
375		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-пиперидилметил)-1,5-нафтиридин-3-амин	400.2
376		(2R)-N-метил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-карбоксамид	428.2
377		1-[6-[3-(6-этил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N-метил-пиперидин-4-амин	414.2
378		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	485.3
379		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1-(3-пиридилметил)триазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	502.2
380		N-[(1S)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамид	424.0
381		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	418.1

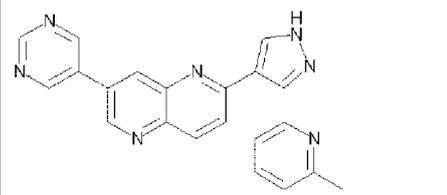
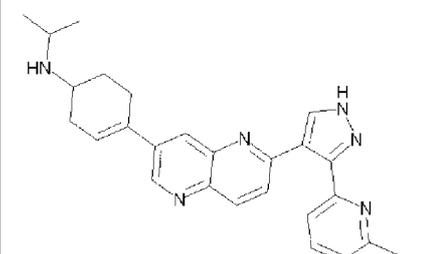
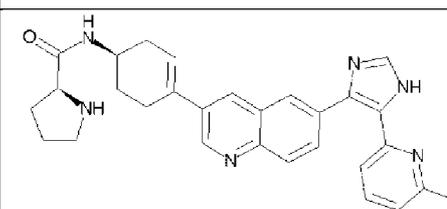
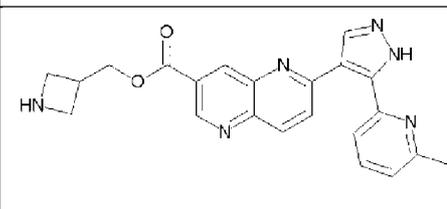
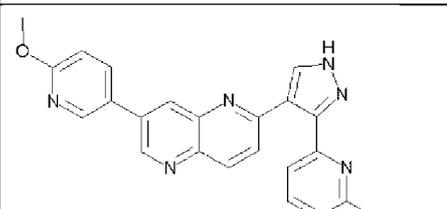
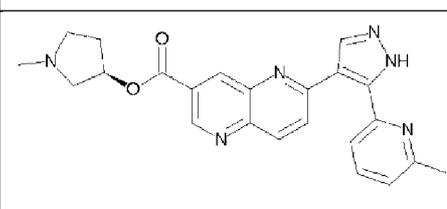
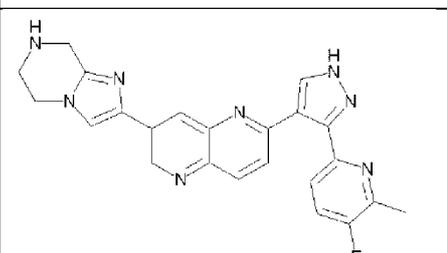
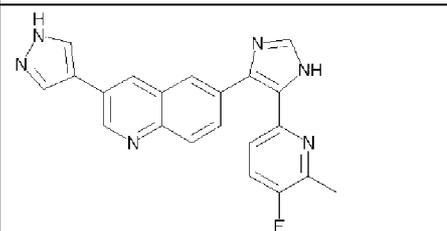
382		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	462.1
383		7-(1,4-дiazепан-1-ил)-2-[3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	440.2
384		(2S)-N-метил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-карбоксамид	428.1
385		3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1-морфолино-пропан-1-он	428.8
386		7-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	409.2
387		3-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	411.1
388		(2S)-N-[1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-4-пиперидил]пирролидин-2-карбоксамид	482.1

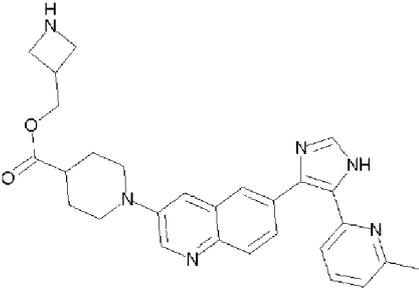
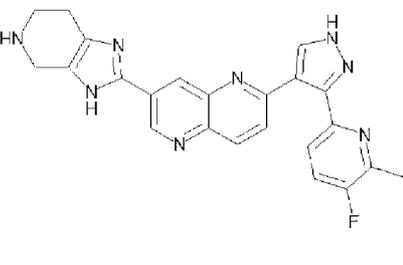
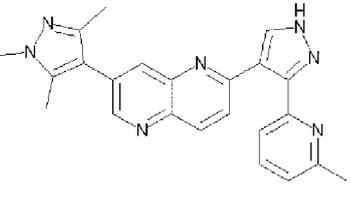
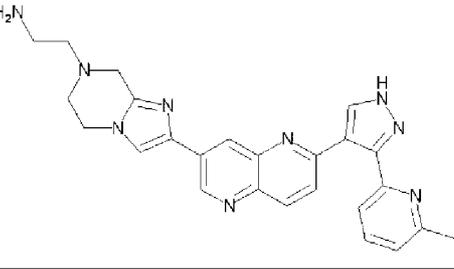
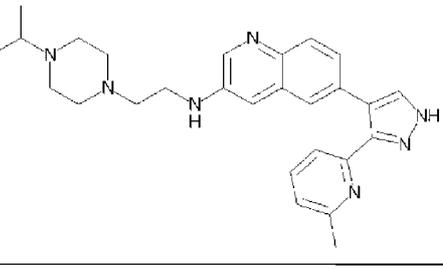
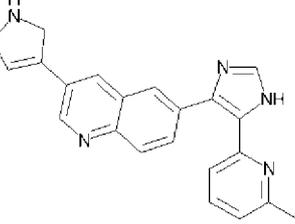
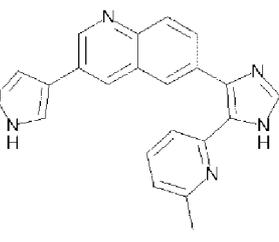
389		2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	486.2
390		7-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	400.1
391		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	427.3
392		9-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3-азаспиро[5.5]ундец-9-ен	436.1
393		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2,4,5,6-тетрагидропирроло[2,3-с]пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин	395.0
394		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	487.3
395	 <p>и энантиомер</p>	рац-(1S,3S)-3-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклогексанамин	483.2

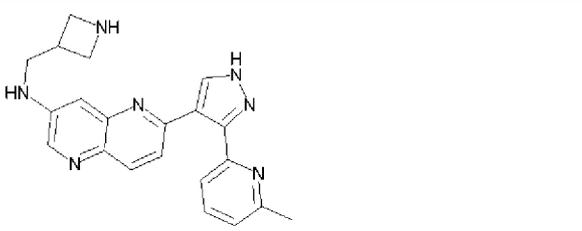
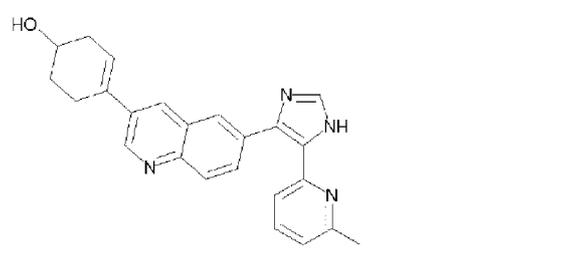
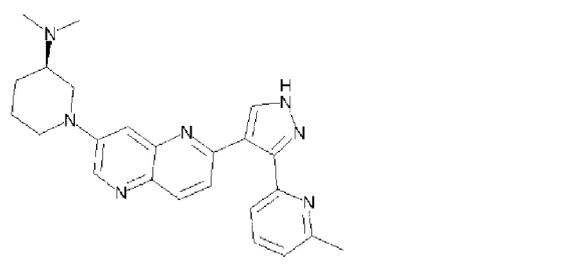
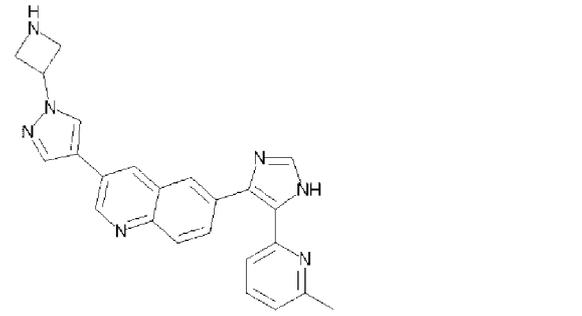
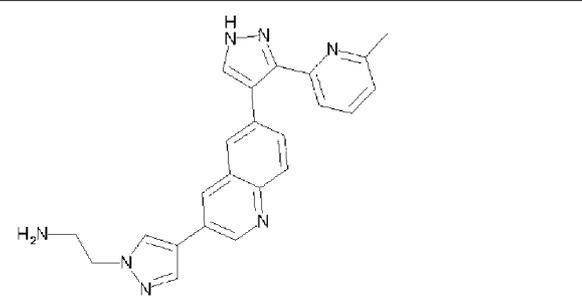
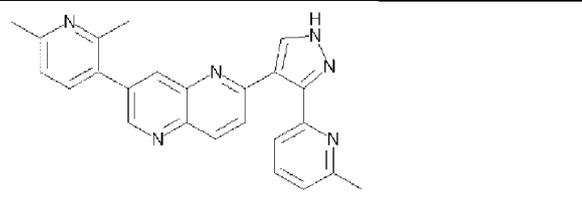
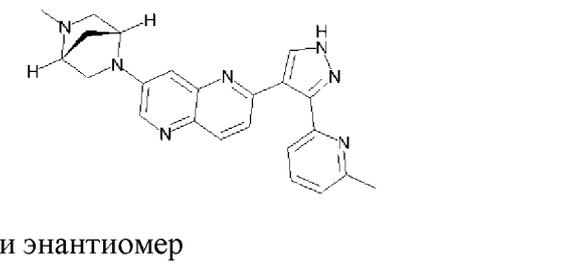
396		<p>[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиридин-3- карбоксилат</p>	491.2
397		<p>1-[3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)- 1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]фенил]азетидин-3- амин</p>	433.1
398		<p>2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H- пиразол-4-ил]-7-фенил-1,5- нафтиридин</p>	364.3
399		<p>6-[3-метил-5-(6-метил-2- пиридил)триазол-4-ил]-3-(1H- пиразол-4-ил)хинолин</p>	368.1
400		<p>7-(4-циклопентил-1,4-дiazепан- 1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)- 1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин</p>	454.2
401		<p>2-[4-[6-[5-(5-фтор-6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиразол-1-ил]-N- метил-этанамин</p>	428.1

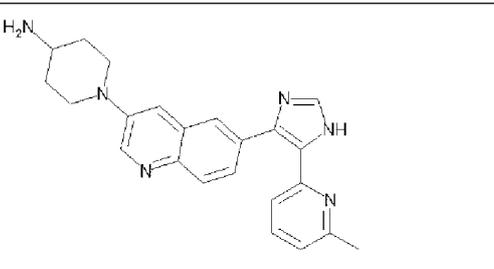
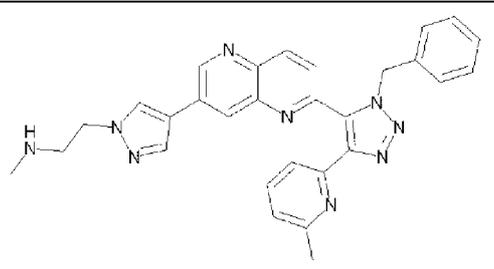
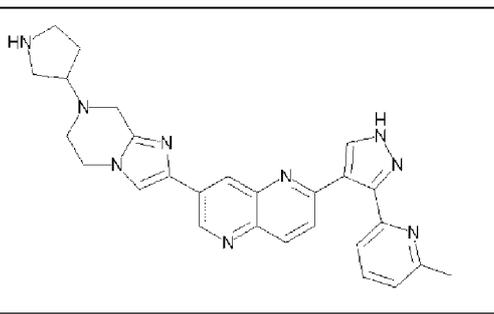
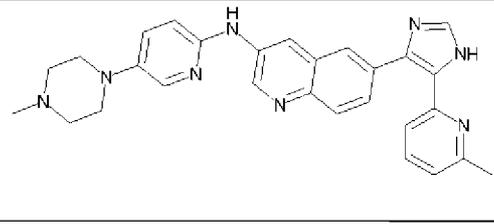
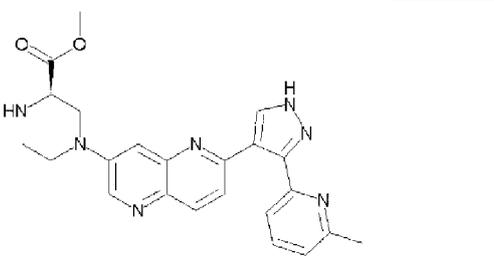
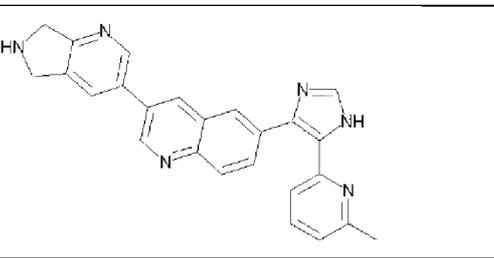
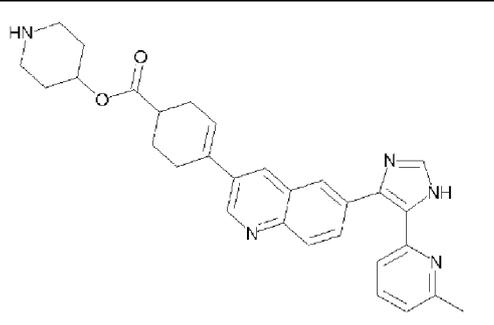
402		6-[2-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	408.2
403		N-изобутил-N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	456.2
404		N-[2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	454.1
405		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]хинолин	436.2
406		N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамид	440.1
407		рац-(2S)-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-3-фенил-2-(п-толилсульфониламино)пропанамид	603.6
408		N-метил-2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	411.1

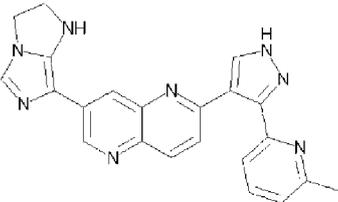
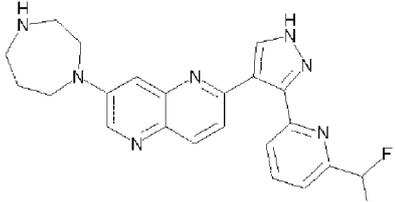
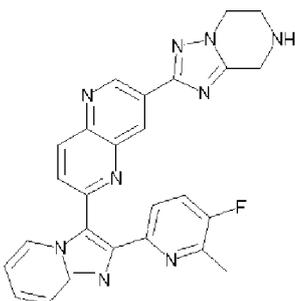
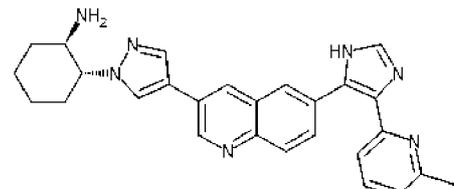
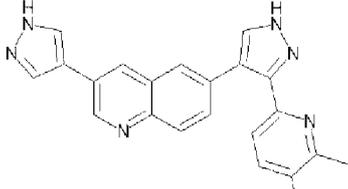
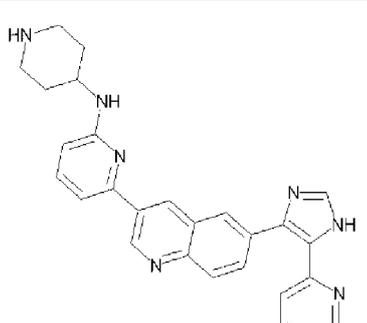
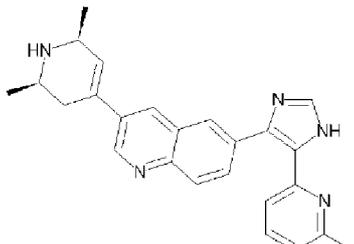
409		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	372.1
410		7-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	355.2
411		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-(1,4-дiazепан-1-ил)хинолин	476.2
412		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	371.1
413		2-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-7-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	455.2
414		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
415		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	460.2

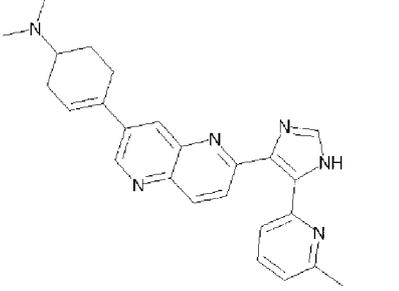
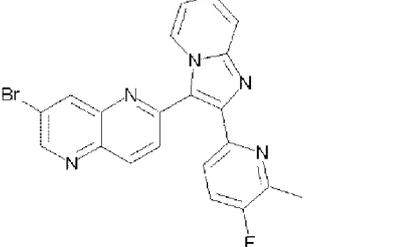
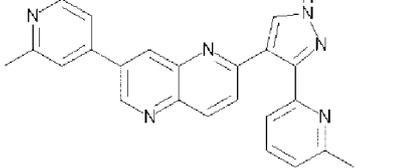
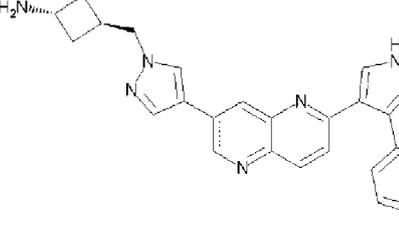
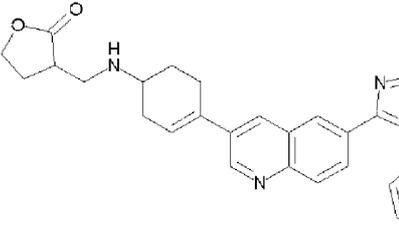
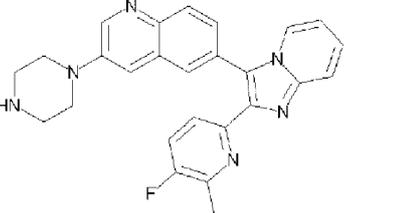
416		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-пиримидин-5-ил-1,5-нафтиридин	366.2
417		N-изопропил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	425.1
418		(2S)-N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксамид	479.2
419		азетидин-3-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	401.0
420		7-(6-метокси-3-пиридил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.1
421		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	415.2
422		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)-1,5-нафтиридин	427.1
423		6-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	371.1

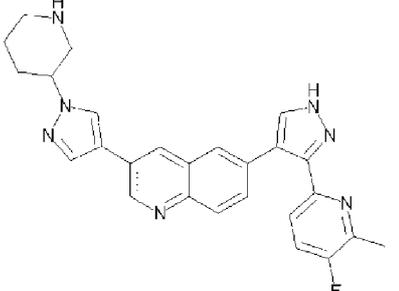
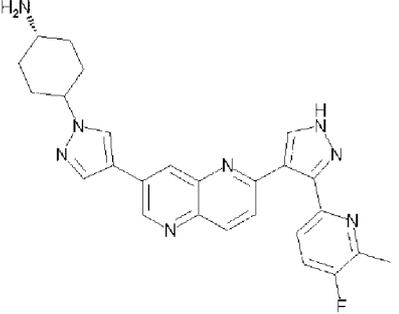
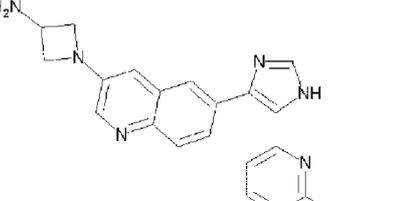
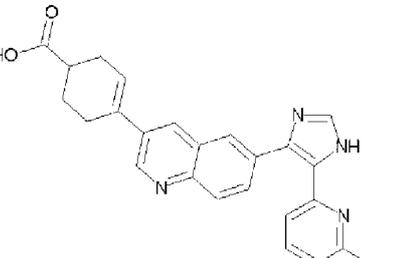
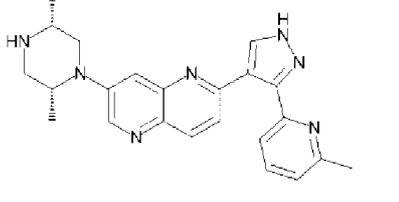
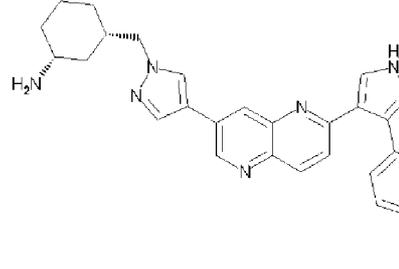
424		азетидин-3-илметил 1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксилат	483.2
425		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин	427.2
426		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	396.1
427		2-[2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]этанамин	452.1
428		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин-3-амин	456.2
429		3-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин	354.2
430		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-(1Н-пиразол-4-ил)хинолин	353.3

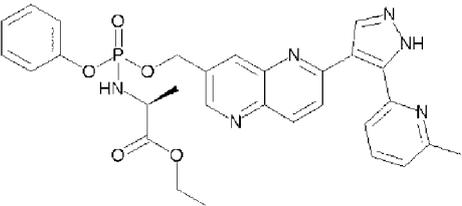
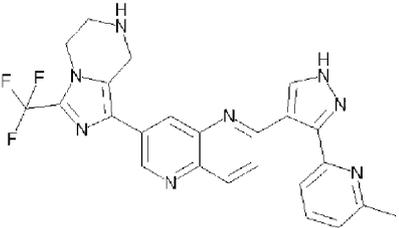
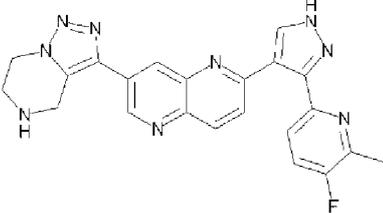
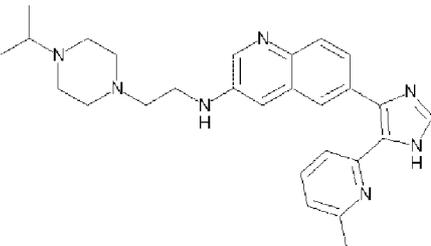
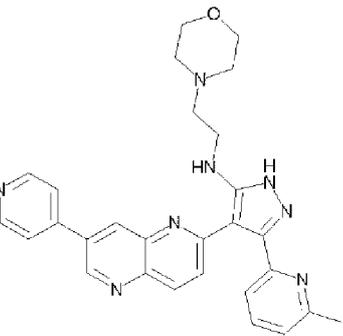
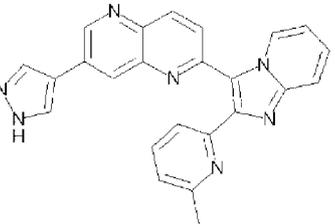
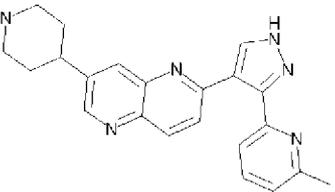
431		N-(азетидин-3-илметил)-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	372.1
432		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ол	383.0
433		(3R)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-3-амин	414.3
434		3-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	408.2
435		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	396.1
436		7-(2,6-диметил-3-пиридил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	393.1
437	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-1,5-нафтиридин	398.2

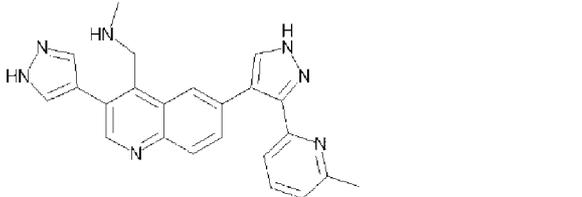
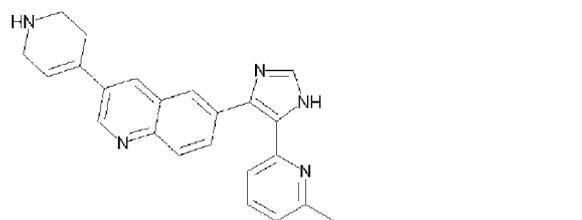
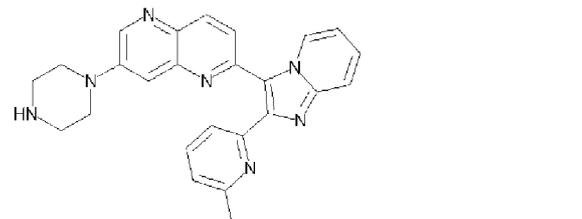
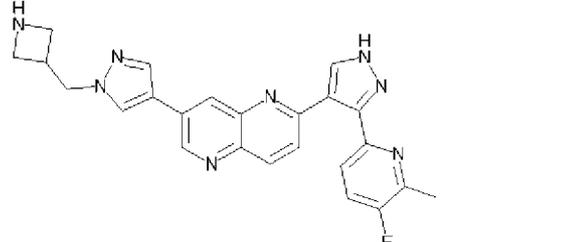
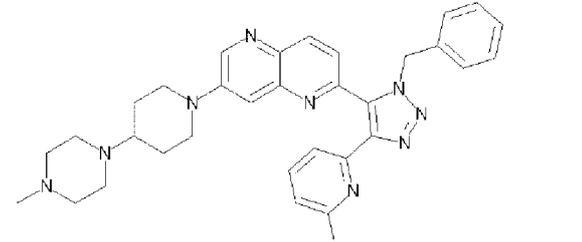
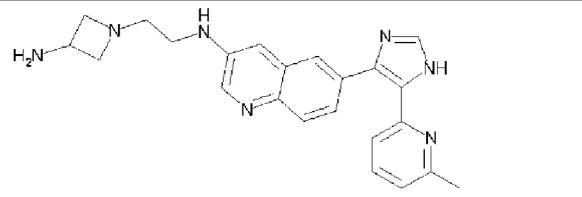
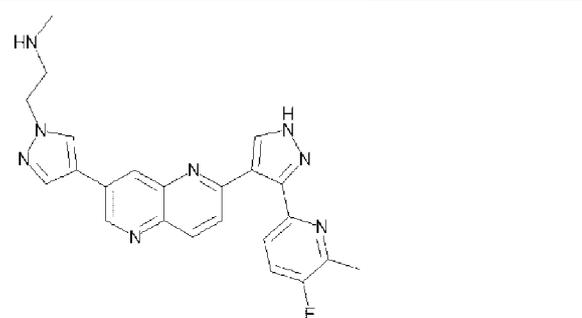
438		1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-амин	385.1
439		2-[4-[6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	502.1
440		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(7-пирролидин-3-ил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	478.1
441		N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	477.1
442		метил (2R)-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-2-карбоксилат	430.1
443		3-(6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-в]пиридин-3-ил)-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	405.0
444		4-пиперидил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоксилат	494.0

445		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,5-а]имидазол-7-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.2
446		7-(1,4-диазепан-1-ил)-2-[3-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	422.2
447		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	478.1
448		(1R,2R)-2-[4-[6-[4-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-5-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]циклогексанамин	450.0
449		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	371.1
450		6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-амин	462.1
451		3-[(2R,6S)-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	396.1

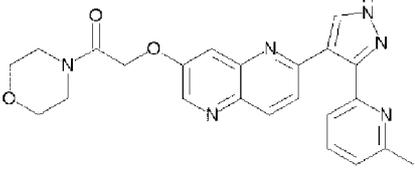
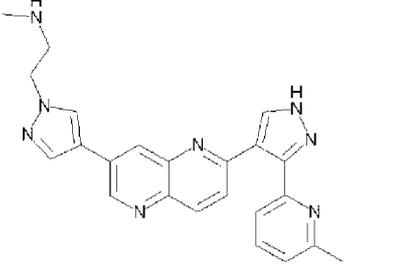
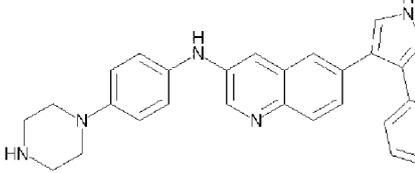
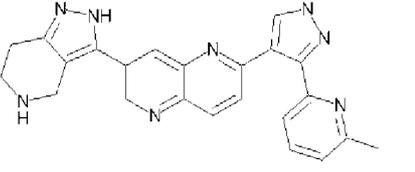
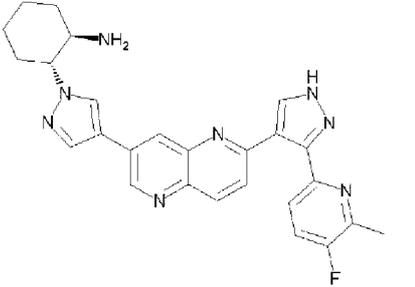
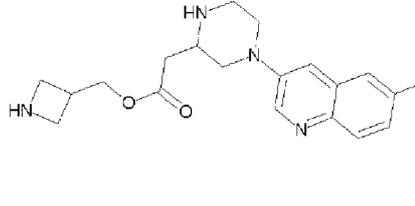
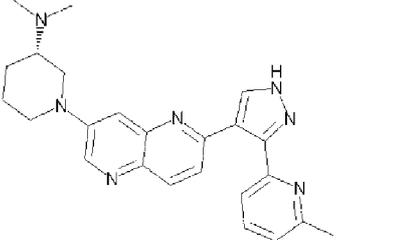
452		N,N-диметил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	411.1
453		7-бром-2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	434.2
454		7-(2-метил-4-пиридил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	379.1
455		3-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклобутанамин	455.1
456		3-[[[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]амино]метил]тетрагидрофуран-2-он	480.3
457		6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	439.2

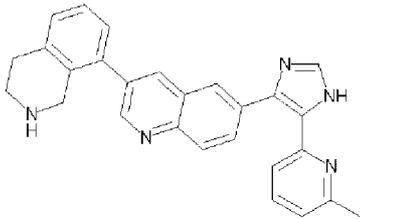
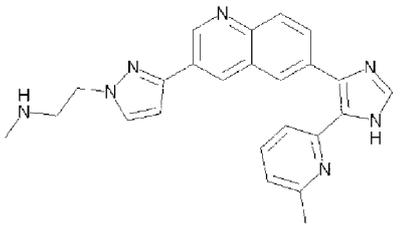
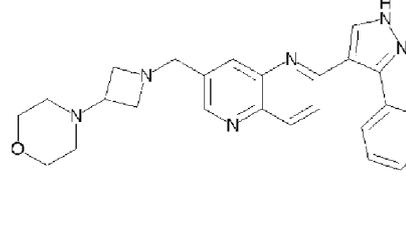
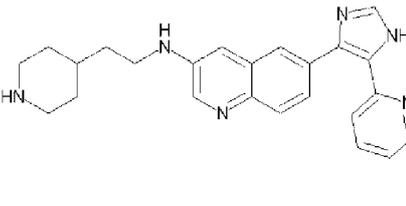
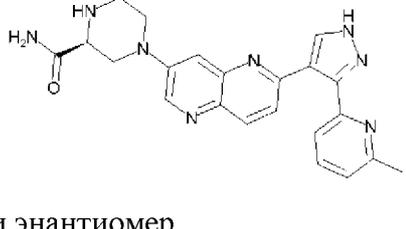
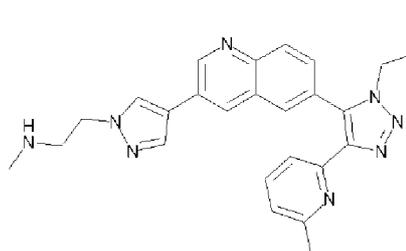
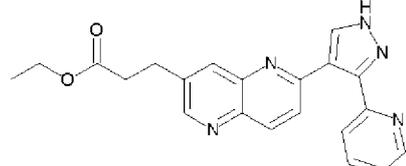
458		6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]хинолин	454.2
459	 <p>и энантиомер</p>	4-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]циклогексанамин	469.2
460		1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]азетидин-3-амин	357.2
461		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота	411.0
462	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(2R,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-1,5-нафтиридин	400.2
463	 <p>и энантиомер</p>	рац-(1R,3S)-3-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклогексанамин	483.2

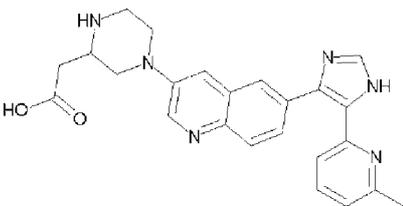
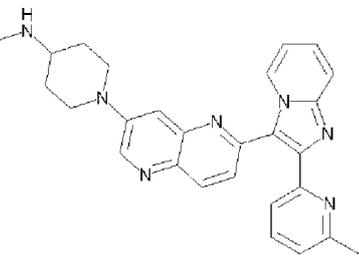
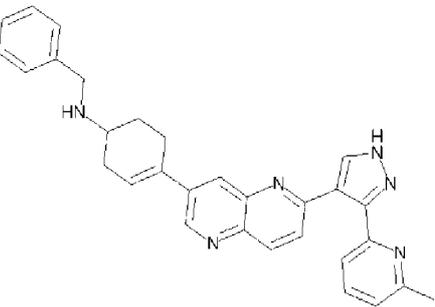
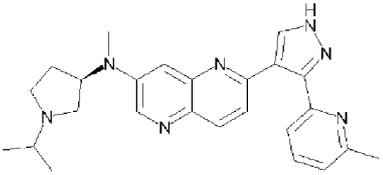
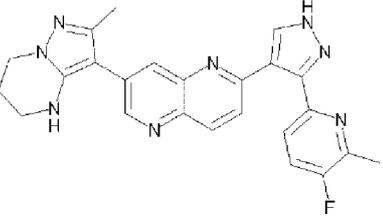
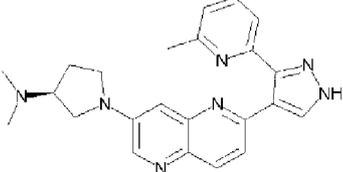
464		этил (2S)-2-[[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метокси-фенокси-фосфорил]амино]пропаноат	573.3
465		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-1,5-нафтиридин	477.1
466		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	428.2
467		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	456.2
468		3-(6-метил-2-пиридил)-N-(2-морфолиноэтил)-4-[7-(4-пиридил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1H-пиразол-5-амин	493.2
469		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	404.2
470		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-пиперидил)-1,5-нафтиридин	371.1

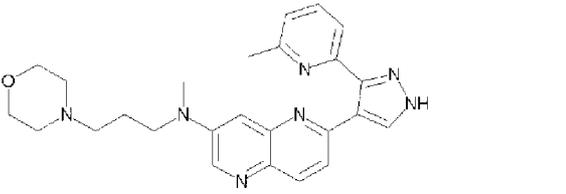
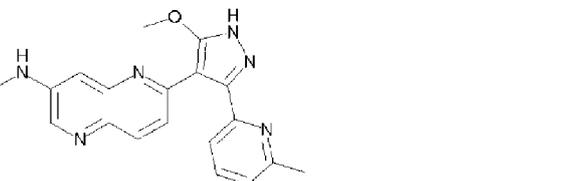
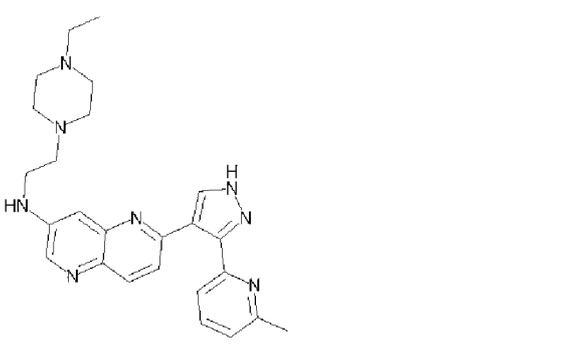
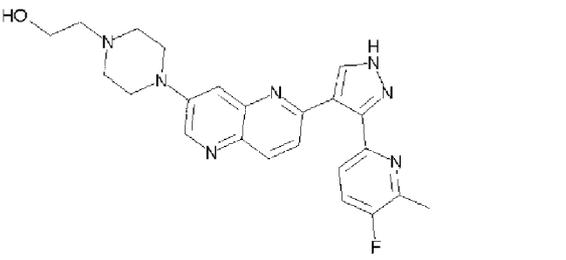
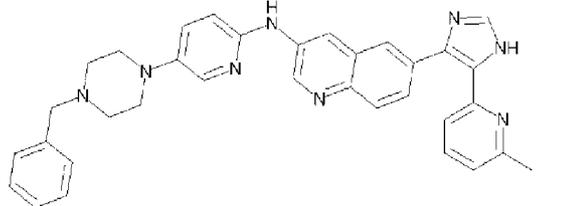
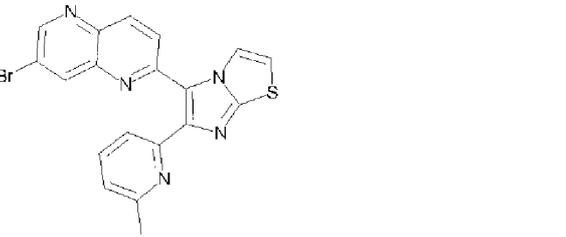
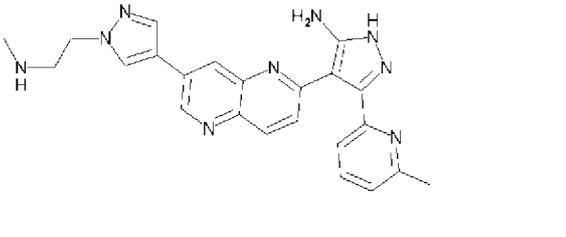
471		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)-4-хинолил]метанамин	396.5
472		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолин	368.0
473		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	422.1
474		7-[1-(азетидин-3-илметил)пиразол-4-ил]-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	441.2
475		2-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-1,5-нафтиридин	560.3
476		N-[2-(3-аминоазетидин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	400.2
477		2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамина	429.2

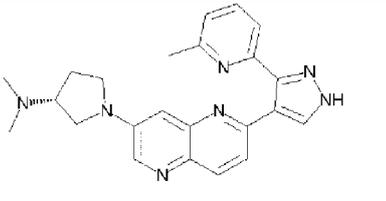
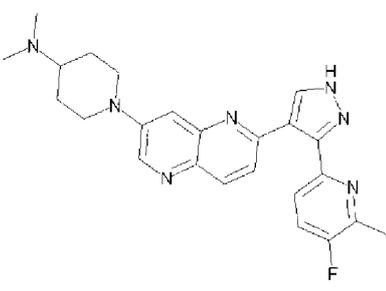
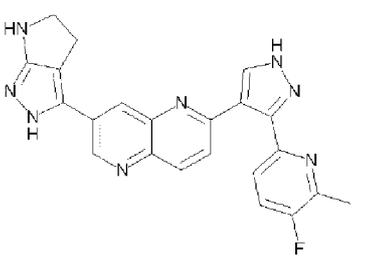
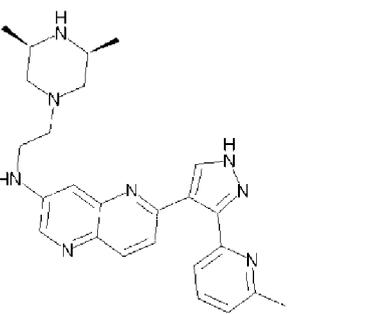
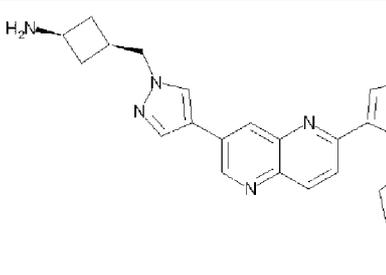
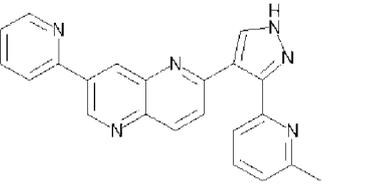
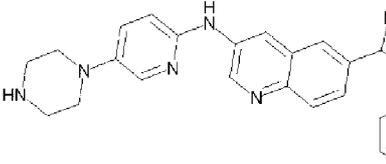
478		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	457.2
479		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	373.2
480		2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол-4-карбоксамид	398.2
481		2-[4-[6-[3-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	447.1
482		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	372.1
483		2-[2-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-4-метил-1H-имидазол-5-ил]этанамин	429.1
484		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	422.1
485		4-пиперидил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	415.1

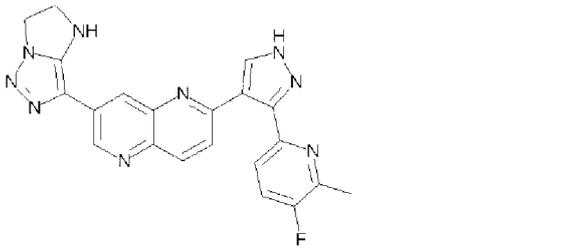
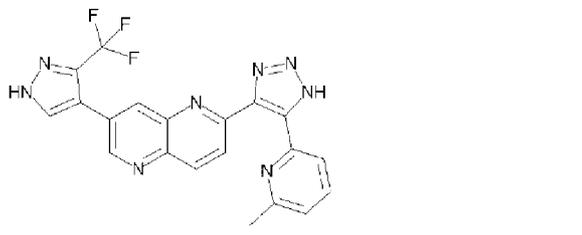
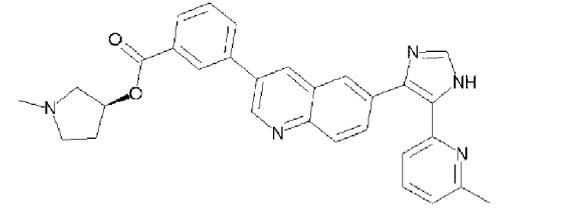
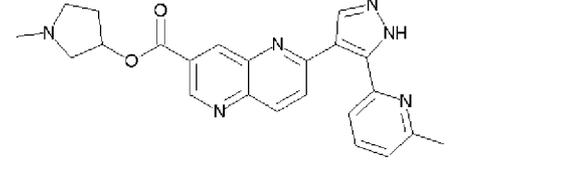
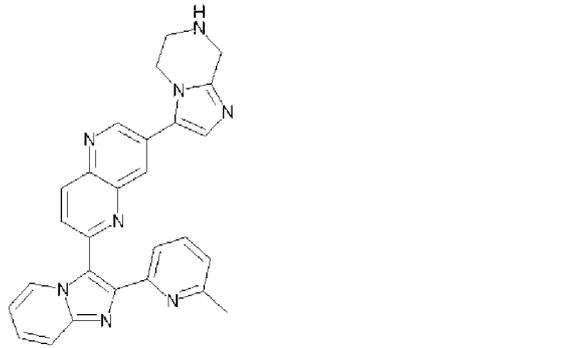
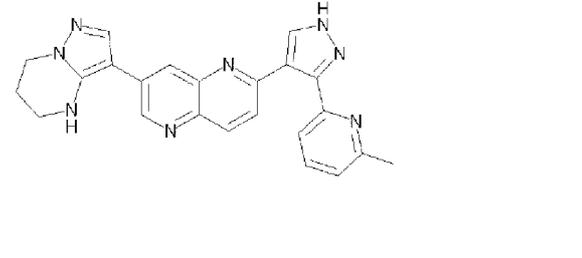
486		2-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]окси]-1-морфолино-этанон	431.5
487		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	411.2
488		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(4-пиперазин-1-илфенил)хинолин-3-амин	462.2
489		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
490		(1R,2R)-2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]циклогексанамин	469..2
491		азетидин-3-илметил 2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	498.3
492		(3S)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-3-амин	414.2

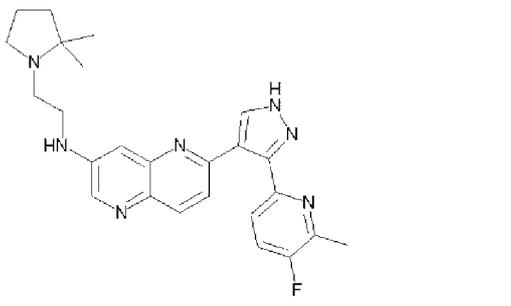
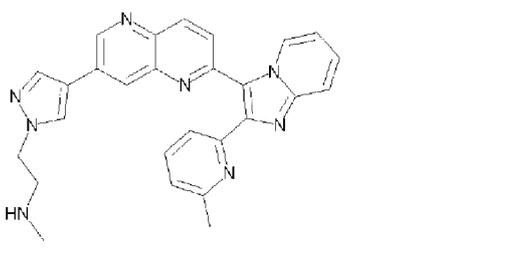
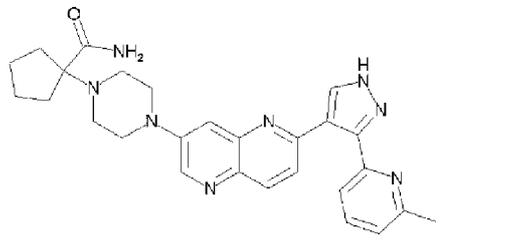
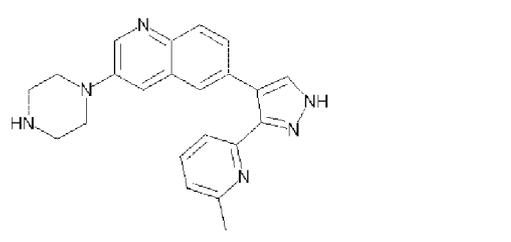
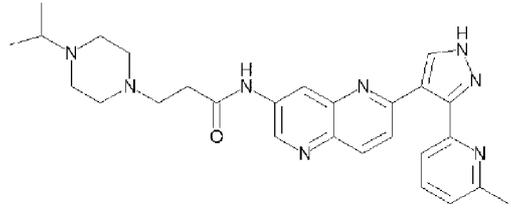
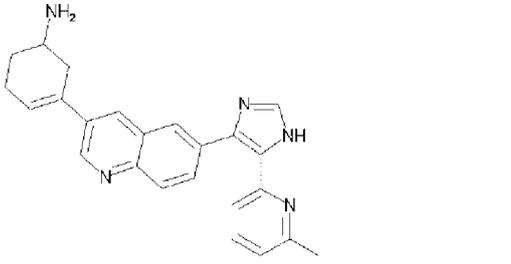
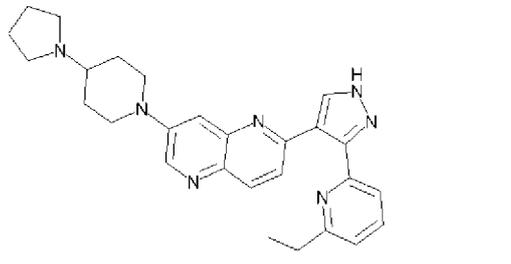
493		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)хинолин	418.1
494		N-метил-2-[3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	410.1
495		4-[1-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метил]азетидин-3-ил]морфолин	442.4
496		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-[2-(4-пиперидил)этил]хинолин-3-амин	413.2
497	 <p data-bbox="260 1361 451 1395">и энантиомер</p>	рац-(2S)-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-2-карбоксамид	415.2
498		2-[4-[6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	501.2
499		этил 3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропаноат	388.1

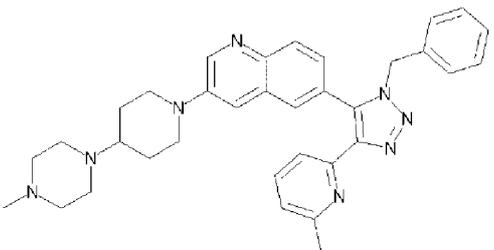
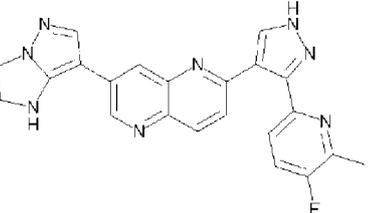
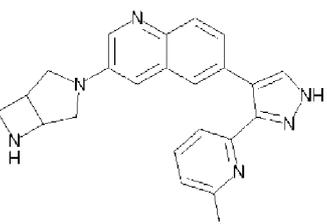
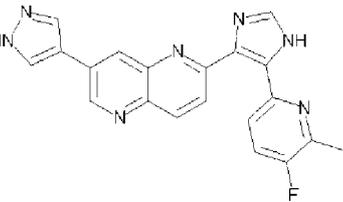
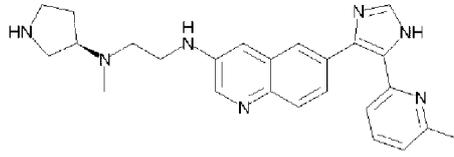
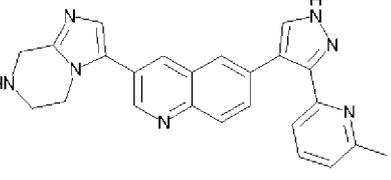
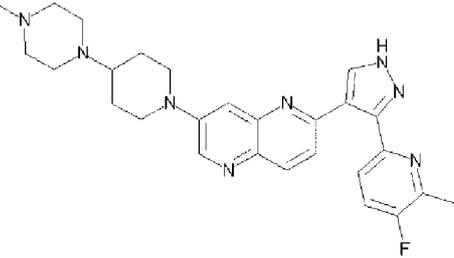
500		2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]уксусная кислота	429.1
501		N-метил-1-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	450.2
502		N-бензил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	473.1
503	 <p>и энантиомер</p>	N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[рац-(3R)-1-изопропилпирролидин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	428.2
504		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	441.1
505	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-амин	400.1

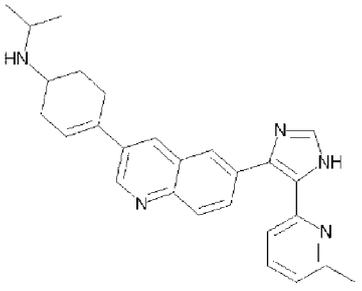
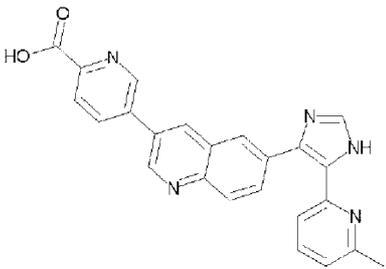
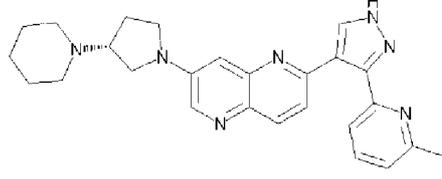
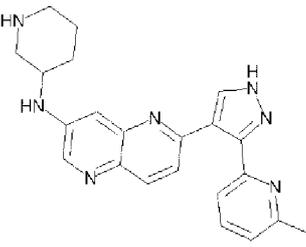
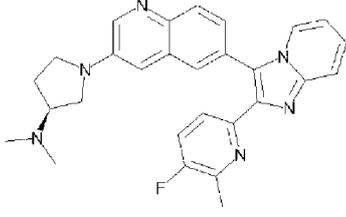
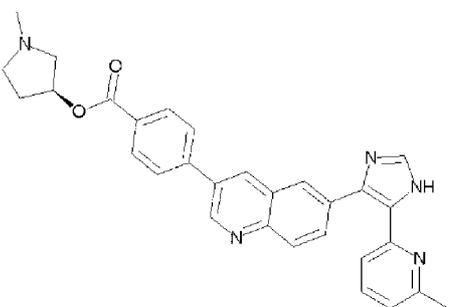
506		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-морфолинопропил)-1,5-нафтиридин-3-амин	444.2
507		6-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-метил-1,5-нафтиридин-3-амин	347.2
508		N-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	443.3
509		2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанол	434.1
510		N-[5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	553.1
511		5-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-6-(6-метил-2-пиридил)имидазо[2,1-b]тиазол	422.9
512		4-[7-[1-[2-(метиламино)этил]пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-5-амин	426.3

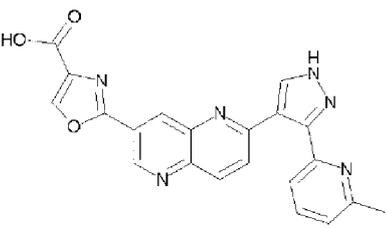
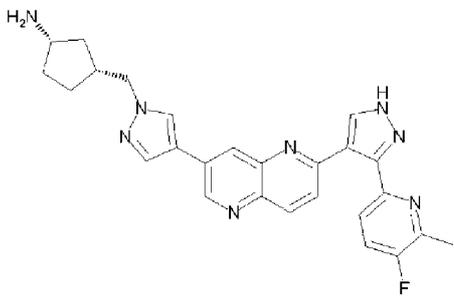
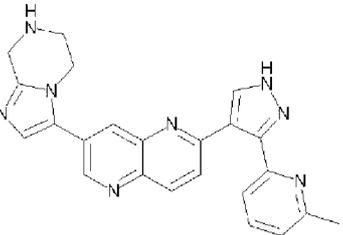
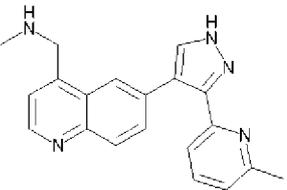
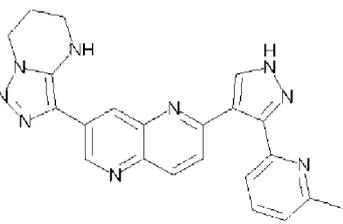
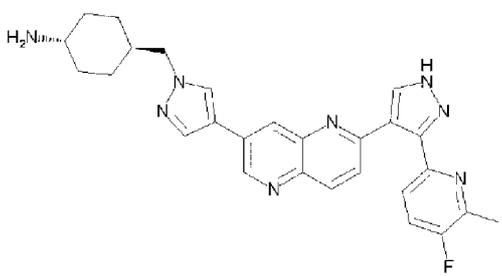
513		рац-(3R)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пирролидин-3-амин	400.2
514		1-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-N,N-диметил-пиперидин-4-амин	432.1
515		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2,4,5,6-тетрагидропирроло[2,3-с]пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин	413.1
516		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-[рац-(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил]-1,5-нафтиридин-3-амин	443.1
517		3-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклобутанамин	455.1
518		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(2-пиридил)-1,5-нафтиридин	365.3
519		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)хинолин-3-амин	463.2

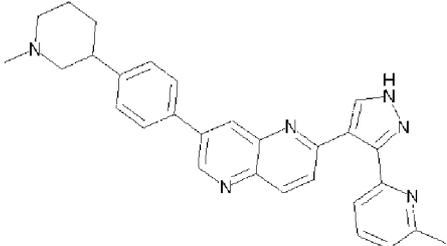
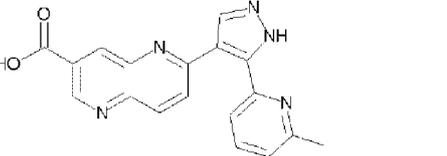
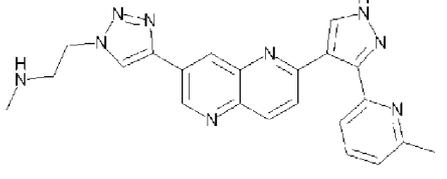
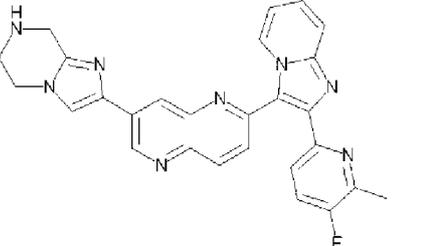
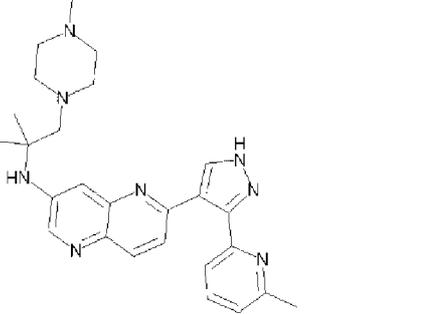
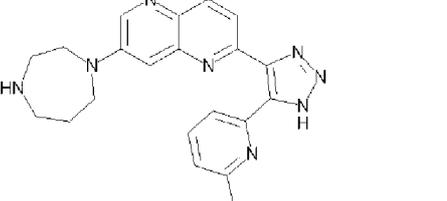
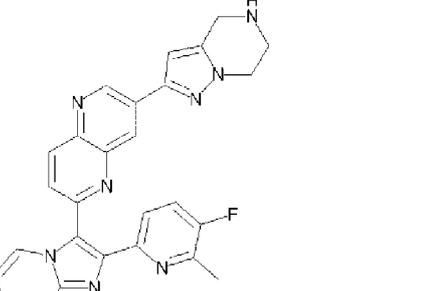
520		7-(5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,2-с]триазол-3-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	414.1
521		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-триазол-4-ил]-7-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	423.0
522		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	490.1
523		(1-метилпирролидин-3-ил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	415.0
524		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-1,5-нафтиридин	459.2
525		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.1

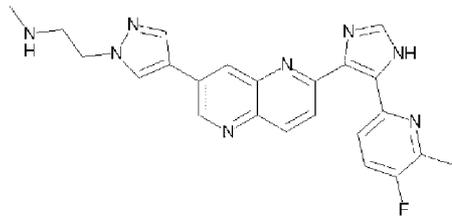
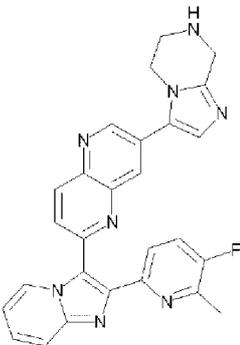
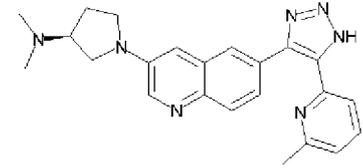
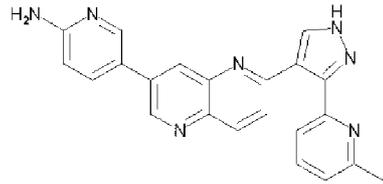
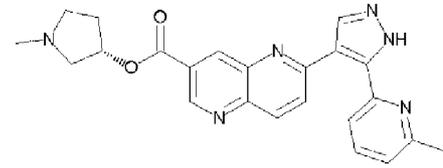
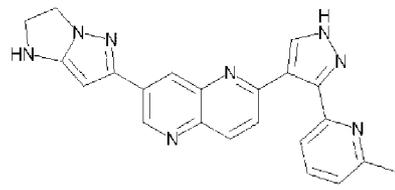
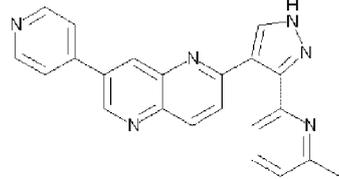
526		N-[2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил]-6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	446.0
527		N-метил-2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	461.2
528		1-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]циклопентанкарбоксамид	483.3
529		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-пиперазин-1-ил-хинолин	371.1
530		3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пропанамид	485.3
531		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	382.1
532		2-[3-(6-этил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-пирролидин-1-ил-1-пиперидил)-1,5-нафтиридин	454.2

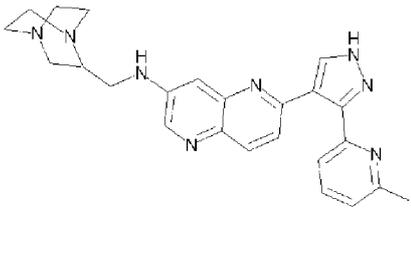
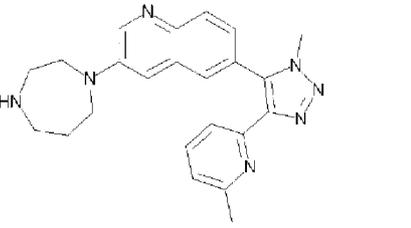
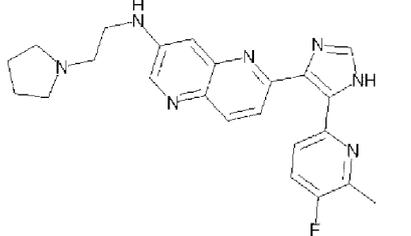
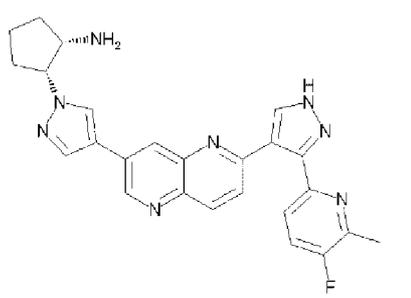
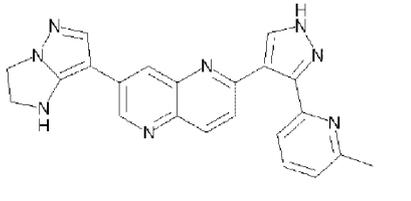
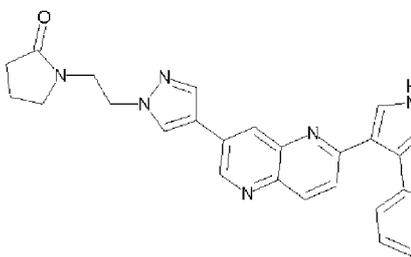
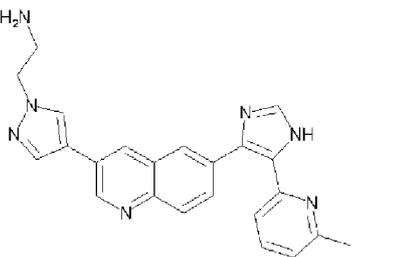
533		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]хинолин	599.3
534		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.2
535		3-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин	383.1
536		2-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	372.1
537	 <p>и энантиомер</p>	N'-метил-N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-N'-[рац-(3R)-пирролидин-3-ил]этан-1,2-диамин	428.2
538		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)хинолин	408.2
539		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-1,5-нафтиридин	487.2

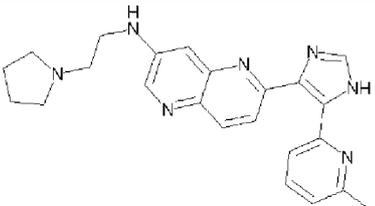
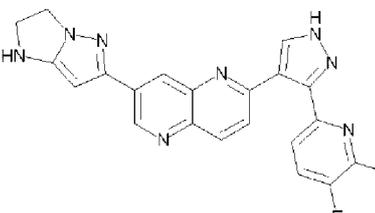
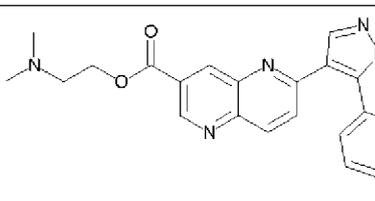
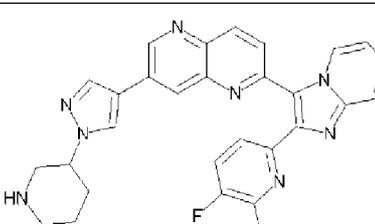
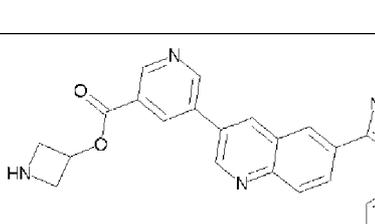
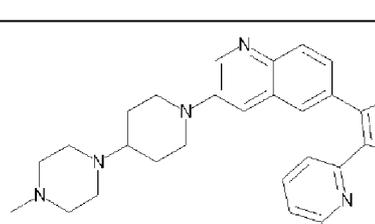
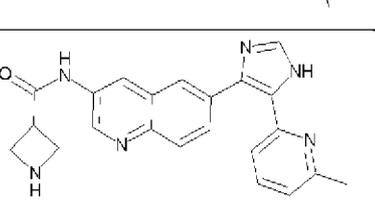
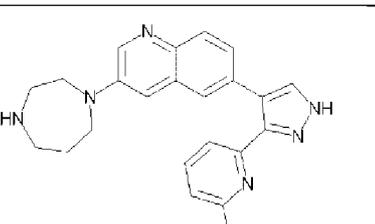
540		N-изопропил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	424.1
541		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоновая кислота	408.1
542		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[(3R)-3-(1-пиперидил)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин	440.2
543		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-пиперидил)-1,5-нафтиридин-3-амин	386.3
544	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-1-[6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-хинолил]-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	467.2
545		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	490.1

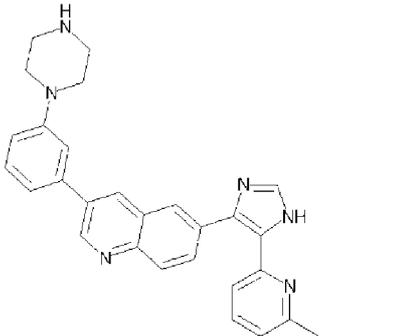
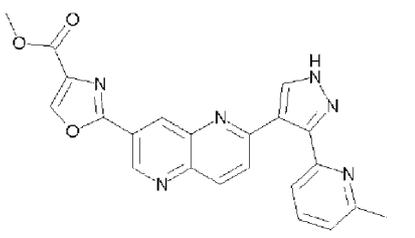
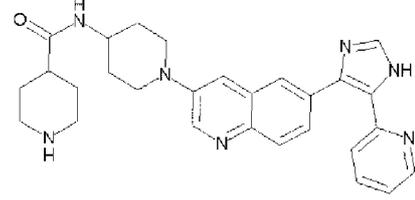
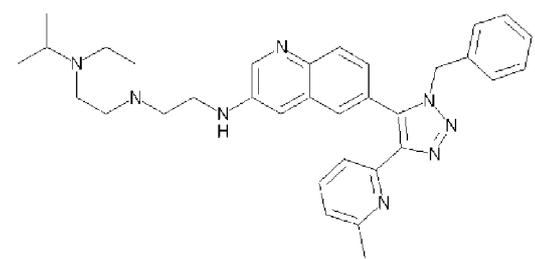
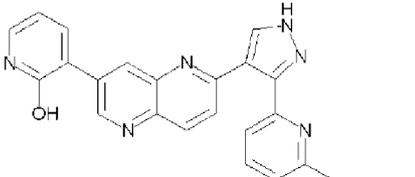
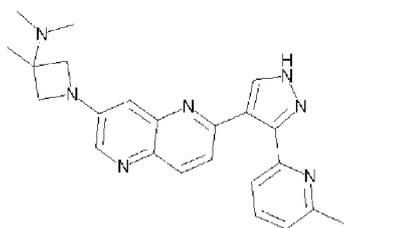
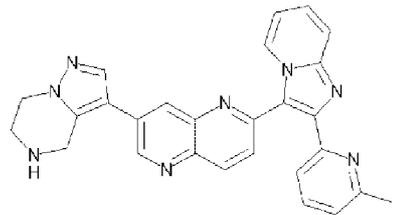
546		2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол-4-карбоновая кислота	399.4
547	 <p>и энантиомер</p>	рац-(1S,3R)-3-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклопентанамин	469.1
548		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.2
549		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-хинолил]метанамин	330.1
550		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	410.1
551		4-[[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метил]циклогексанамин	483.2

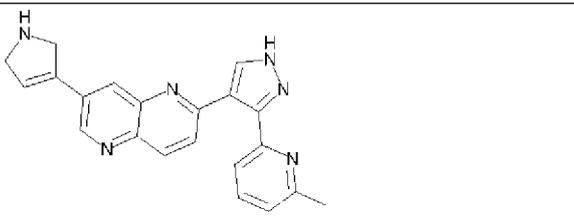
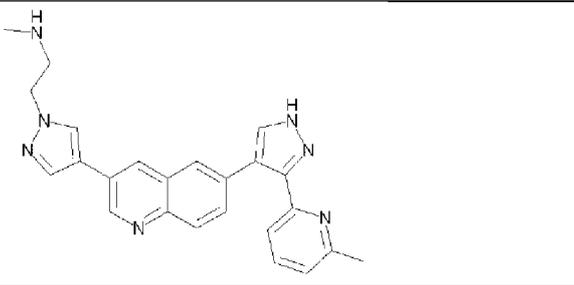
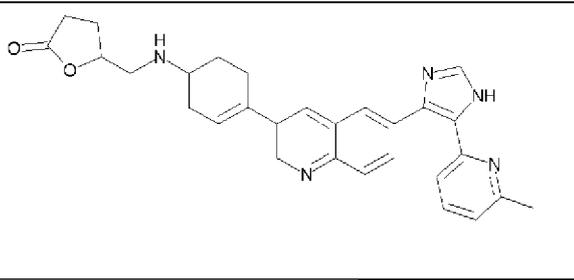
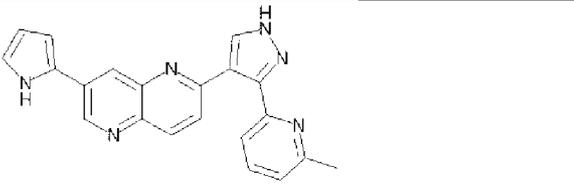
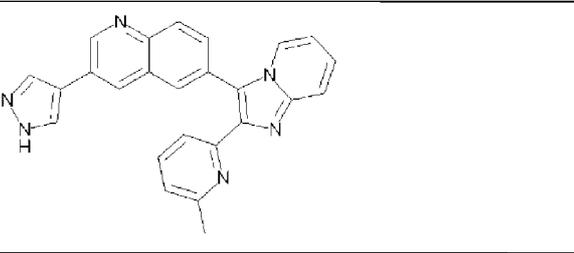
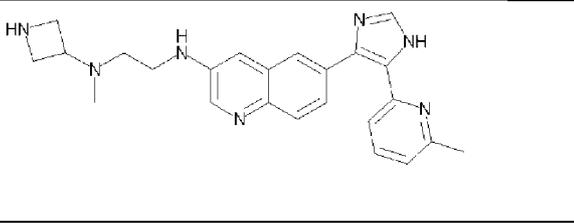
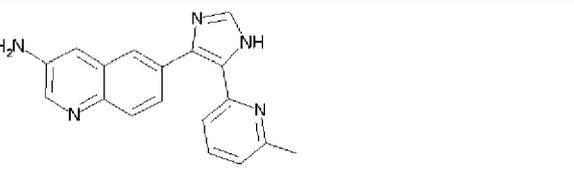
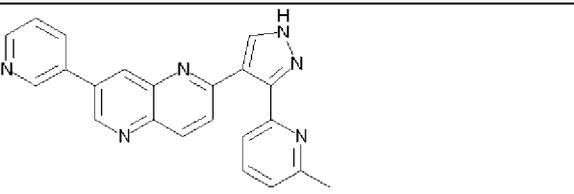
552		7-[4-(1-метил-3-пиперидил)фенил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	461.1
553		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоновая кислота	332.2
554		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]триазол-1-ил]этанамин	412.1
555		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)-1,5-нафтиридин	477.1
556		N-[1,1-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	457.2
557		7-(1,4-диазепан-1-ил)-2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	387.1
558		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-а]пиазин-2-ил)-1,5-нафтиридин	477.2

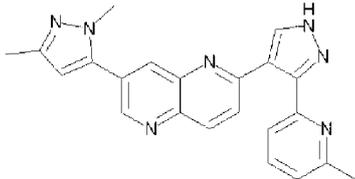
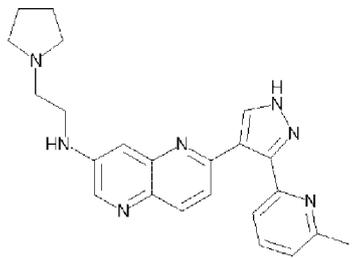
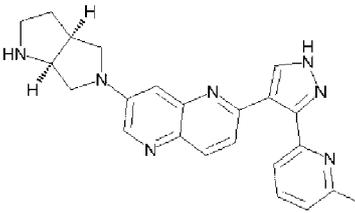
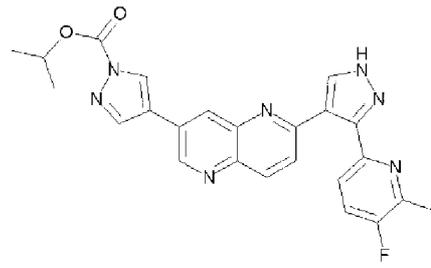
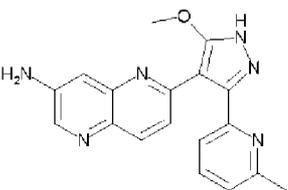
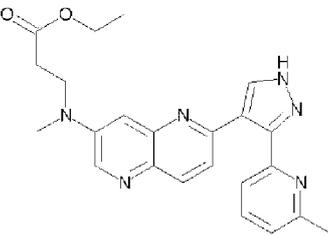
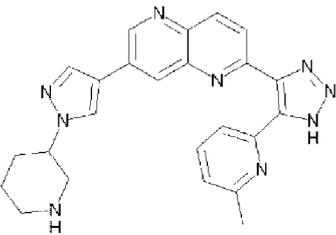
559		2-[4-[6-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	429.2
560		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридин	477.2
561	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-амин	400.3
562		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-амин	380.3
563		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	415.2
564		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-б]пиразол-6-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.4
565		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-пиридил)-1,5-нафтиридин	365.1

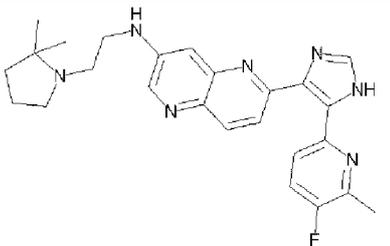
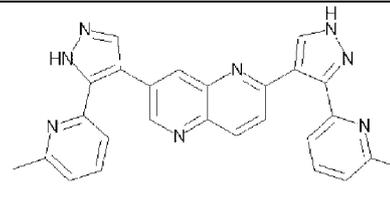
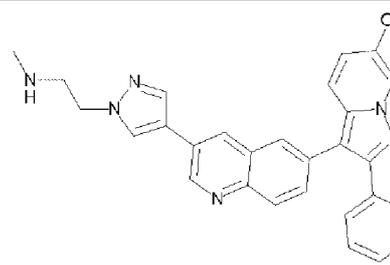
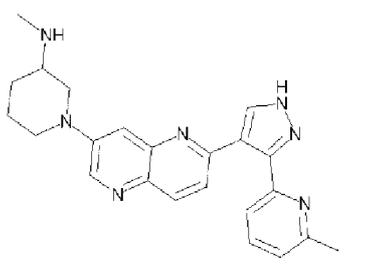
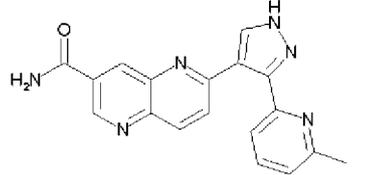
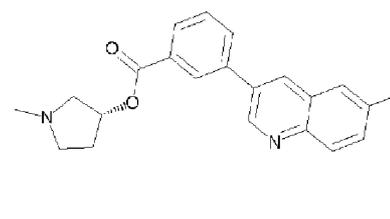
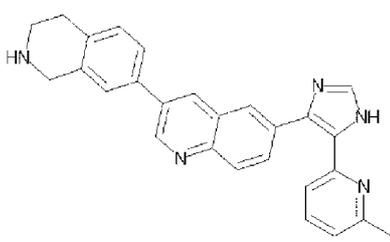
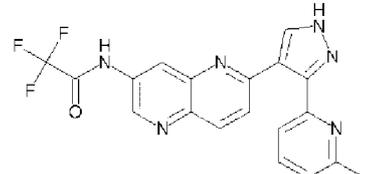
566		N-(1,4- дизабикакло[2.2.2]октан-2- илметил)-6-[3-(6-метил-2- пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин-3-амин	427.1
567		3-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-[3- метил-5-(6-метил-2- пиридил)триазол-4-ил]хинолин	400.2
568		6-[5-(5-фтор-6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N- (2-пирролидин-1-илэтил)-1,5- нафтиридин-3-амин	418.2
569		(1S,2R)-2-[4-[6-[3-(5-фтор-6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]-1,5-нафтиридин-3- ил]пиразол-1- ил]циклопентанамин	455.1
570		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2- b]пиразол-7-ил)-2-[3-(6-метил-2- пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин	395.1
571		1-[2-[4-[6-[3-(6-метил-2- пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин-3-ил]пиразол-1- ил]этил]пирролидин-2-он	465.1
572		2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)- 1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	396.3

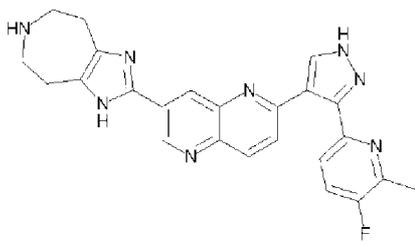
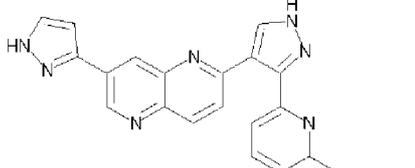
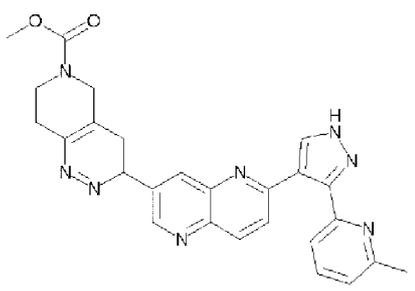
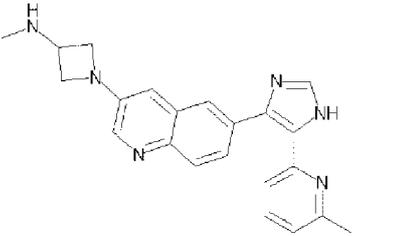
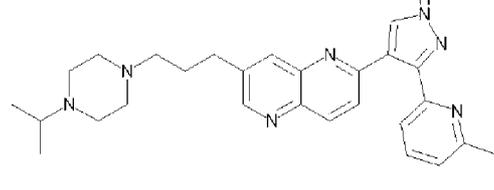
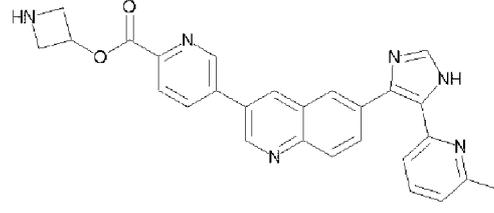
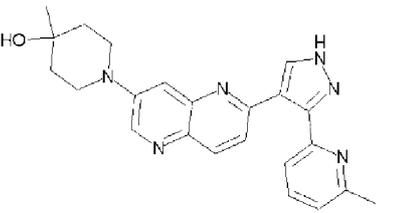
573		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	400.2
574		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-6-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.2
575		2-(диметиламино)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат	403.0
576		2-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил]-7-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	505.1
577		азетидин-3-ил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	463.1
578		6-[1-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]хинолин	559.3
579		N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]азетидин-3-карбоксамид	385.1
580		3-(1,4-диазепан-1-ил)-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин	385.3

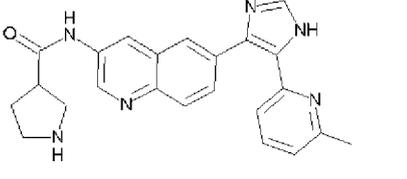
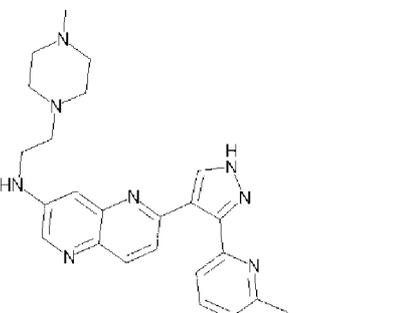
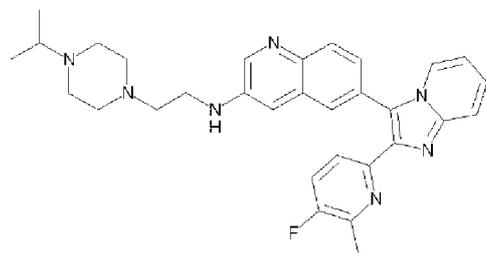
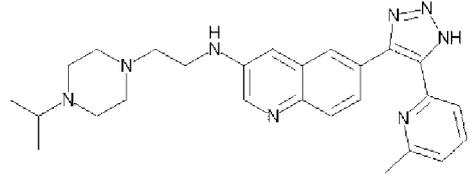
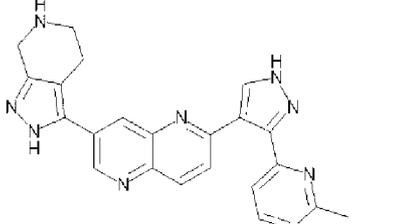
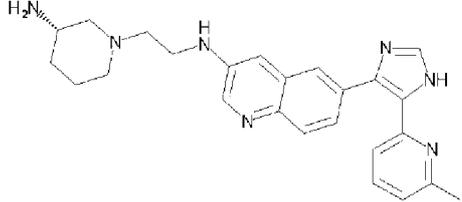
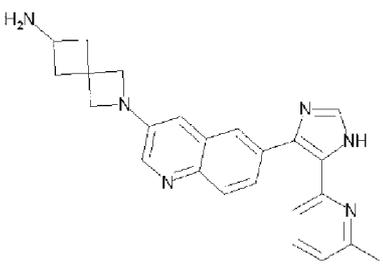
581		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(3-пиперазин-1-илфенил)хинолин	447.1
582		метил 2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]оксазол-4-карбоксилат	413.1
583		N-[1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-4-пиперидил]пиперидин-4-карбоксамид	496.2
584		6-[3-бензил-5-(6-метил-2-пиридил)триазол-4-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]хинолин-3-амин	547.3
585		3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиридин-2-ол	381.1
586		N,N,3-триметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-амин	400.2
587		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-1,5-нафтиридин	459.2

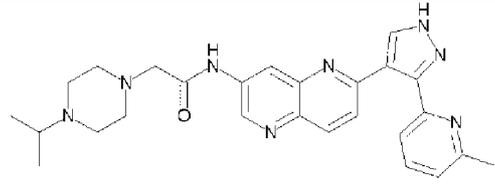
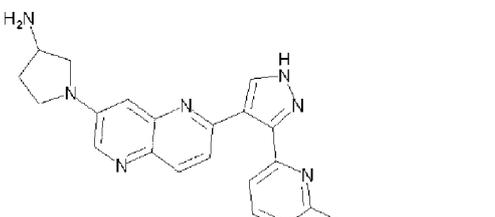
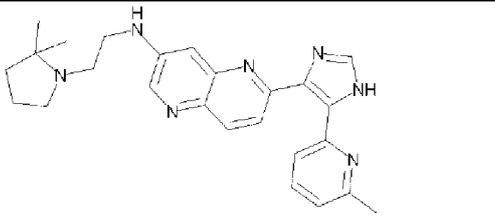
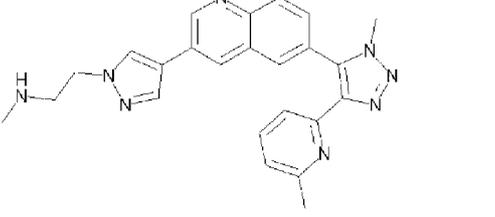
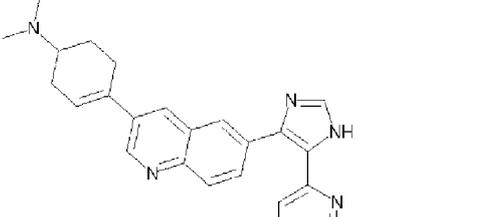
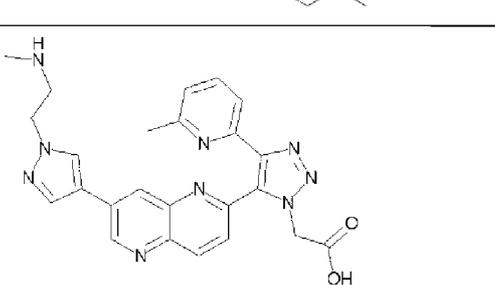
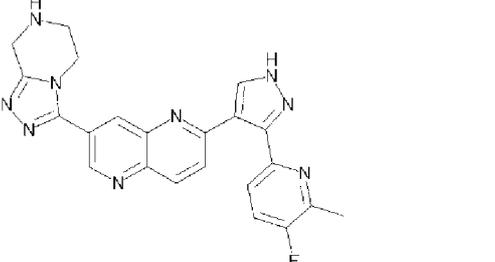
588		7-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	355.3
589		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	410.1
590		5-[[[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]амино]метил]тетрагидрофуран-2-он	480.2
591		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1H-пиррол-2-ил)-1,5-нафтиридин	353.1
592		6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	403.1
593		N'-(азетидин-3-ил)-N'-метил-N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]этан-1,2-диамин	414.3
594		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	302.2
595		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(3-пиридил)-1,5-нафтиридин	365.1

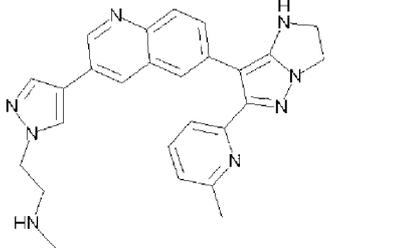
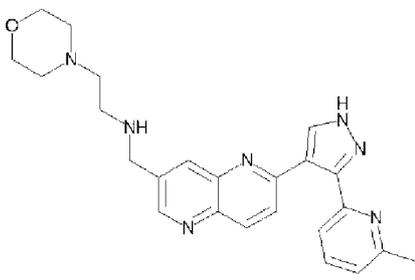
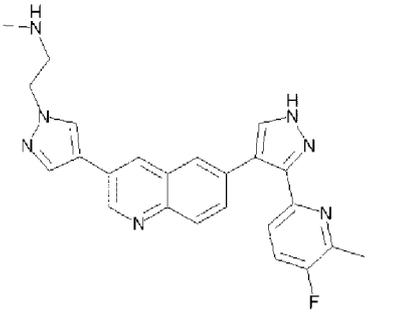
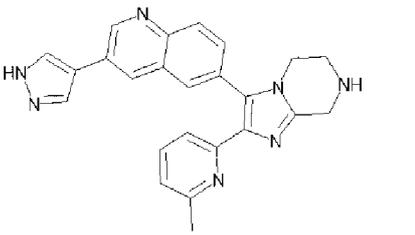
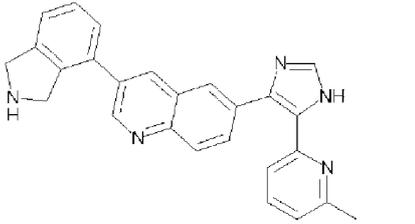
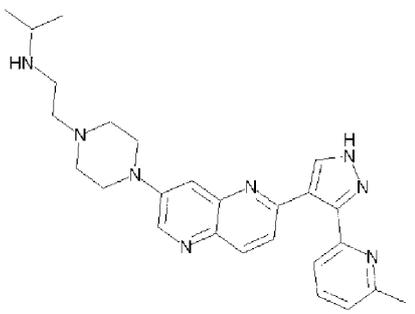
596		7-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	382.3
597		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	400.2
598	 <p>и энантиомер</p>	2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[рац-(3аS,6аS)-2,3,3а,4,6,6а-гексагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиррол-5-ил]-1,5-нафтиридин	398.3
599		изопропил 4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-карбоксилат	458.2
600		6-[5-метокси-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	333.3
601		этил 3-[метил-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]амино]пропаноат	417.3
602		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]-7-[1-(3-пиперидил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	438.2

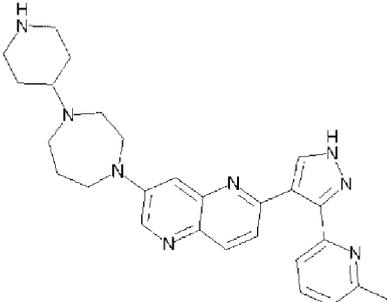
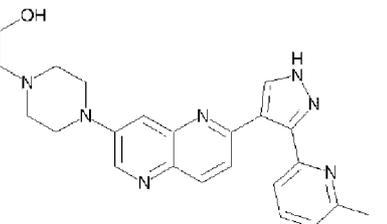
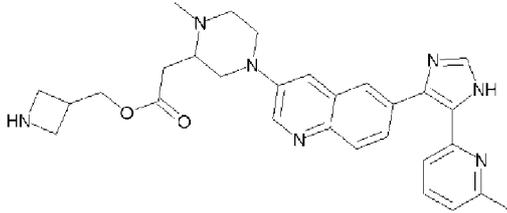
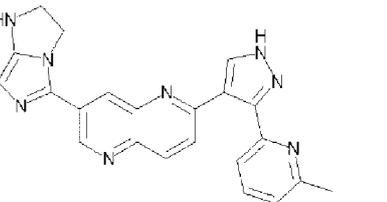
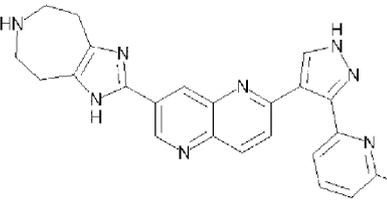
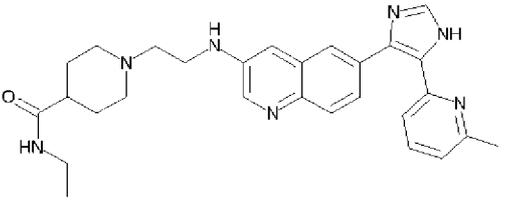
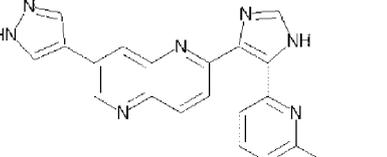
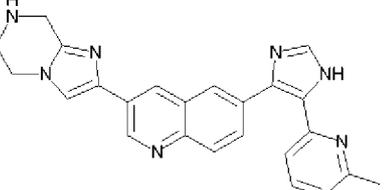
603		N-[2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил]-6-[5-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	446.2
604		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	445.2
605		2-[4-[6-[6-хлор-2-(6-метил-2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	494.1
606		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-3-амин	400.2
607		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	331.2
608		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	490.2
609		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)хинолин	418.1
610		2,2,2-трифтор-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]ацетамид	398.7

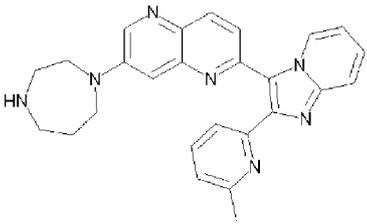
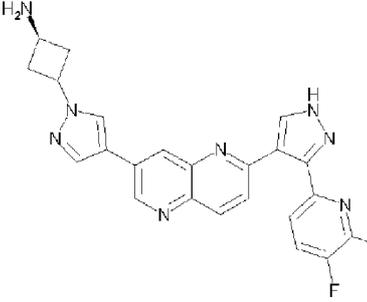
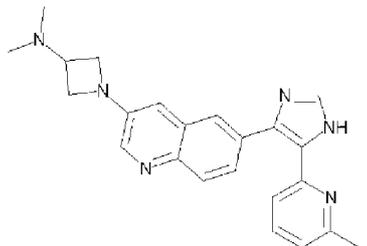
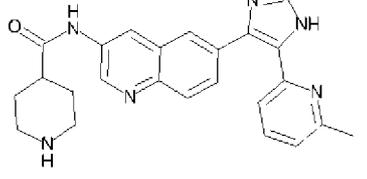
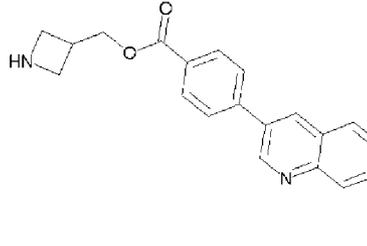
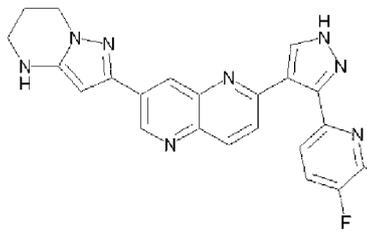
611		2-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1,4,5,6,7,8-гексагидроимидазо[4,5-d]азепин	441.1
612		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин	354.1
613		метил 3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-7,8-дигидро-5H-пиридо[4,3-с]пиридазин-6-карбоксилат	479.0
614		N-метил-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]азетидин-3-амин	371.2
615		7-[3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	456.6
616		азетидин-3-ил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	463.1
617		4-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-ол	401.2

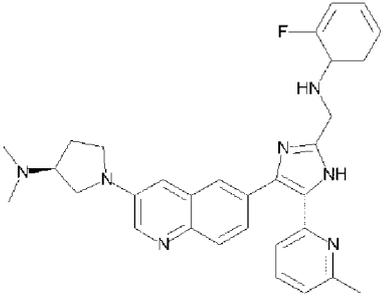
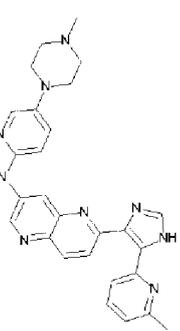
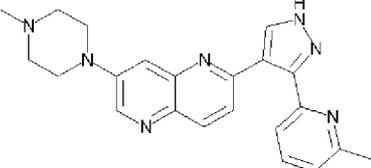
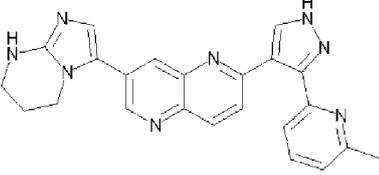
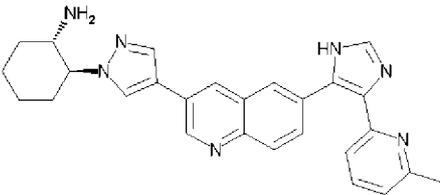
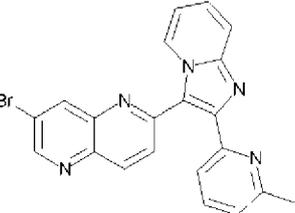
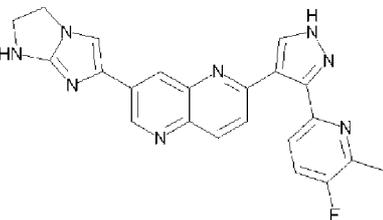
618		N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-карбоксамид	399.1
619		N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	429.2
620		6-[2-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]хинолин-3-амин	524.3
621		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-триазол-4-ил]хинолин-3-амин	457.2
622		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.1
623		N-[2-[(3S)-3-амино-1-пиперидил]этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	428.3
624		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин	397.1

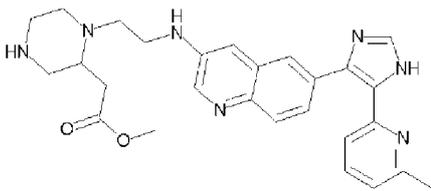
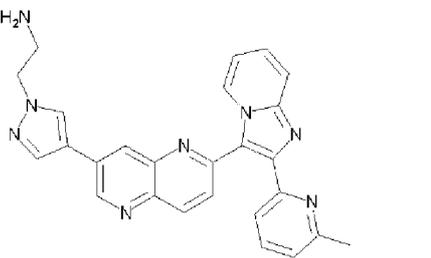
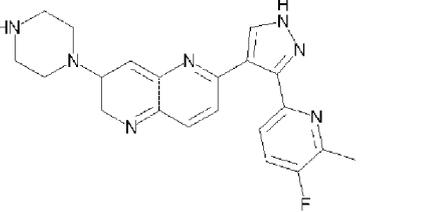
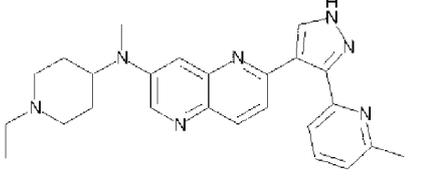
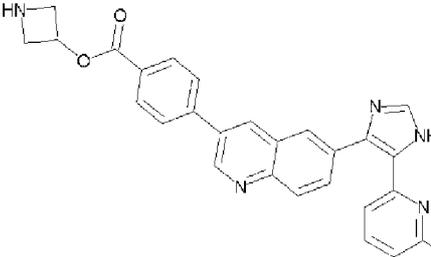
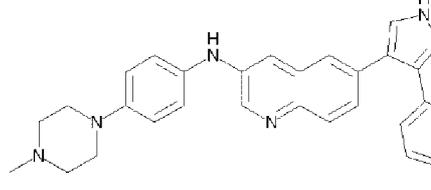
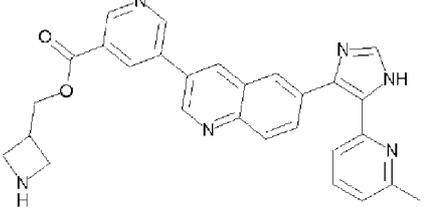
625		2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)- N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)- 1H-пиразол-4-ил]-1,5- нафтиридин-3-ил]ацетамид	471.1
626		1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H- пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин- 3-ил]пирролидин-3-амин	372.2
627		N-[2-(2,2-диметилпирролидин- 1-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]- 1,5-нафтиридин-3-амин	428.2
628		N-метил-2-[4-[6-[3-метил-5-(6- метил-2-пиридил)триазол-4-ил]- 3-хинолил]пиразол-1- ил]этанамин	425.2
629		N,N-диметил-4-[6-[5-(6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]циклогекс-3-ен-1-амин	410.1
630		2-[5-[7-[1-[2- (метиламино)этил]пиразол-4- ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-(6- метил-2-пиридил)триазол-1- ил]уксусная кислота	470.2
631		2-[3-(5-фтор-6-метил-2- пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7- (5,6,7,8-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3- ил)-1,5-нафтиридин	428.1

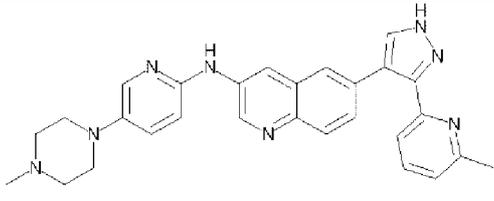
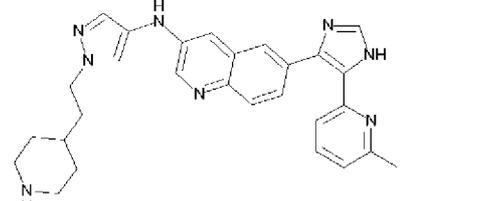
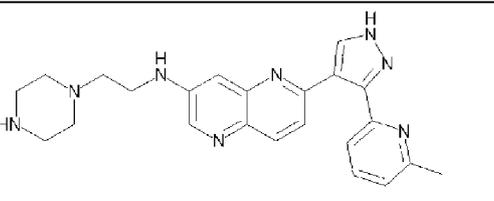
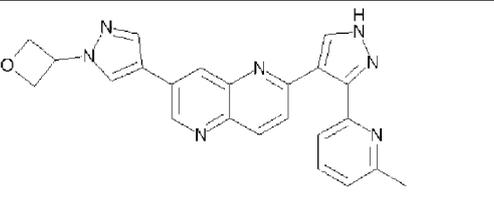
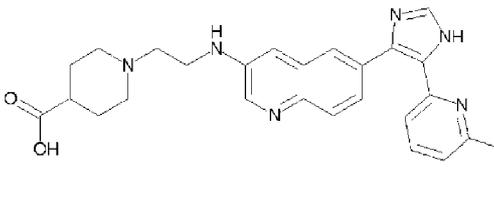
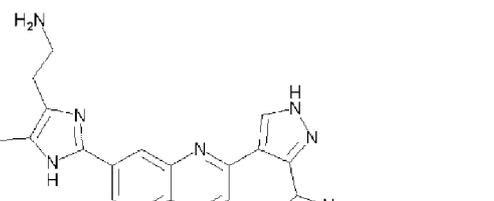
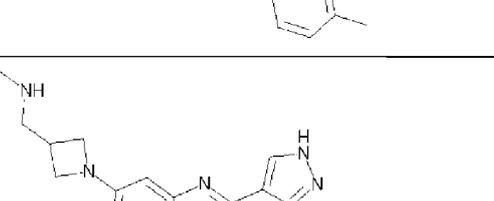
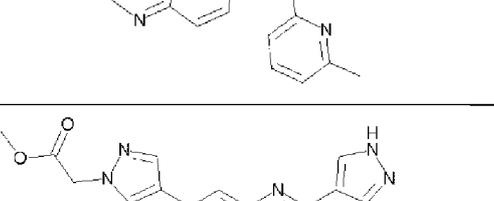
632		N-метил-2-[4-[6-[6-(6-метил-2-пиридил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пирозол-7-ил]-3-хинолил]пирозол-1-ил]этанамин	451.1
633		N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метил]-2-морфолино-этанамин	429.8
634		2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-4-ил]-3-хинолил]пирозол-1-ил]-N-метил-этанамин	428.1
635		6-[2-(6-метил-2-пиридил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]-3-(1H-пирозол-4-ил)хинолин	408.1
636		3-изоиндолин-4-ил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	404.0
637		N-[2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этил]пропан-2-амин	457.2

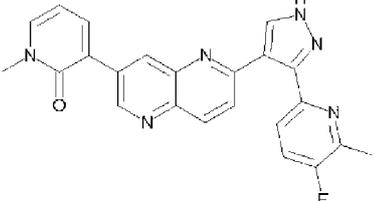
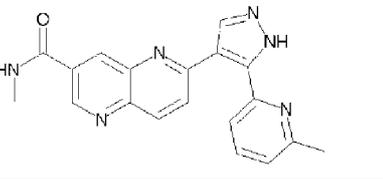
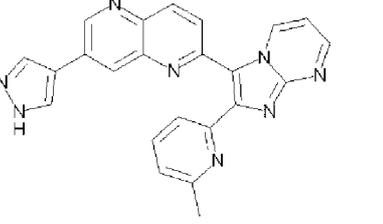
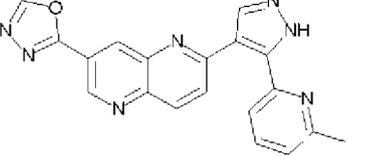
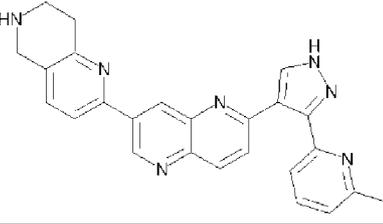
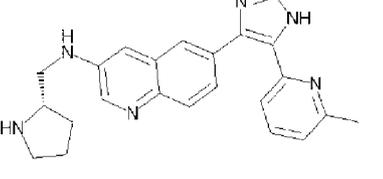
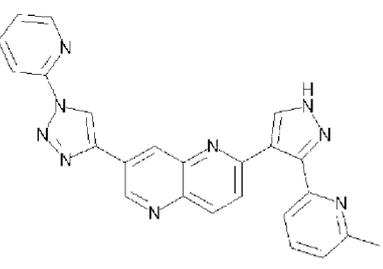
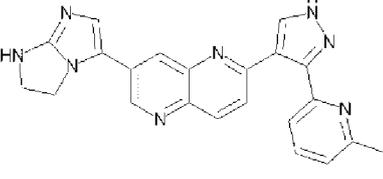
638		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[4-(4-пиперидил)-1,4-дiazепан-1-ил]-1,5-нафтиридин	469.2
639		2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперазин-1-ил]этанол	516.2
640		азетидин-3-илметил 2-[1-метил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	512.2
641		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,5-а]имидазол-5-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.0
642		2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1,4,5,6,7,8-гексагидроимидазо[4,5-d]азепин	423.1
643		N-этил-1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперидин-4-карбоксамид	484.0
644		2-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	354.1
645		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)хинолин	408.1

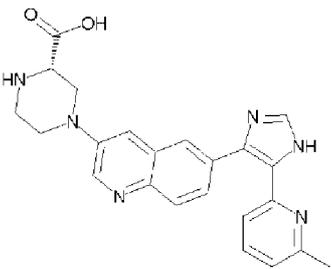
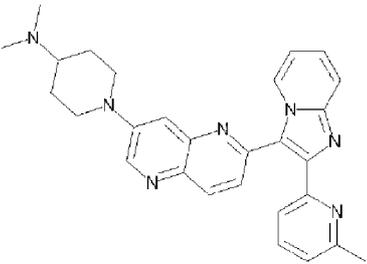
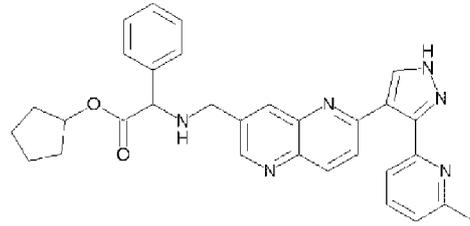
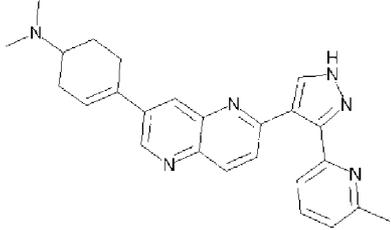
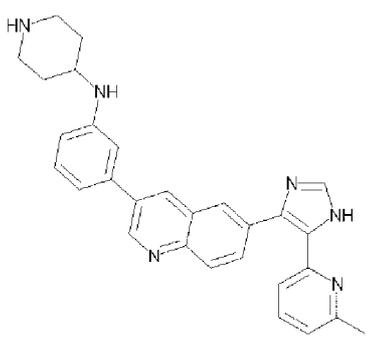
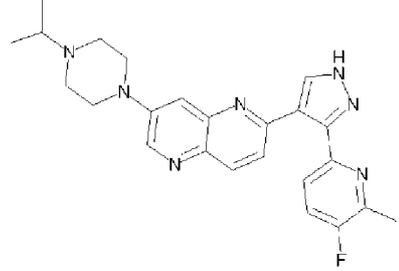
646		7-(1,4-дiazепан-1-ил)-2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	436.2
647	 <p>и энантиомер</p>	3-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]циклобутанамин	441.1
648		N,N-диметил-1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]азетидин-3-амин	385.3
649		N-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксамид	413.1
650		азетидин-3-илметил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	476.0
651		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиримидо[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1,5-нафтиридин	427.1

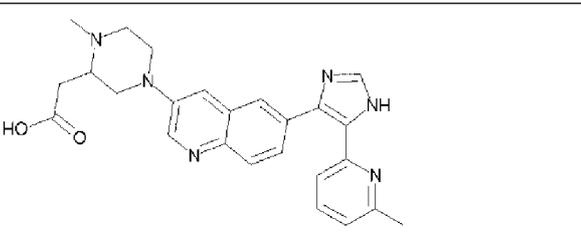
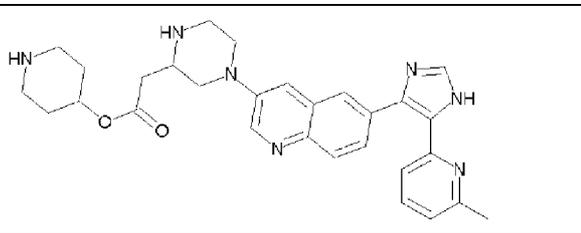
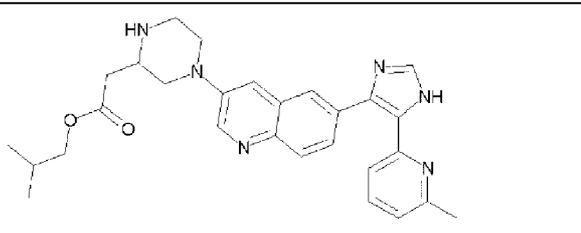
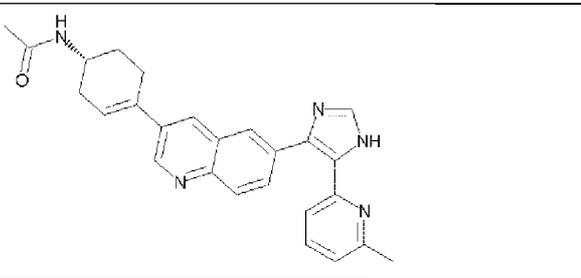
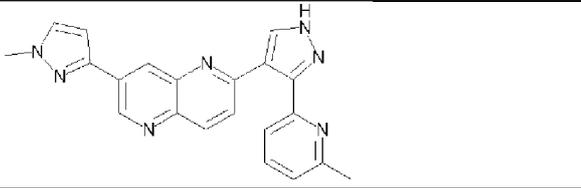
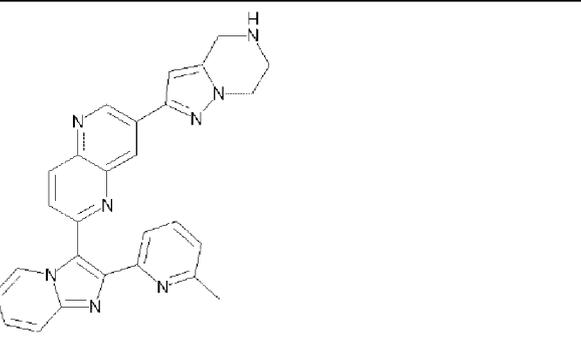
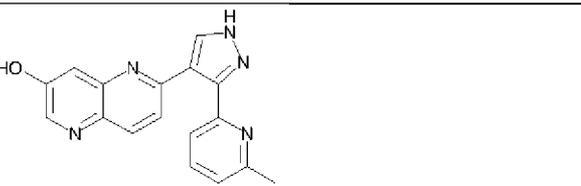
652	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-1-[6-[2-[(2-фторанилино)метил]-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин	522.2
653		N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	478.1
654		7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	386.1
655		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридин	409.1
656		(1S,2S)-2-[4-[6-[4-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-5-ил]-3-хинолил]пиразол-1-ил]циклогексанамин	450.0
657		7-бром-2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин	416.6
658		7-(2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-а]имидазол-6-ил)-2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	413.1

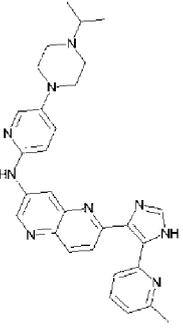
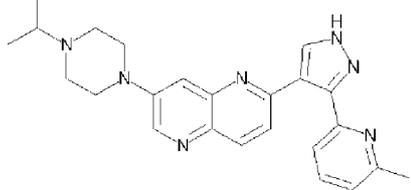
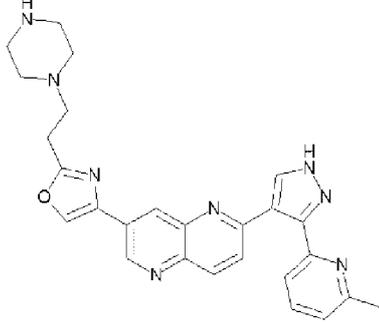
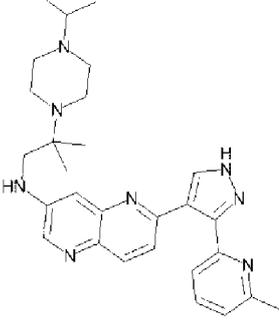
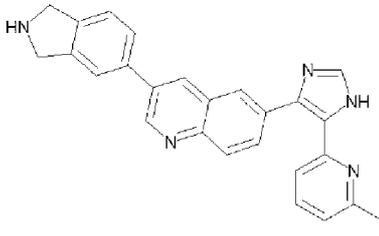
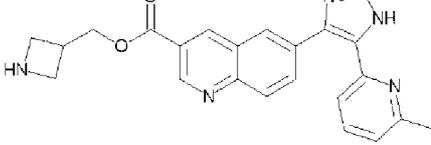
659		метил 2-[1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперазин-2-ил]ацетат	486.3
660		2-[4-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]этанамин	447.2
661		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	390.2
662		N-(1-этил-4-пиперидил)-N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	428.2
663		азетидин-3-ил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	462.2
664		N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-амин	476.2
665		азетидин-3-илметил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	477.1

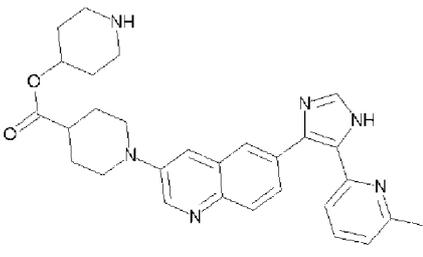
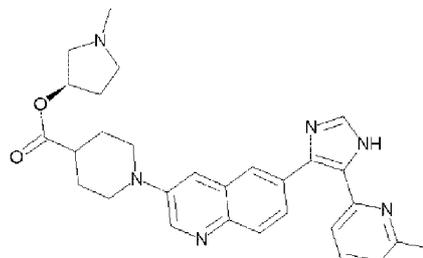
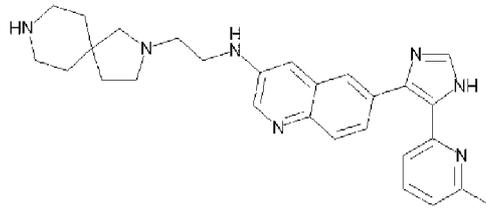
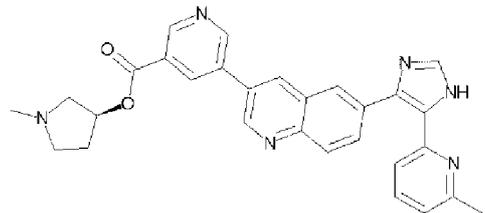
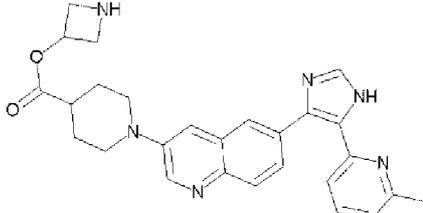
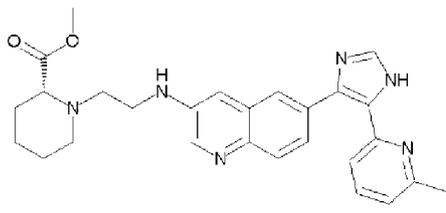
666		N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-амин	477.2
667		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-[1-[2-(4-пиперидил)этил]пиразол-4-ил]хинолин-3-амин	479.1
668		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин	415.2
669		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	410.1
670		1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперидин-4-карбоновая кислота	457.1
671		2-[5-метил-2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1H-имидазол-4-ил]этанамин	411.3
672		N-метил-1-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]азетидин-3-ил]метанамин	386.2
673		метил 2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]ацетат	426.3

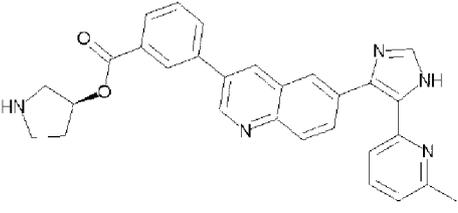
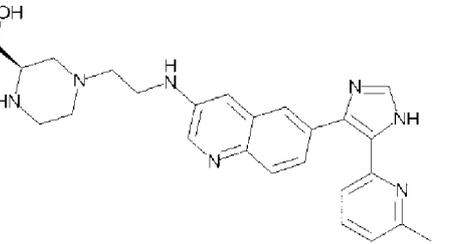
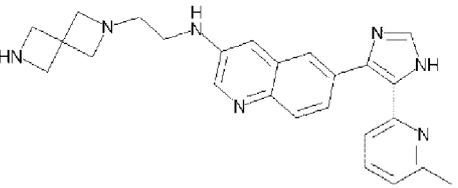
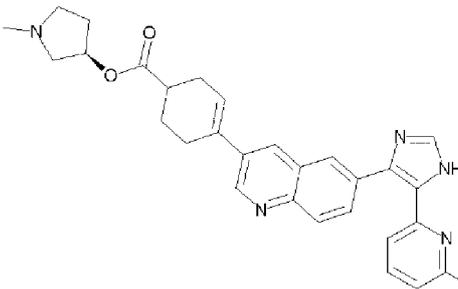
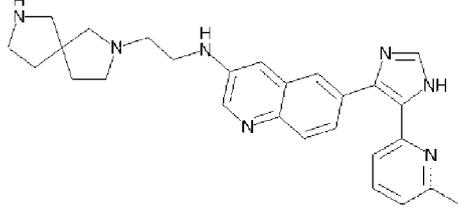
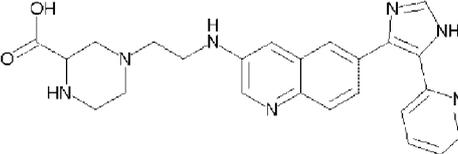
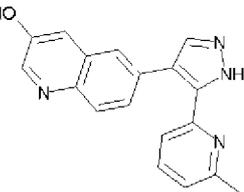
674		3-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1-метилпиридин-2-он	413.2
675		N-метил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид	345.2
676		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	405.0
677		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол	356.1
678		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин	420.1
679		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-N-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метил]хинолин-3-амин	385.2
680		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[1-(2-пиридил)триазол-4-ил]-1,5-нафтиридин	432.0
681		7-(6,7-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	395.1

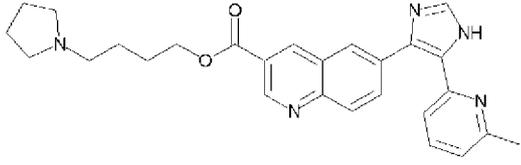
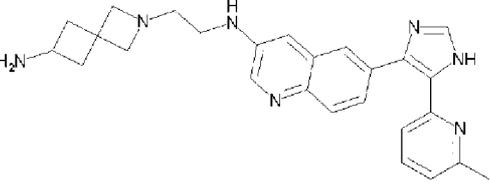
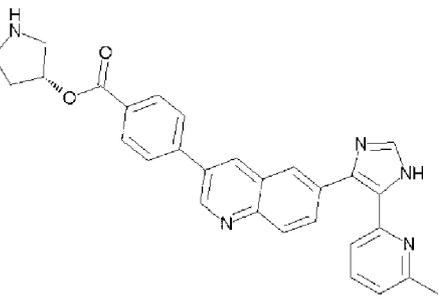
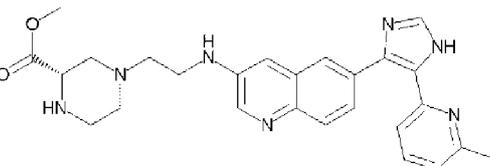
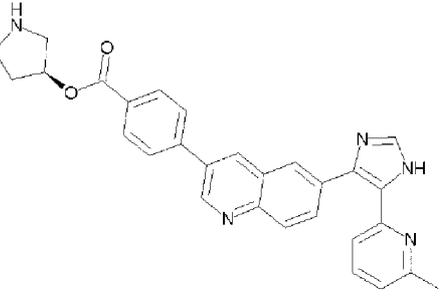
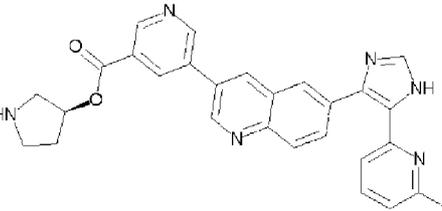
682		(2S)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-карбоновая кислота	415.1
683		N,N-диметил-1-[6-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиперидин-4-амин	464.2
684		циклопентил 2-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]метиламино]-2-фенил-ацетат	519.4
685		N,N-диметил-4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-амин	411.2
686		N-[3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]фенил]пиперидин-4-амин	461.1
687		2-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин	432.1

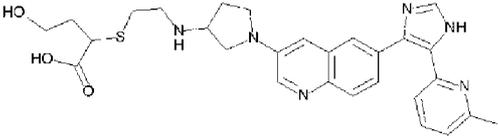
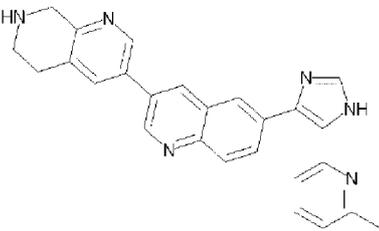
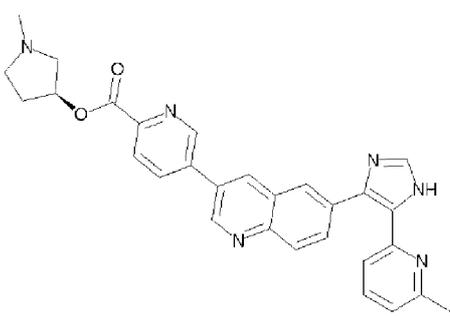
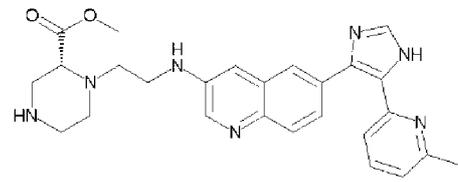
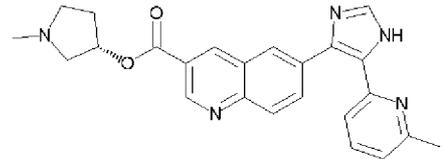
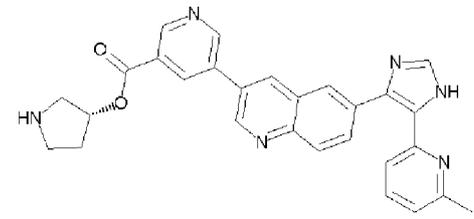
688		2-[1-метил-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]уксусная кислота	443.2
689		4-пиперидил 2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	512.3
690		изобутил 2-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперазин-2-ил]ацетат	485.1
691		N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамид	424.1
692		7-(1-метилпиразол-3-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	368.2
693		2-[2-(6-метил-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин	459.2
694		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ол	304.1

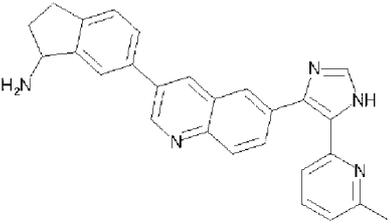
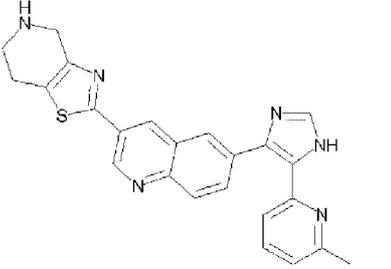
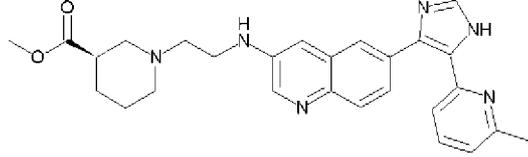
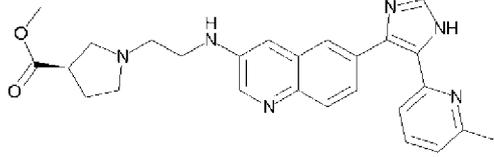
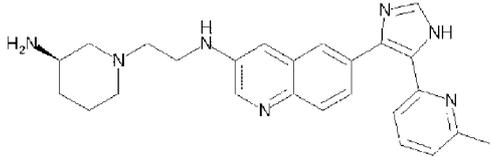
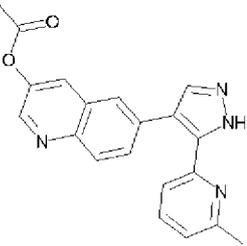
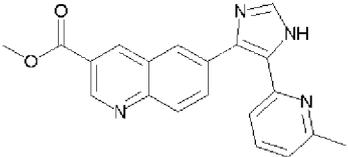
695		N-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	506.1
696		7-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	414.2
697		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]-2-(2-пиперазин-1-илэтил)оксазол	467.1
698		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-пропил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-амин	485.2
699		3-изоиндолин-5-ил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	404.1
700		азетидин-3-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	400.0

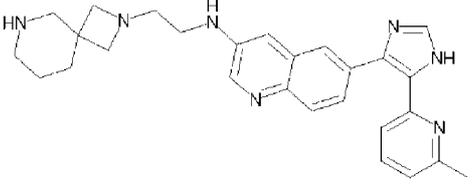
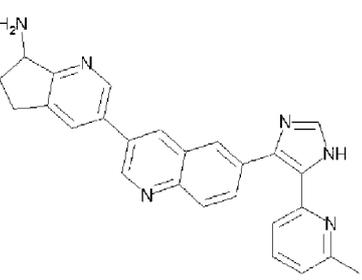
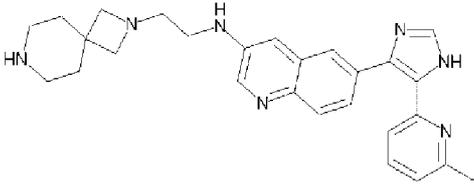
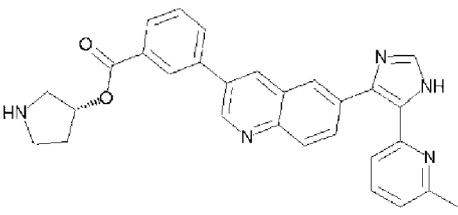
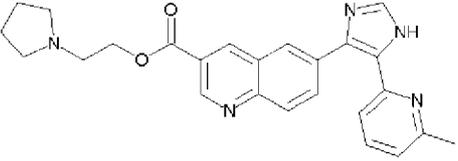
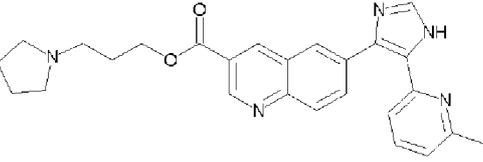
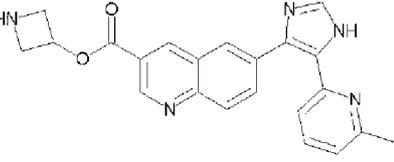
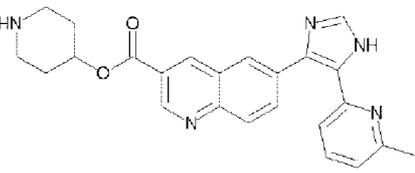
701		4-пиперидил 1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксилат	497.1
702		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксилат	497.2
703		N-[2-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	468.1
704		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	491.0
705		азетидин-3-ил 1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиперидин-4-карбоксилат	469.1
706		метил (2R)-1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперидин-2-карбоксилат	471.1

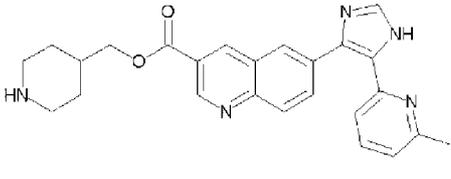
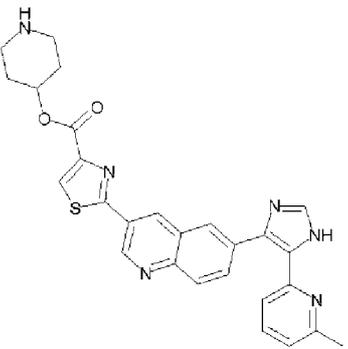
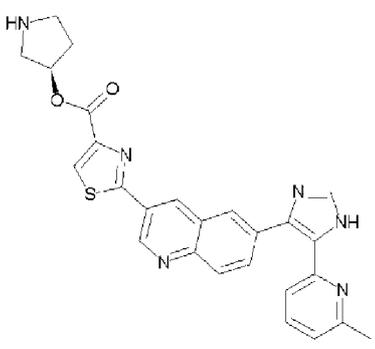
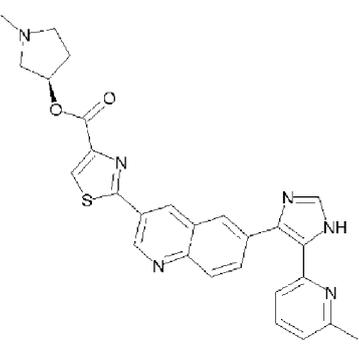
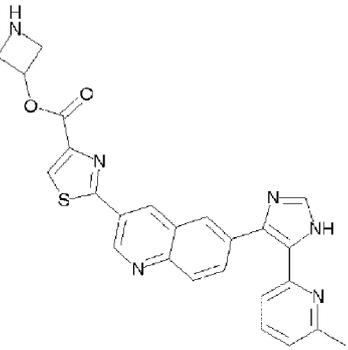
707		[[3S)-пирролидин-3-ил] 3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	476.1
708		[[2R)-4-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперазин-2-ил]метанол	444.1
709		N-[2-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	426.1
710		[[3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-карбоксилат	494.1
711		N-[2-(2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	454.1
712		4-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперазин-2-карбоновая кислота	485.2
713		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-ол	303.1

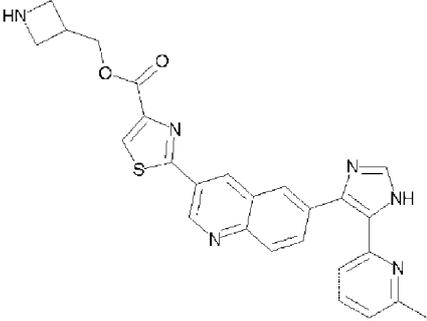
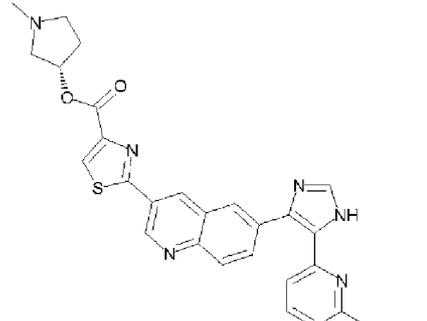
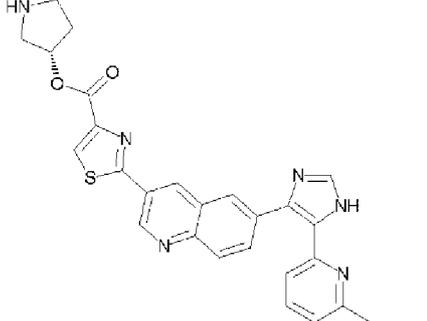
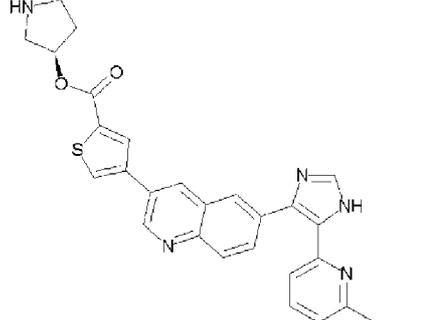
714		4-пирролидин-1-илбутил 6-[5- (6-метил-2-пиридил)-1Н- имидазол-4-ил]хиолин-3- карбоксилат	456.1
715		N-[2-(6-амино-2- азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил]- 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н- имидазол-4-ил]хиолин-3-амин	440.1
716		[(3R)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5- (6-метил-2-пиридил)-1Н- имидазол-4-ил]-3- хинолил]бензоат	476.0
717		метил (2S)-4-[2-[[6-[5-(6-метил- 2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]- 3- хинолил]амино]этил]пиперазин- 2-карбоксилат	472.1
718		[(3S)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5- (6-метил-2-пиридил)-1Н- имидазол-4-ил]-3- хинолил]бензоат	476.0
719		[(3S)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5- (6-метил-2-пиридил)-1Н- имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиридин-3- карбоксилат	477.0

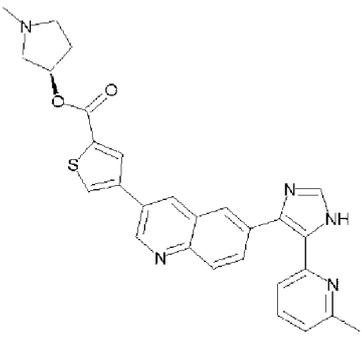
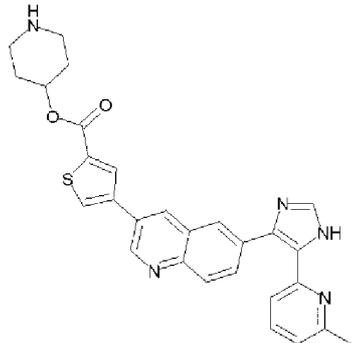
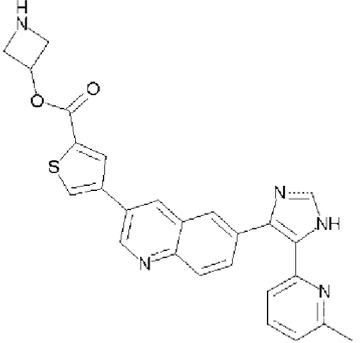
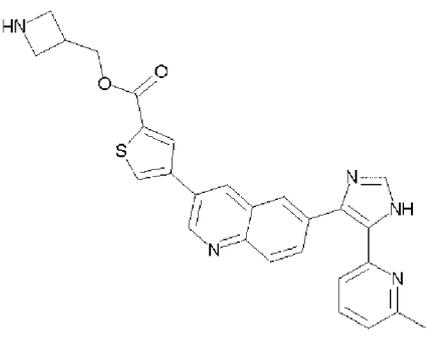
720		4-гидрокси-2-[[2-[[1-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пирролидин-3-ил]амино]этилсульфанил]бутановая кислота	533.0
721		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин	419.0
722		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	491.0
723		метил (2R)-1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперазин-2-карбоксилат	472.1
724		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
725		[(3R)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	477.0

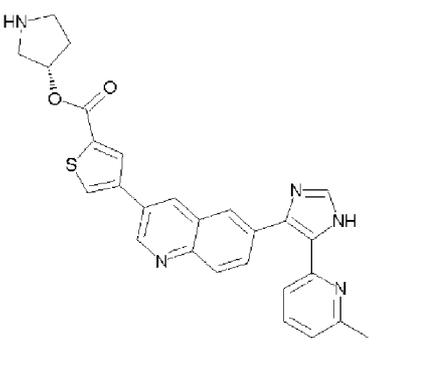
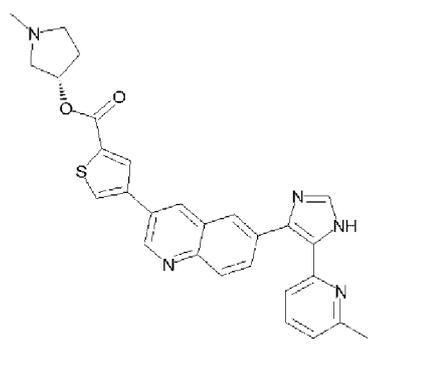
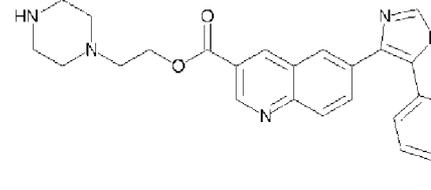
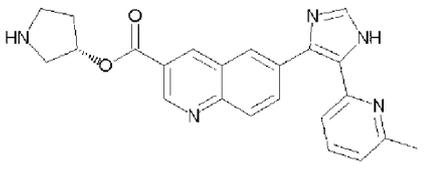
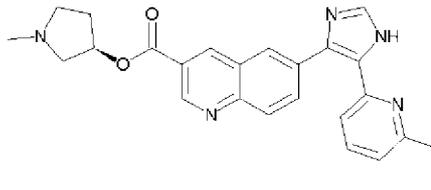
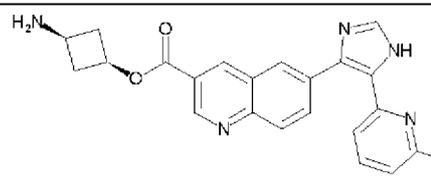
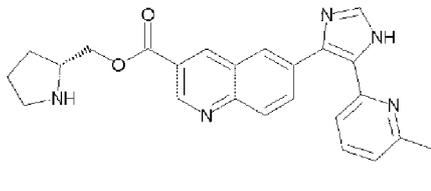
726		6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]индан-1-амин	418.1
727		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-c]пиридин	425.1
728		метил (3R)-1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пиперидин-3-карбоксилат	471.2
729		метил (3R)-1-[2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]этил]пирролидин-3-карбоксилат	457.2
730		N-[2-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	428.2
731		[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-3-хинолил]ацетат	345.1
732		метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	345.0

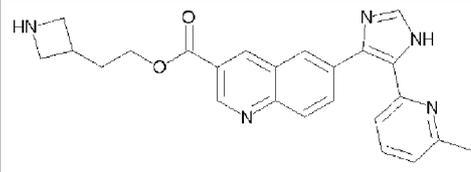
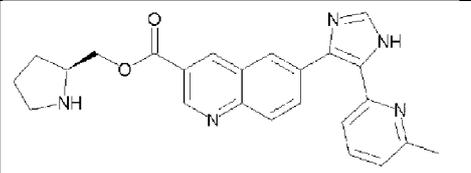
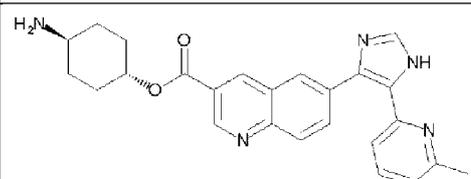
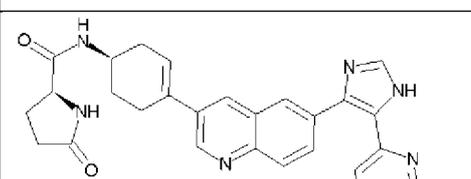
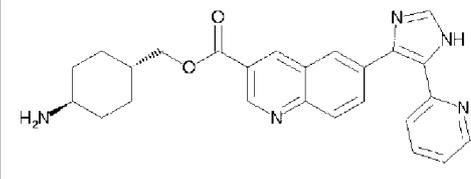
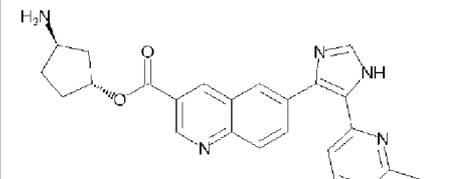
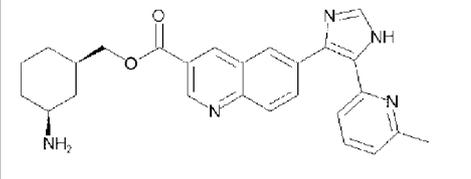
733		N-[2-(2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	454.1
734		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-амин	419.2
735		N-[2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-амин	454.1
736		[(3R)-пирролидин-3-ил] 3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензоат	476.0
737		2-пирролидин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.2
738		3-пирролидин-1-илпропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.1
739		азетидин-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	386.2
740		4-пиперидил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.2

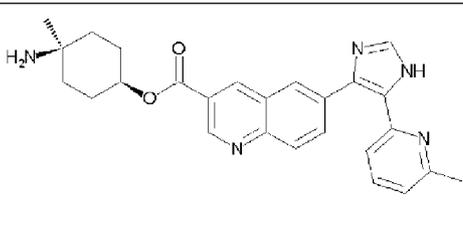
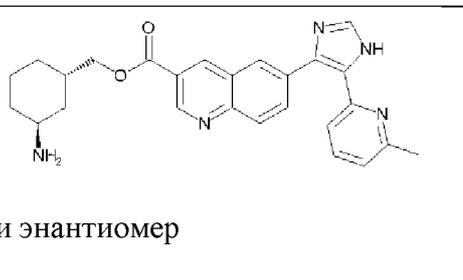
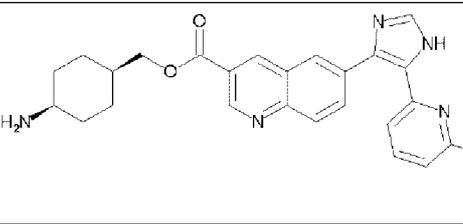
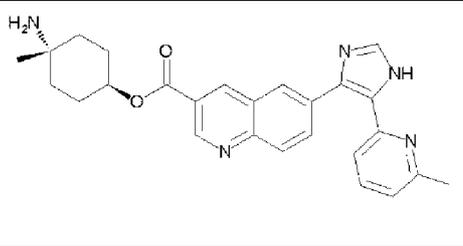
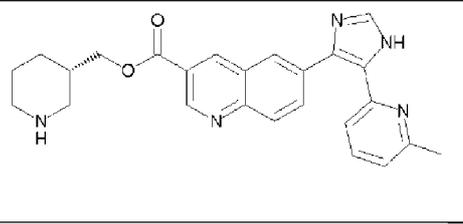
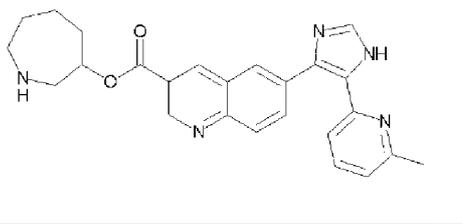
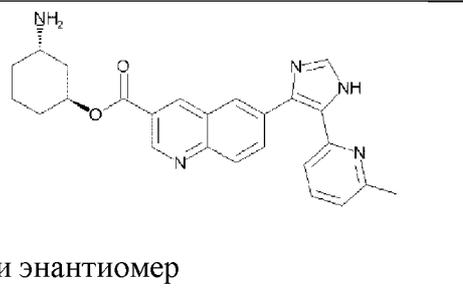
741		4-пиперидилметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.2
742		4-пиперидил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	497.0
743		[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	483.0
744		[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	497.0
745		азетидин-3-ил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	469.0

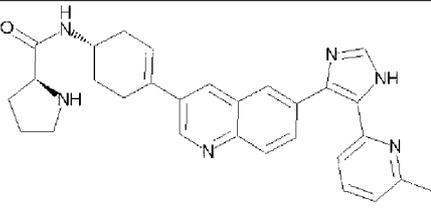
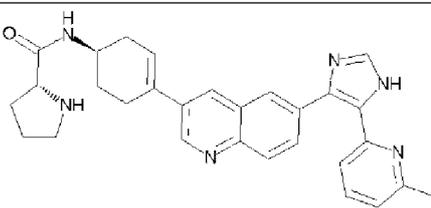
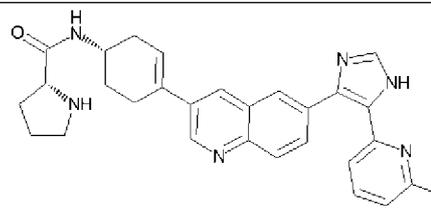
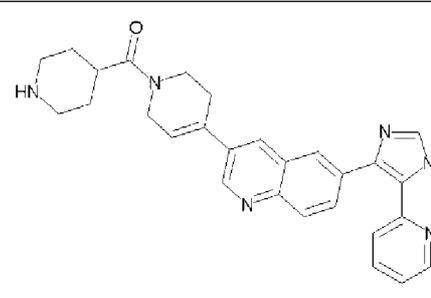
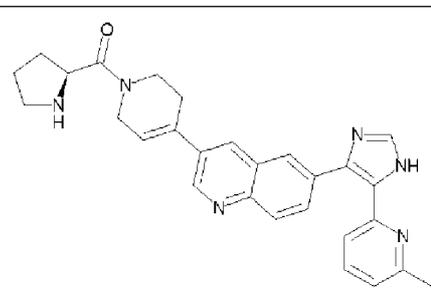
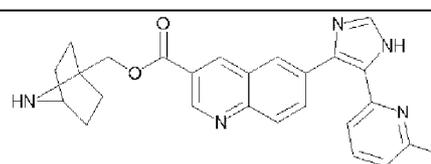
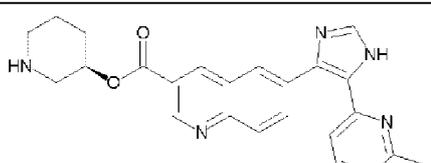
746		азетидин-3-илметил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	483.0
747		[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	497.0
748		[(3S)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	483.0
749		[(3R)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	482.0

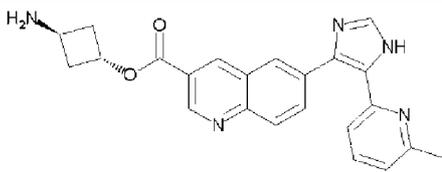
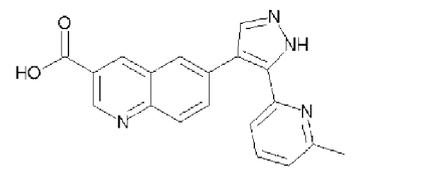
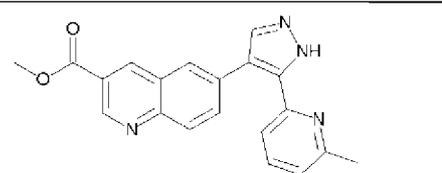
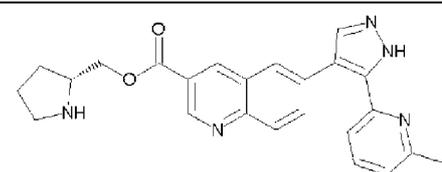
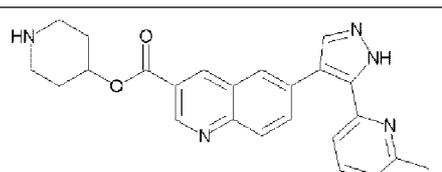
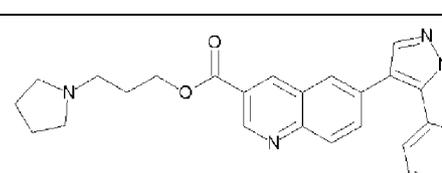
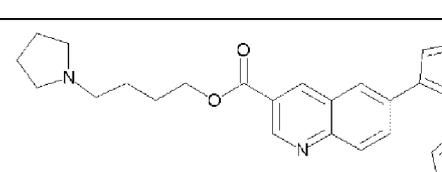
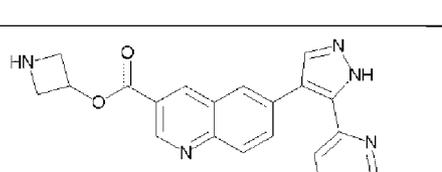
750		<p>[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	496.0
751		<p>4-пиперидил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	496.0
752		<p>азетидин-3-ил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	468.0
753		<p>азетидин-3-илметил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	482.1

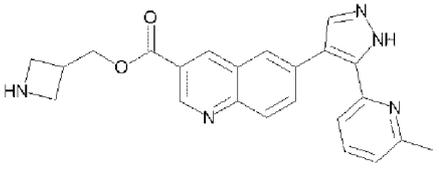
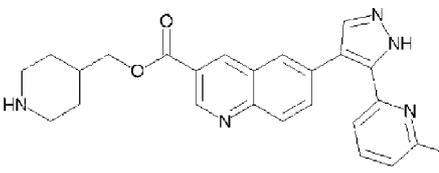
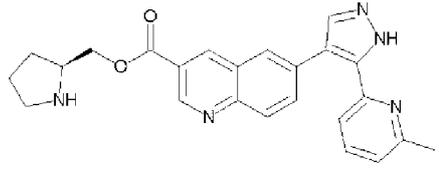
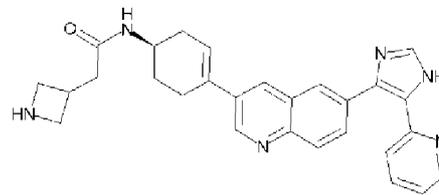
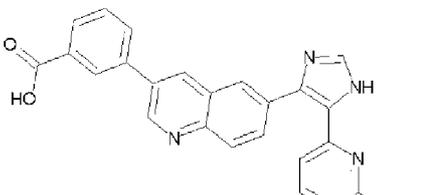
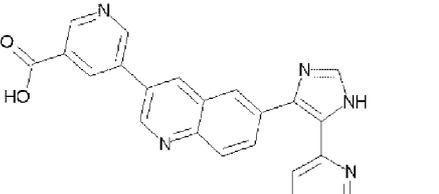
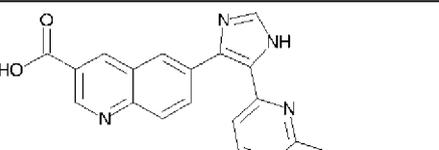
754		<p>[(3S)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	482.0
755		<p>[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	496.0
756		<p>2-пиперазин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	443.1
757		<p>[(3S)-пирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	400.1
758		<p>[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	414.2
759		<p>(3-аминоциклобутил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	400.1
760		<p>[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	414.1

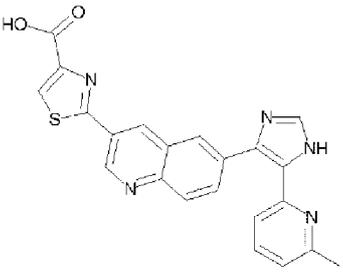
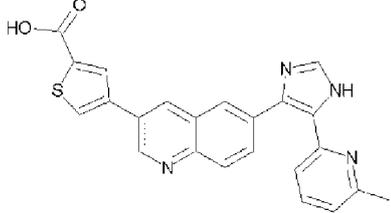
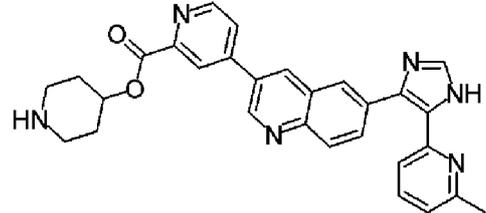
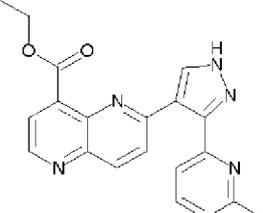
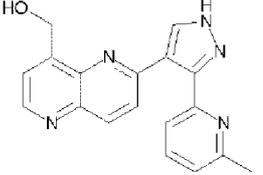
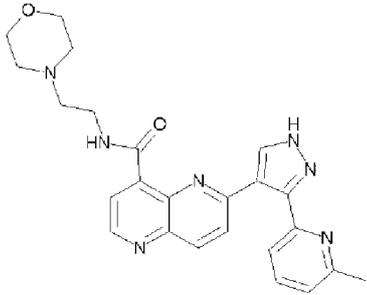
761		2-(азетидин-3-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
762		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
763		(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.1
764		(2S)-N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]-5-оксо-пирролидин-2-карбоксамид	493.1
765		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.2
766	 и энантиомер	[рац-(1R,3R)-3-аминоциклопентил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
767	 и энантиомер	[рац-(1R,3S)-3-аминоциклогексил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.1

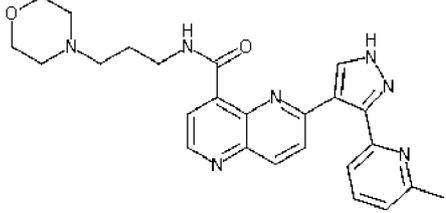
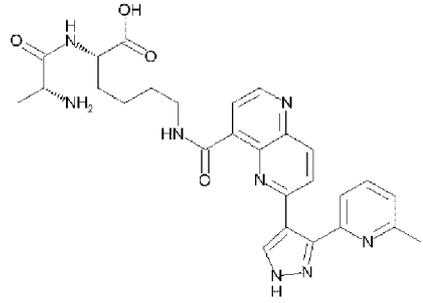
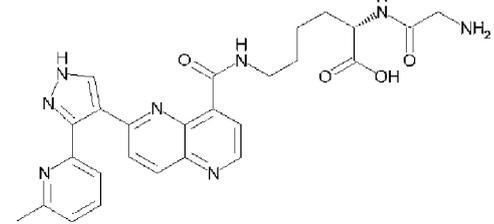
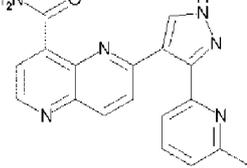
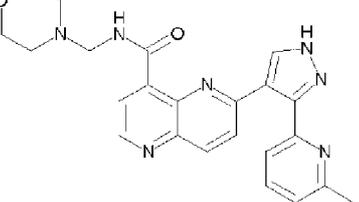
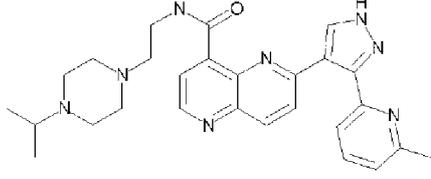
768		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	442.2
769	 и энантиомер	[рац-(1S,3S)-3-аминоциклогексил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	442.1
770		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	442.2
771		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	442.2
772		[(3S)-3-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	428.1
773		азепан-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	428.1
774	 и энантиомер	[рац-(1S,3S)-3-аминоциклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-3-карбоксилат	428.0

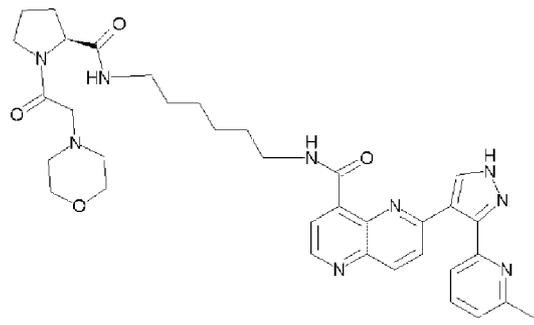
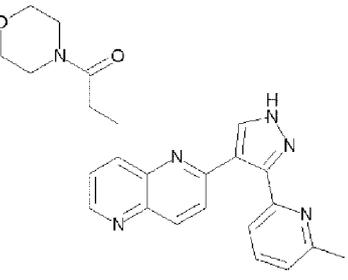
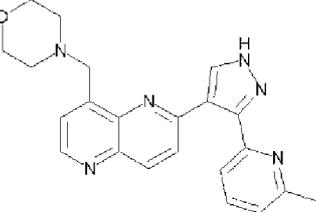
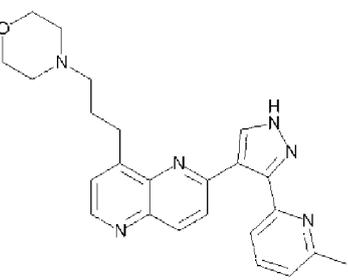
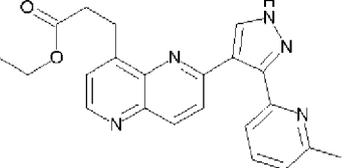
775		(2S)-N-[(1S)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксамид	479.2
776		(2R)-N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксамид	479.2
777		(2R)-N-[(1S)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксамид	479.2
778		[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-(4-пиперидил)метанон	479.2
779		[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-[(2S)-пирролидин-2-ил]метанон	465.1
780		7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	440.1
781		[(3R)-3-пиперидил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1

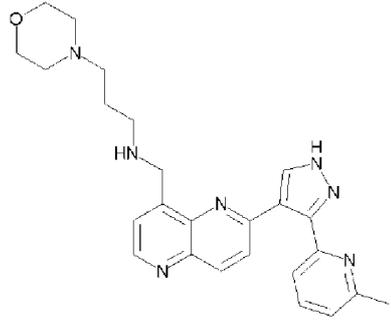
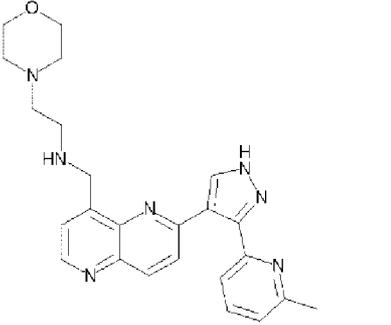
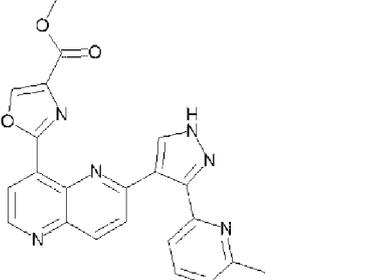
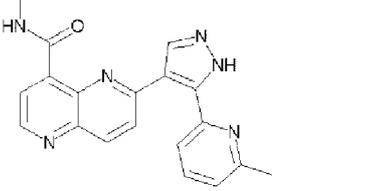
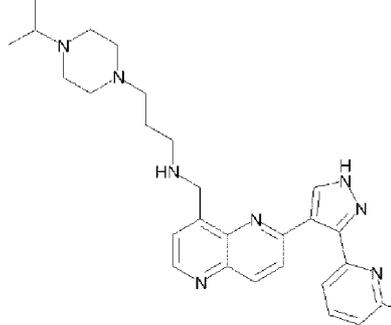
782		(3-аминоциклобутил) метил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	400.0
783		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоновая кислота	331.0
784		метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	345.0
785		[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.0
786		4-пиперидил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
787		3-пирролидин-1-илпропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.0
788		4-пирролидин-1-илбутил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	456.2
789		азетидин-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	386.0

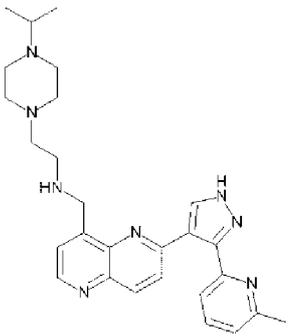
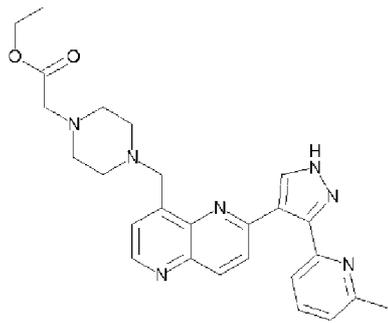
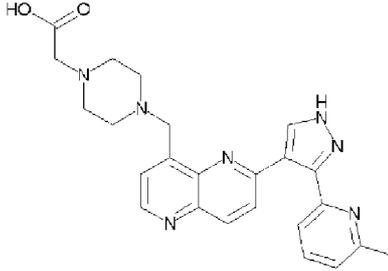
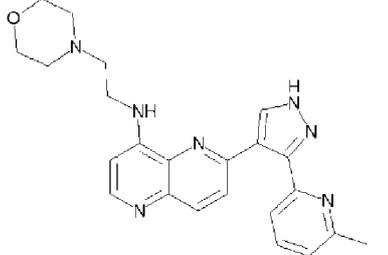
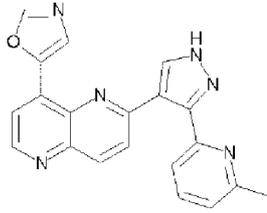
790		азетидин-3-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	400.0
791		4-пиперидилметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.1
792		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
793	 <p>и энантиомер</p>	2-(азетидин-3-ил)-N-[рац-(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамид	479.1
794		3-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]бензойная кислота	407.1
795		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоновая кислота	408.1
796		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1Н-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоновая кислота	331.0

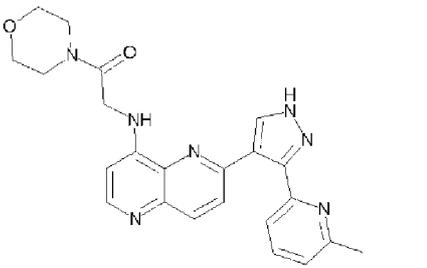
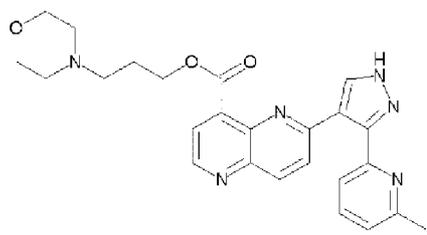
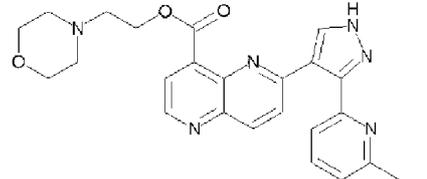
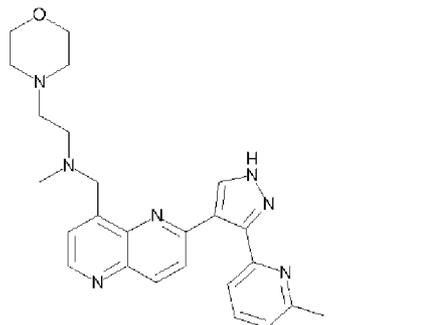
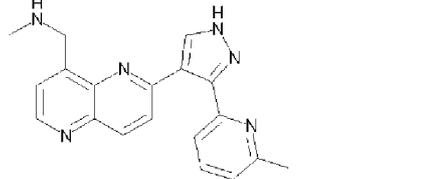
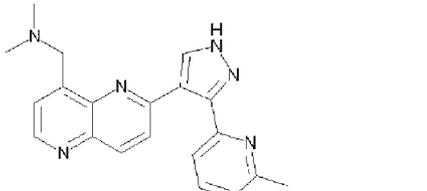
797		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоновая кислота	414.1
798		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоновая кислота	413.1
799		4-пиперидил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	491.1
800		этил 6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	360.0
801		[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метанол	318.2
802		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	444.2

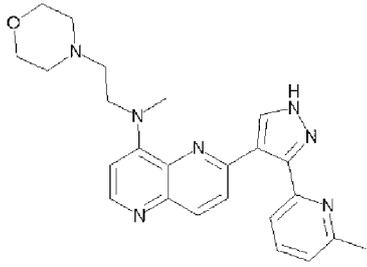
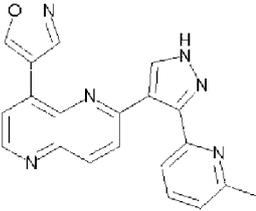
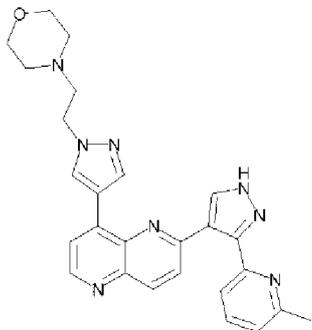
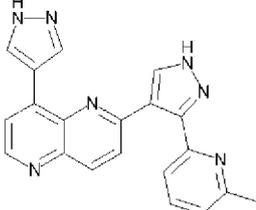
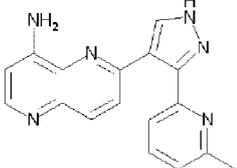
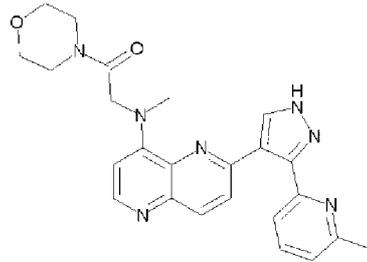
803		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-морфолинопропил)-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	458.2
804	 <p>и энантиомер</p>	рац-(2S)-6-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбонил]амино]-2-[[рац-(2R)-2-аминопропаноил]амино]гексановая кислота	531.3
805	 <p>и энантиомер</p>	рац-(2S)-2-[(2-аминоацетил)амино]-6-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбонил]амино]гексановая кислота	517.2
806		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	331.1
807		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(морфолинометил)-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	430.3
808		N-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил]-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	485.2

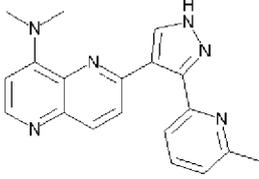
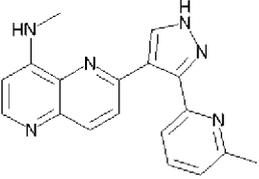
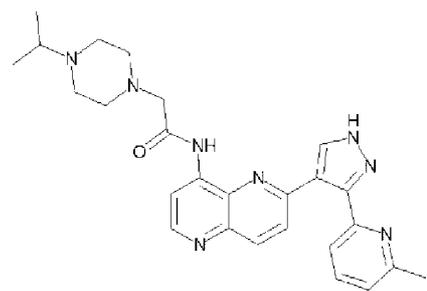
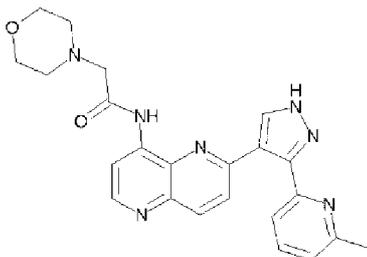
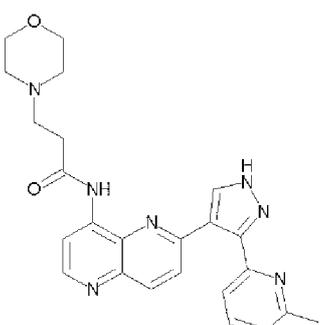
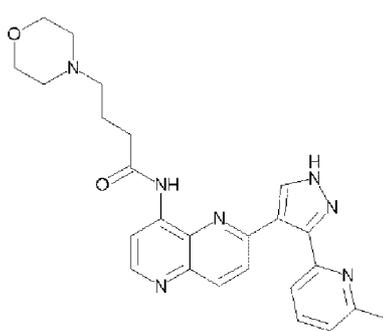
809	 <p>и энантиомер</p>	6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[[рац-(2S)-1-(2-морфолиноацетил)пирролидин-2-карбонил]амино]гексил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	654.3
810		3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1-морфолино-пропан-1-он	429.3
811		4-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]морфолин	387.1
812		4-[3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]пропил]морфолин	415.1
814		этил 3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]пропаноат	388.1

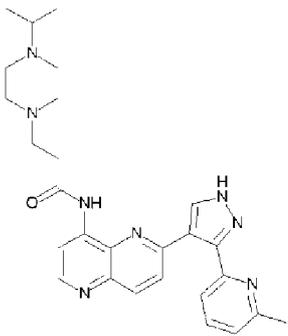
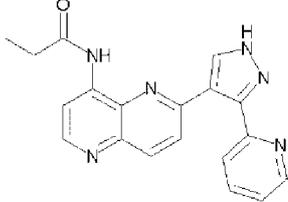
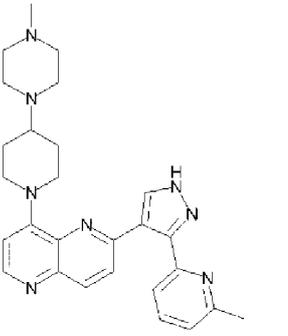
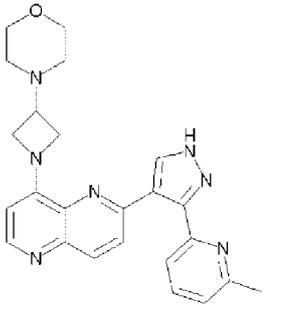
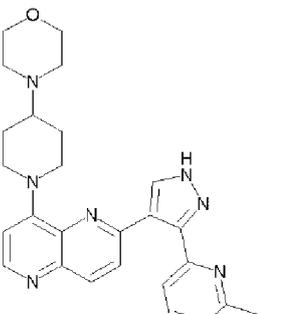
815		N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]-3-морфолино-пропан-1-амин	444.2
816		N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]-2-морфолино-этанамин	430.2
817		метил 2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]оксазол-4-карбоксилат	413.1
818		N-метил-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксамид	344.9
819		3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]пропан-1-амин	484.8

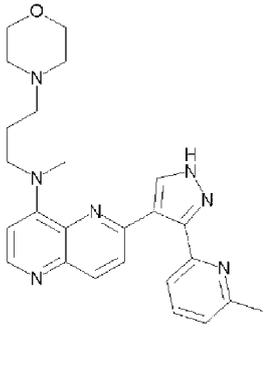
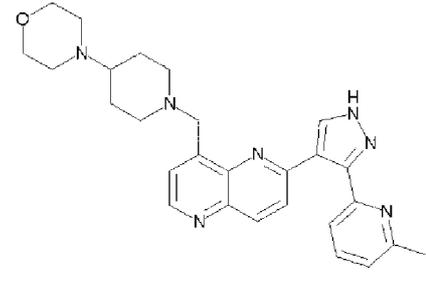
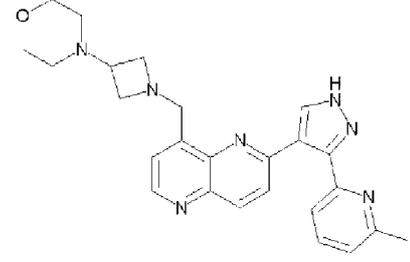
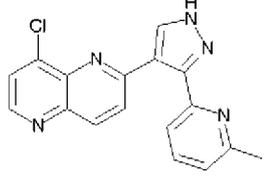
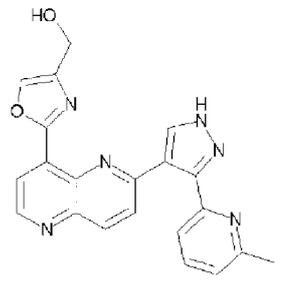
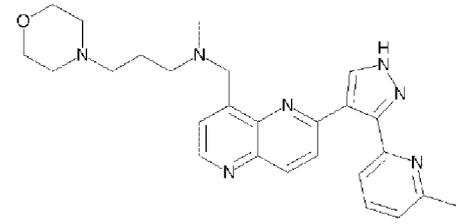
820		2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]этанамин	470.8
821		этил 2-[4-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил]ацетат	471.8
822		2-[4-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота	443.5
823		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-4-амин	415.8
824		5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]оксазол	355.0

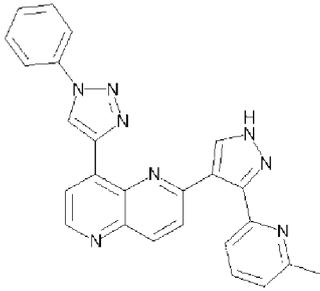
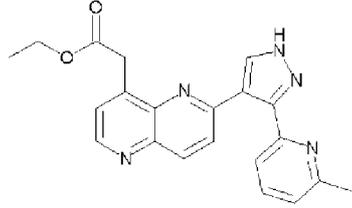
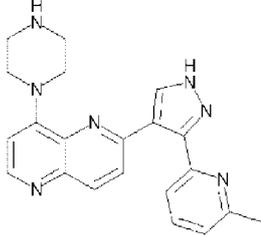
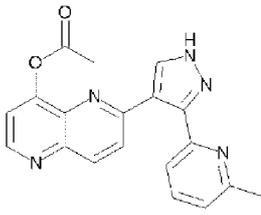
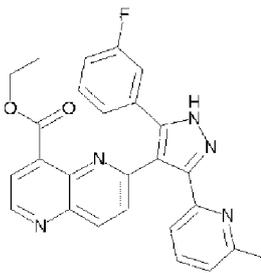
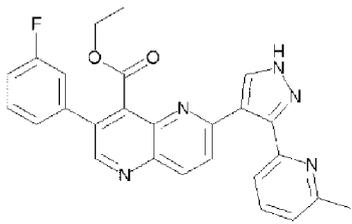
825		2-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]амино]-1-морфолино-этанон	430.1
826		3-морфолинопропил 6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	459.1
827		2-морфолиноэтил 6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	445.1
828		N-метил-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]-2-морфолино-этанамин	443.7
829		N-метил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метанамин	331.0
830		N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метанамин	344.9

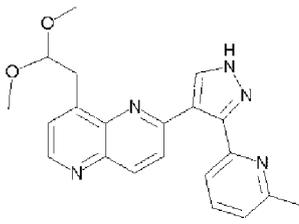
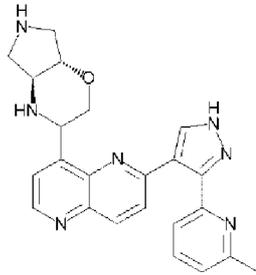
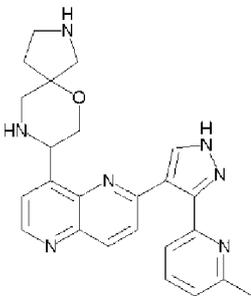
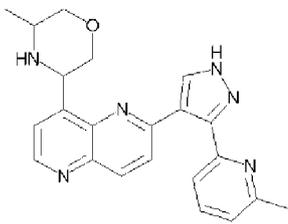
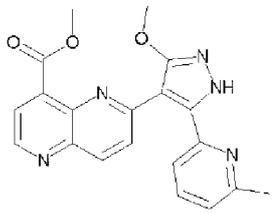
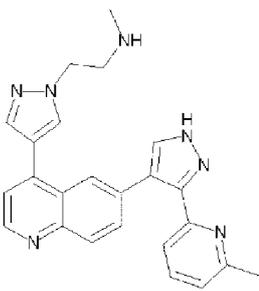
831		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-морфолиноэтил)-1,5-нафтиридин-4-амин	430.2
832		4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]изоксазол	355.1
833		4-[2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]пиразол-1-ил]этил]морфолин	467.2
834		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин	354.1
835		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-амин	303.0
836		2-[метил-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]амино]-1-морфолино-этанон	444.1

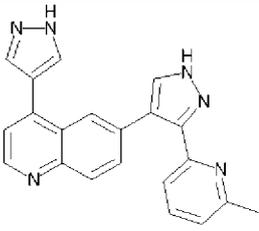
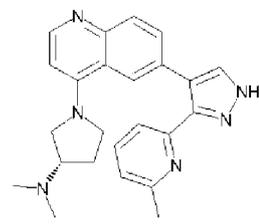
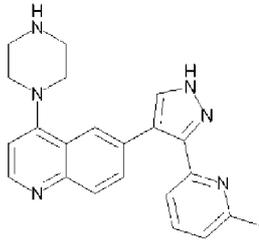
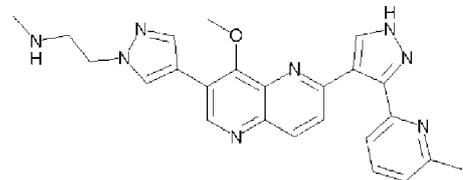
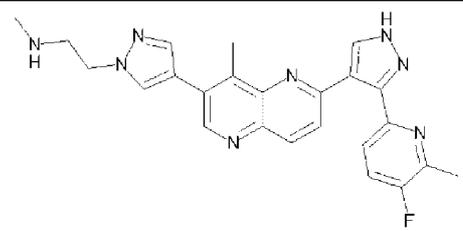
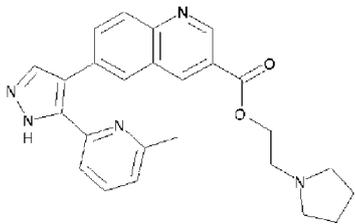
837		N,N-диметил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-амин	331.1
838		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-амин	317.1
839		2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетамид	471.2
840		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-2-морфолино-ацетамид	430.1
841		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-морфолино-пропанамид	443.8
842		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-4-морфолино-бутанамид	457.8

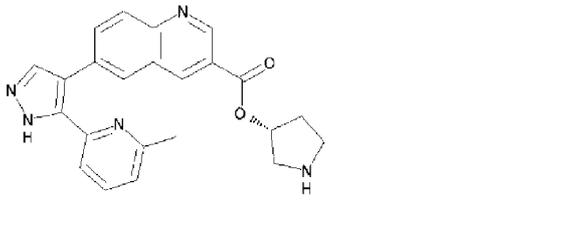
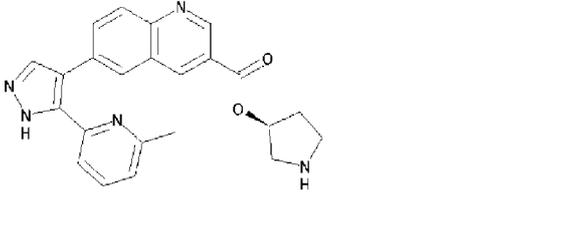
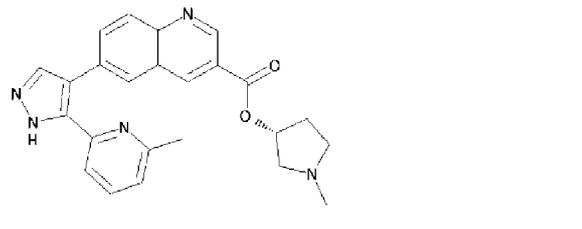
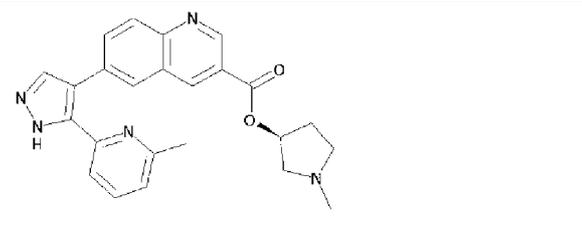
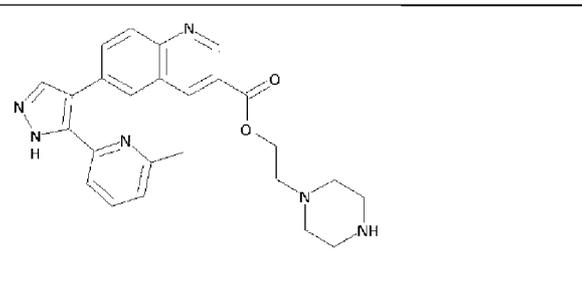
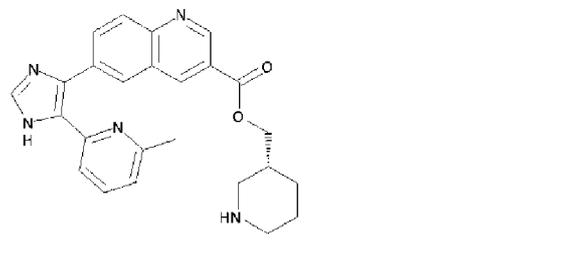
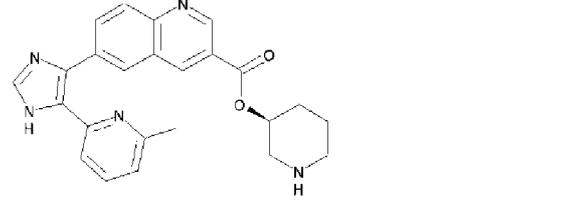
843		3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]пропанамид	484.7
844		N-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]пропанамид	358.4
845		8-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-пиперидил]-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	468.9
846		4-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]азетидин-3-ил]морфолин	427.8
847		4-[1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-4-пиперидил]морфолин	455.8

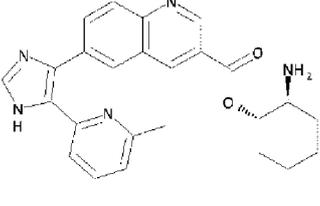
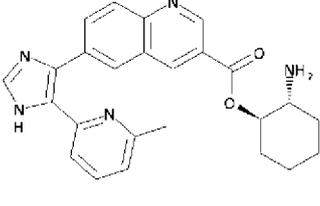
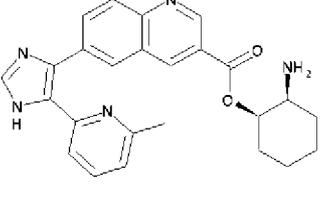
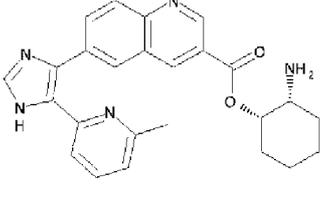
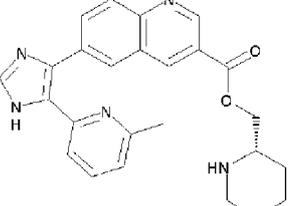
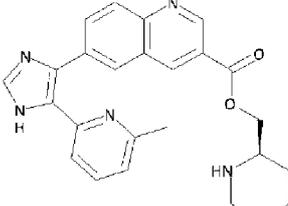
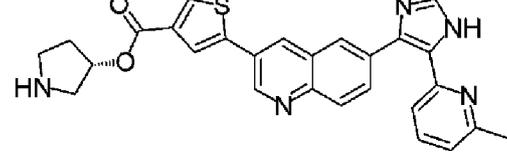
848		N-метил-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(3-морфолинопропил)-1,5-нафтиридин-4-амин	443.8
849		4-[1-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]-4-пиперидил]морфолин	470.2
850		4-[1-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]азетидин-3-ил]морфолин	442.2
851		8-хлор-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	322.0
852		[2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]оксазол-4-ил]метанол	385.3
853		N-метил-N-[[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]метил]-3-морфолино-пропан-1-амин	458.0

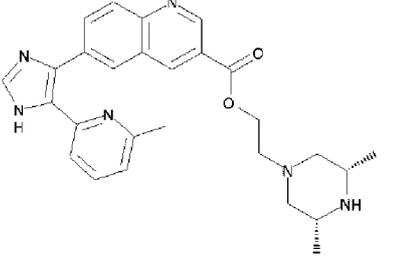
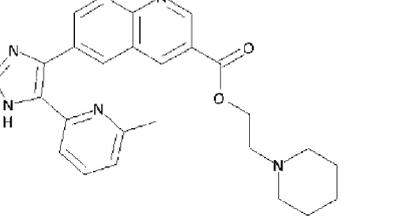
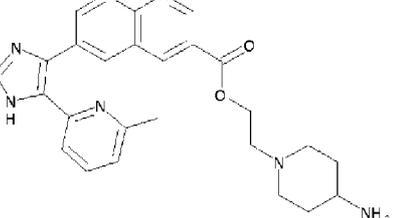
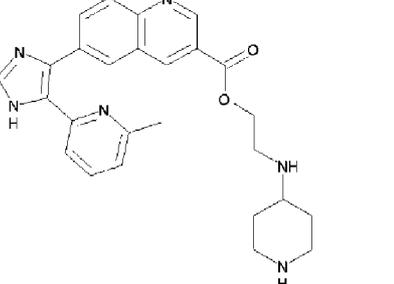
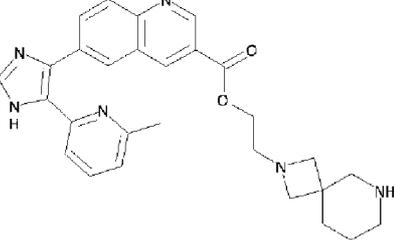
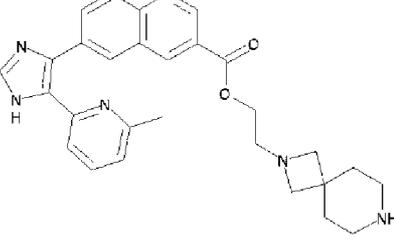
854		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1-фенилтриазол-4-ил)-1,5-нафтиридин	431.2
855		этил 2-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]ацетат	374.1
856		2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-8-пиперазин-1-ил-1,5-нафтиридин	372.1
857		[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил] ацетат	346.3
858		этил 6-[5-(3-фторфенил)-3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	454.2
859		этил 3-(3-фторфенил)-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	454.1

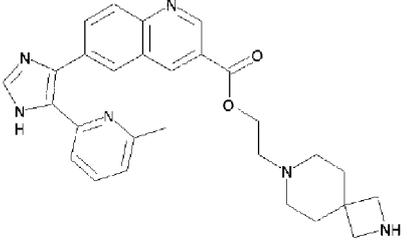
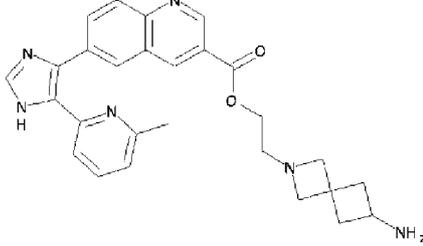
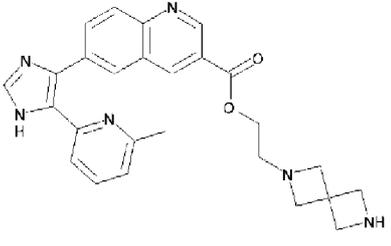
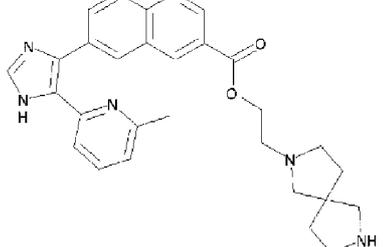
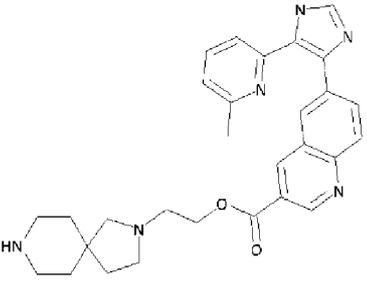
860		8-(2,2-диметоксиэтил)-2-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин	376.2
861	 <p>и энантиомер</p>	рац-(4aS,7aS)-3-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин	414.5
862		8-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан	428.1
863		3-метил-5-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-ил]морфолин	387.1
864		метил 6-[3-метокси-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-4-карбоксилат	376.2
865		N-метил-2-[4-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-хинолил]пиразол-1-ил]этанамин	410.2

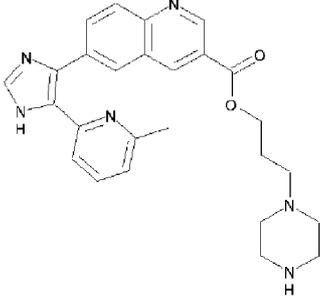
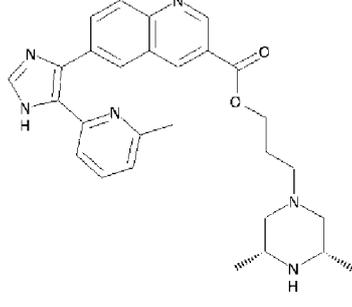
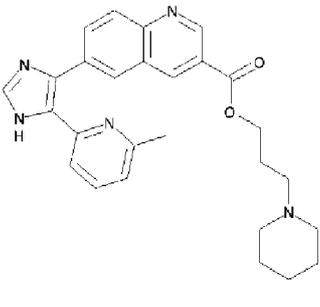
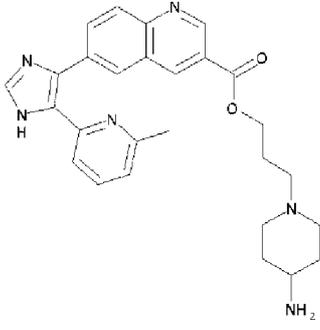
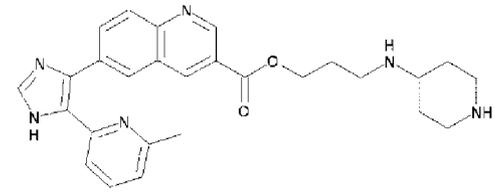
866		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-(1H-пиразол-4-ил)хинолин	353.2
867	 <p>и энантиомер</p>	рац-(3S)-N,N-диметил-1-[6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-хинолил]пирролидин-3-амин	399.2
868		6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил-хинолин	371.2
869		2-[4-[4-метокси-6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	441.2
870		2-[4-[6-[3-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-4-метил-1,5-нафтиридин-3-ил]пиразол-1-ил]-N-метил-этанамин	441.3
871		2-(пирролидин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

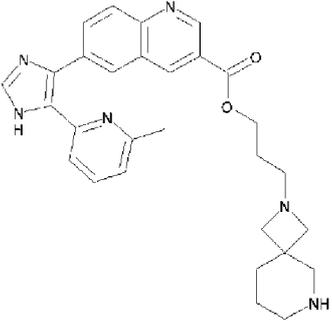
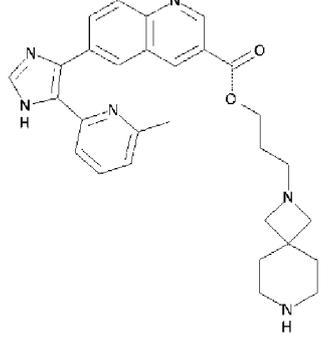
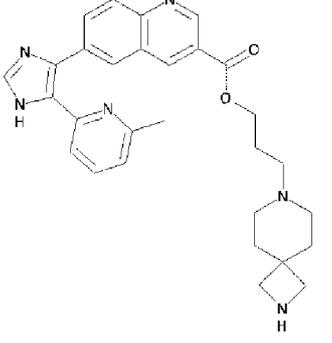
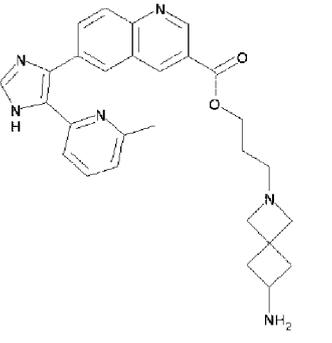
872		(R)-пирролидин-3-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
873		(S)-пирролидин-3-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
874		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
875		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
876		2-(пиперазин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	443.2
877		(R)-пиперидин-3-илметил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	428.1
878		(S)-пиперидин-3-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	414.1

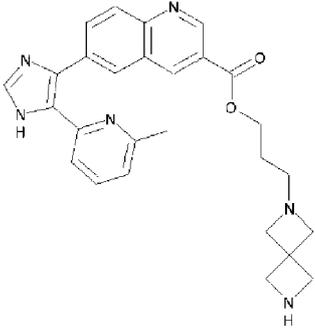
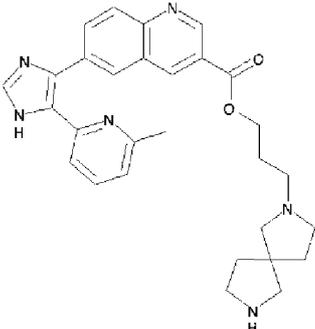
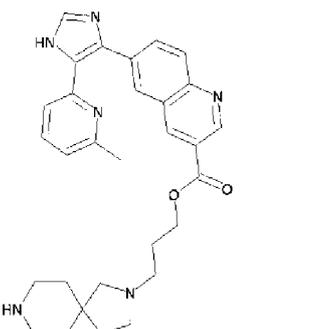
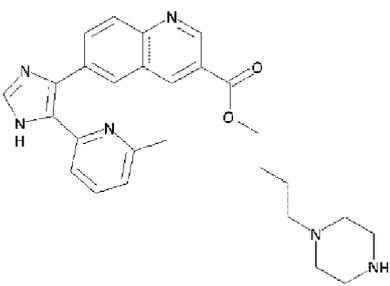
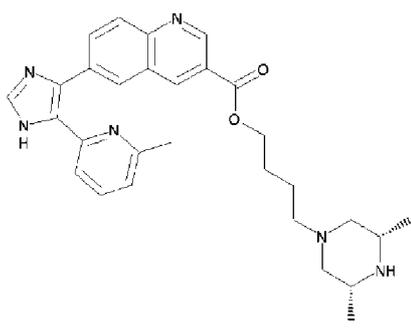
879		(1S,2S)-2-аминоциклогексил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-428.1
880		(1R,2R)-2-аминоциклогексил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-428.2
881		(1R,2S)-2-аминоциклогексил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-428.1
882		(1S,2R)-2-аминоциклогексил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-428.1
883		(S)-пиперидин-2-илметил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-428.1
884		(R)-пиперидин-2-илметил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	6-(5-428.1
885		[(3S)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат	5-428.1

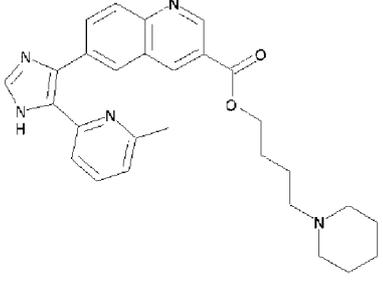
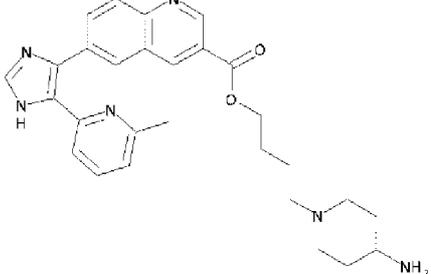
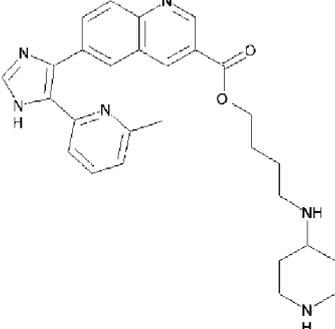
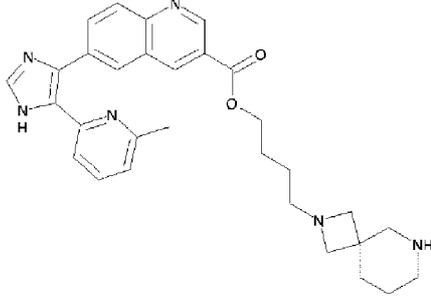
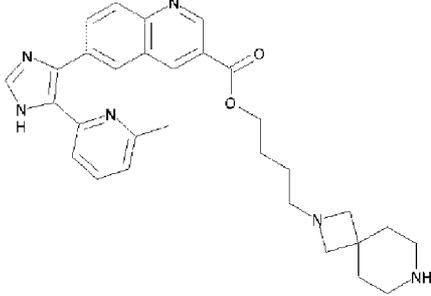
886		2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	471.2
887		2-(пиперидин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	442.2
888		2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
889		2-(пиперидин-4-иламино)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
890		2-(2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	483.3
891		2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	483.2

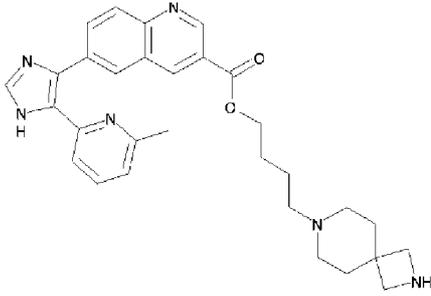
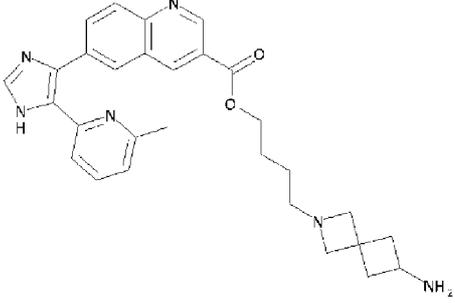
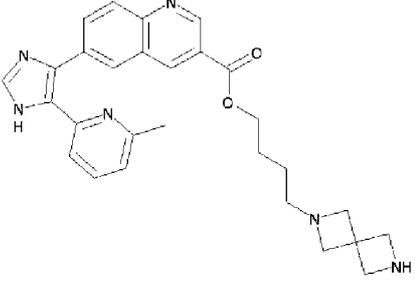
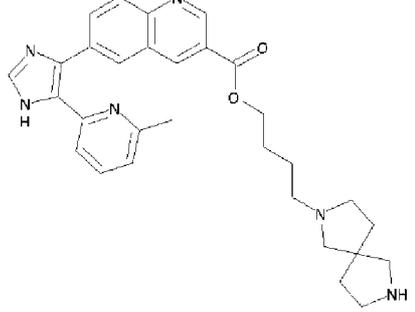
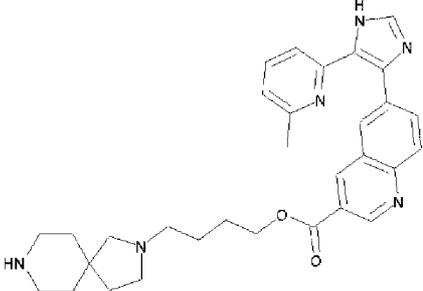
892		2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	483.2
893		2-(6-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
894		2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	455.2
895		2-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
896		2-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	497.2

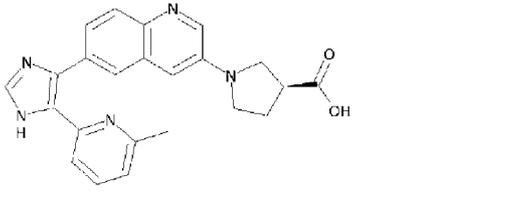
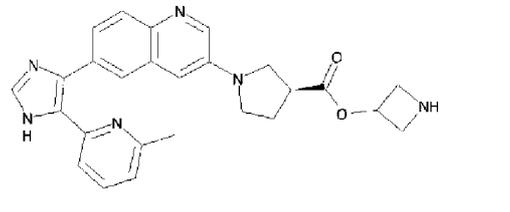
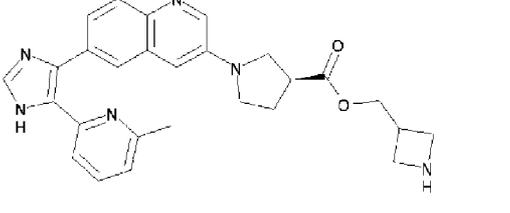
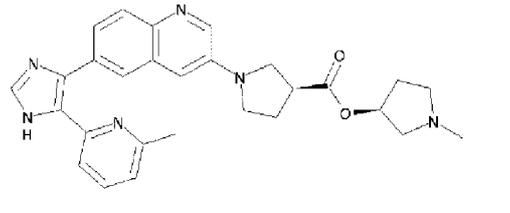
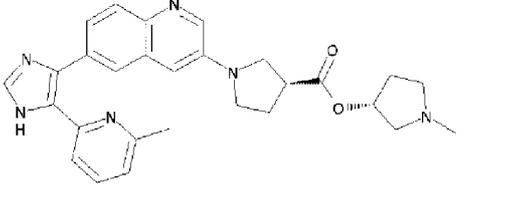
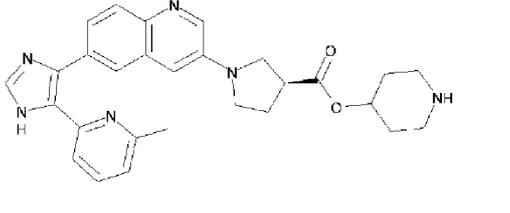
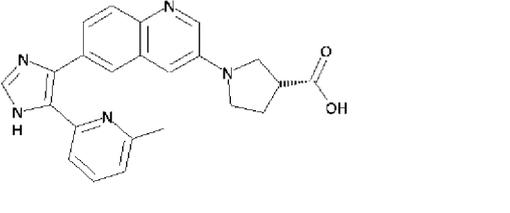
897		3-(пиперазин-1-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	457.2
898		3-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	485.2
899		3-(пиперидин-1-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
900		3-(4-аминопиперидин-1-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
901		3-(пиперидин-4-иламино)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

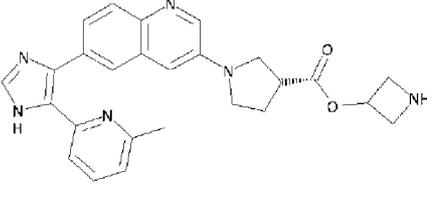
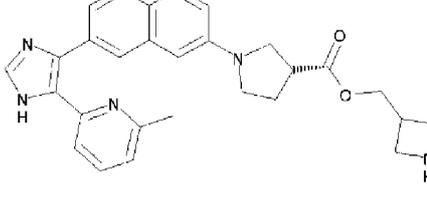
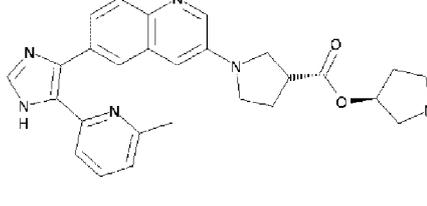
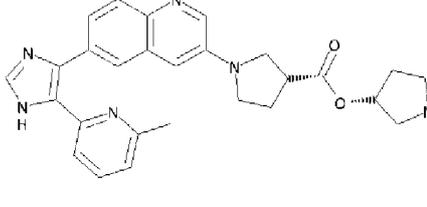
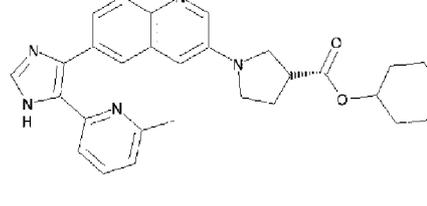
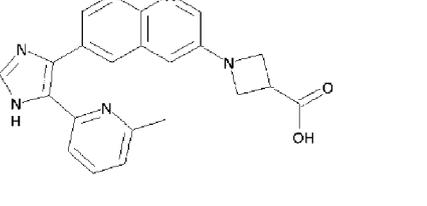
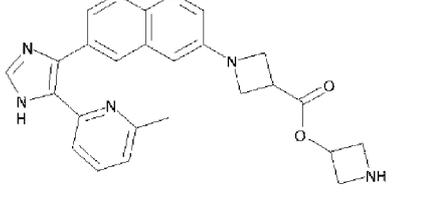
902		3-(2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
903		3-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	497.2
904		3-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	497.2
905		3-(6-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

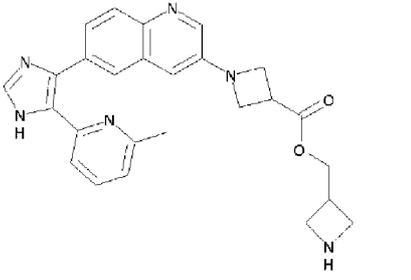
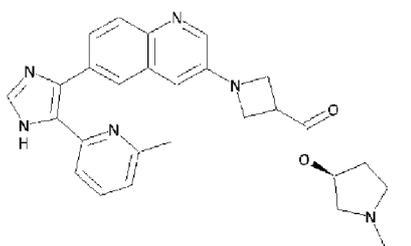
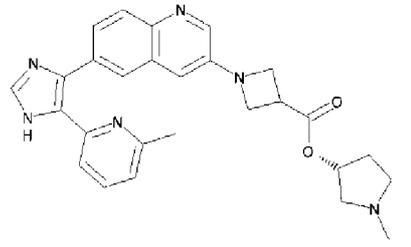
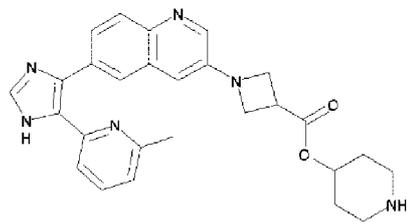
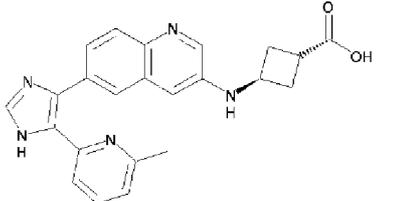
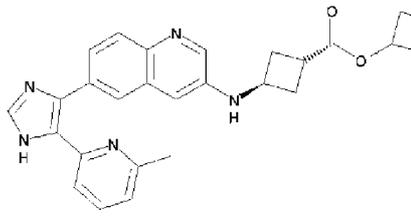
906		3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
907		3-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
908		3-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
909		4-(пиперазин-1-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
910		4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

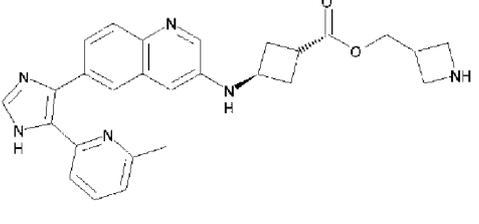
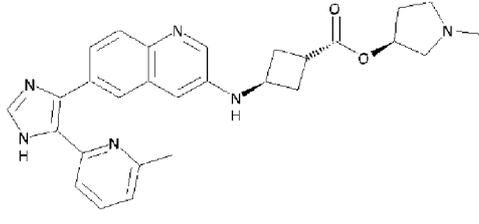
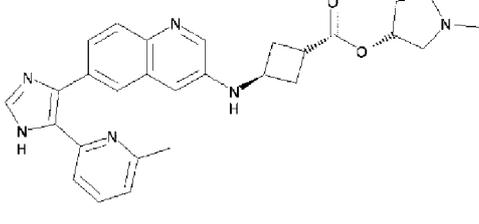
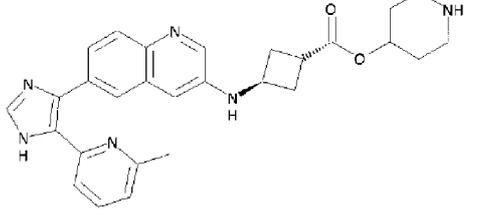
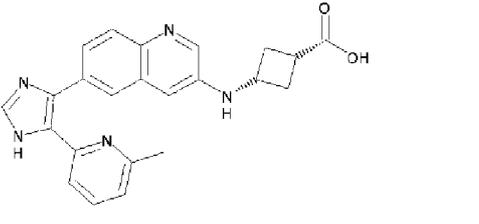
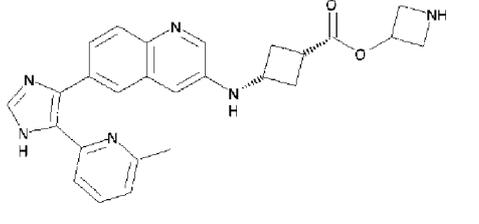
911		4-(пиперидин-1-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
912		4-(4-аминопиперидин-1-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
913		4-(пиперидин-4-иламино)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
914		4-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
915		4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

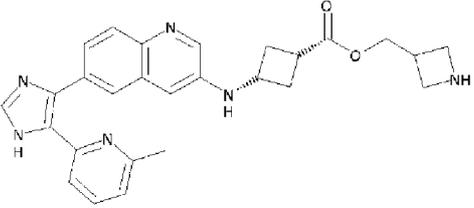
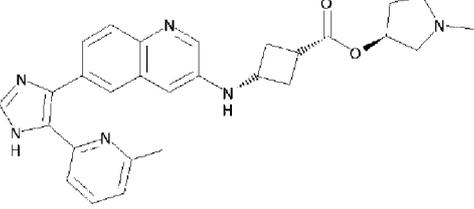
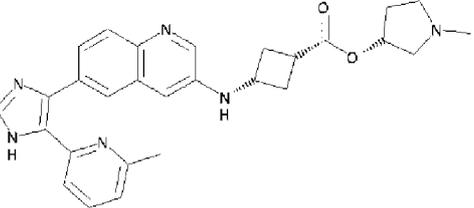
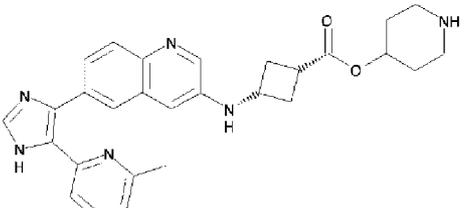
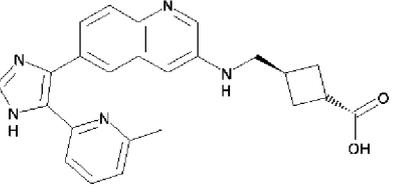
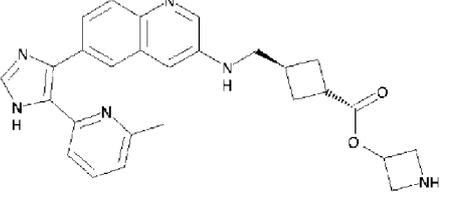
916		4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
917		4-(6-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
918		4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
919		4-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	
920		4-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бутил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилат	

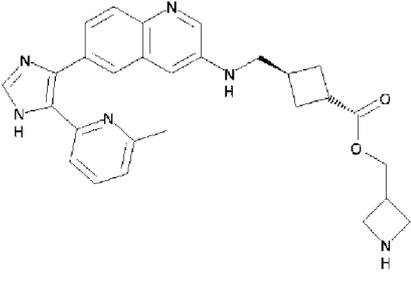
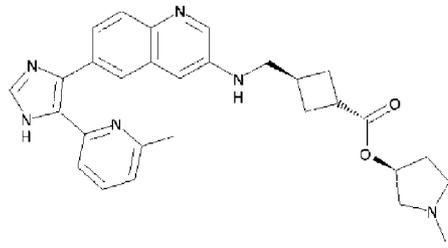
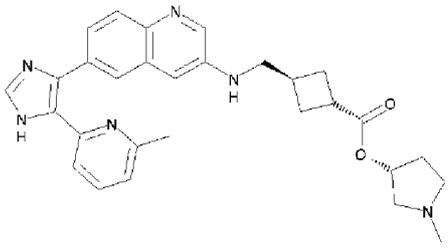
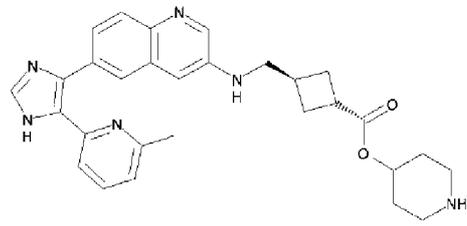
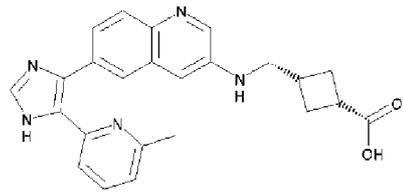
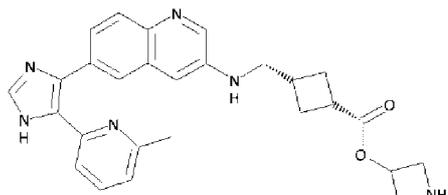
921		(S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота	
922		азетидин-3-ил (S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
923		азетидин-3-илметил (S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
924		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
925		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
926		пиперидин-4-ил (S)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
927		(R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота	

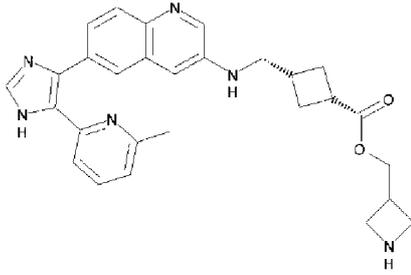
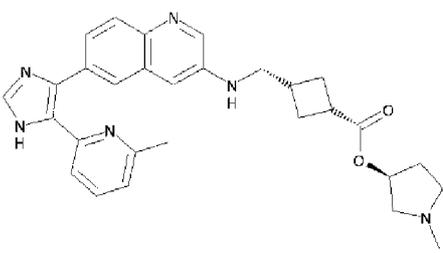
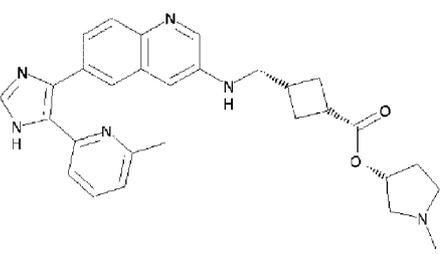
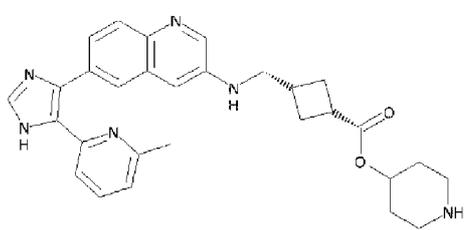
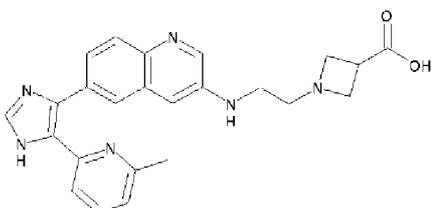
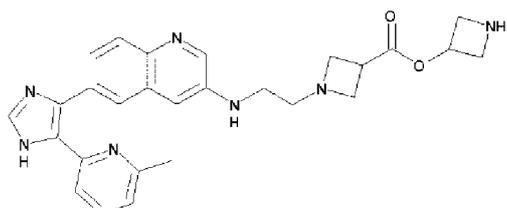
928		азетидин-3-ил (R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
929		азетидин-3-илметил (R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
930		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
931		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
932		пиперидин-4-ил (R)-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пирролидин-3-карбоксилат	
933		1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоновая кислота	
934		азетидин-3-ил 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоксилат	

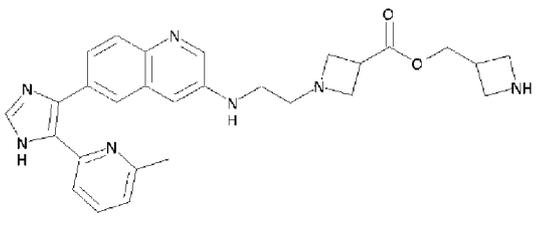
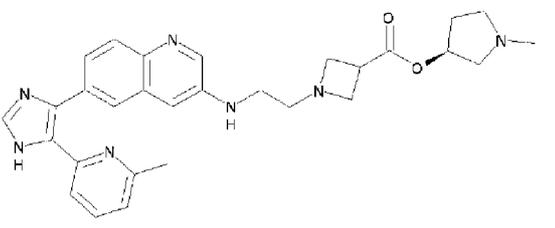
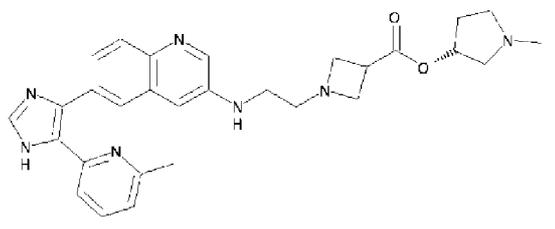
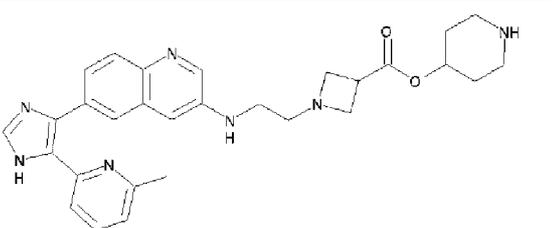
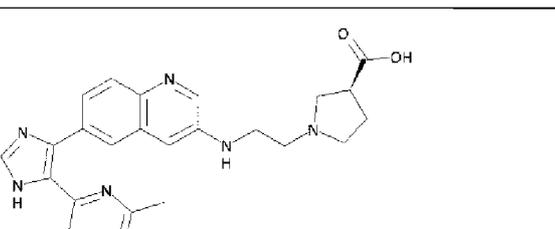
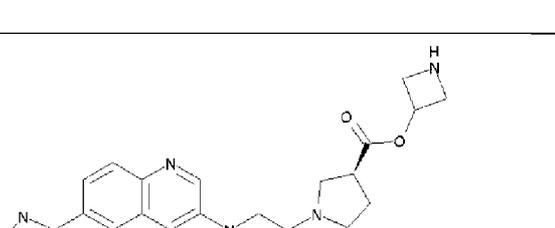
935		азетидин-3-илметил 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоксилат	
936		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоксилат	
937		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоксилат	
938		пиперидин-4-ил 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)азетидин-3-карбоксилат	
939		(1r,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоновая кислота	
940		азетидин-3-ил ((1r,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	

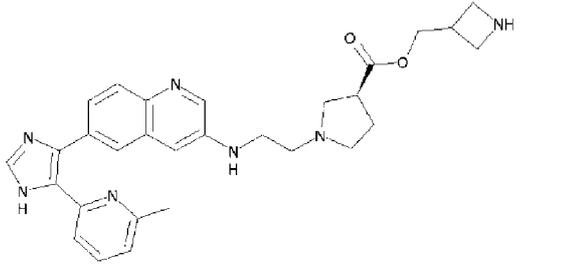
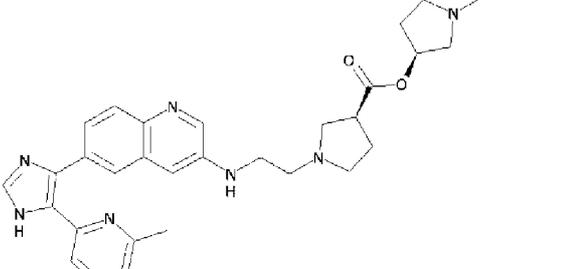
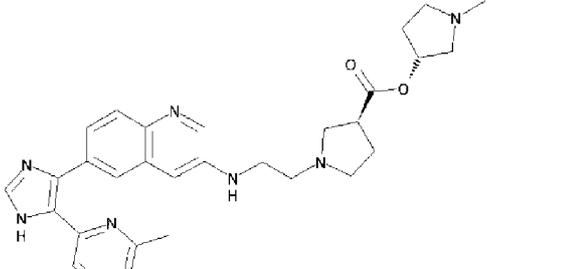
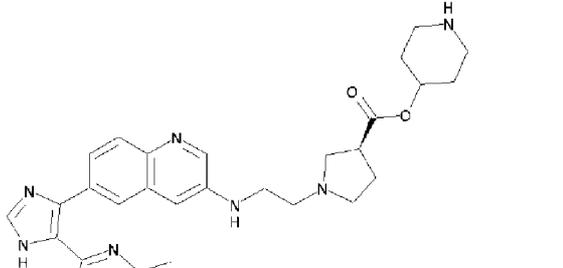
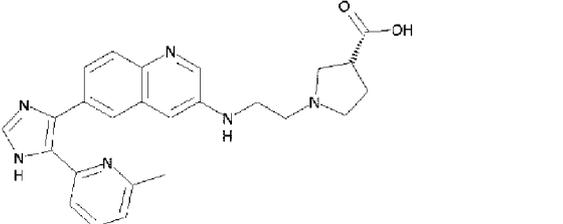
941		азетидин-3-илметил (1r,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	
942		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (1r,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	
943		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (1r,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	
944		пиперидин-4-ил (1r,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	
945		(1s,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоновая кислота	
946		азетидин-3-ил (1s,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат	

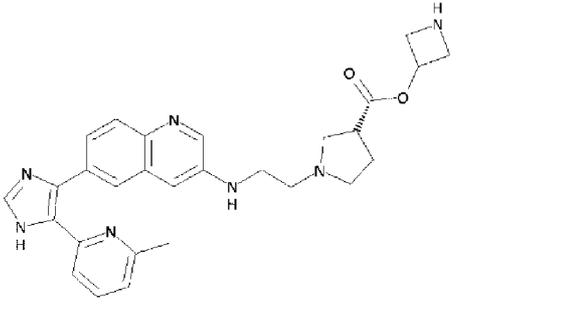
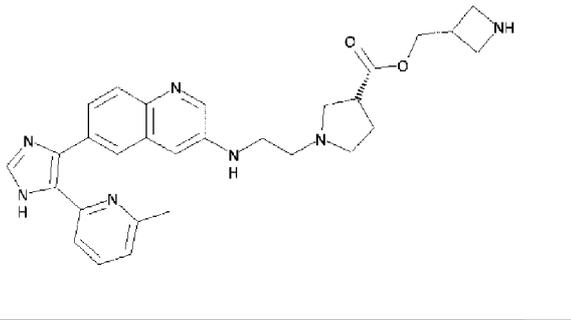
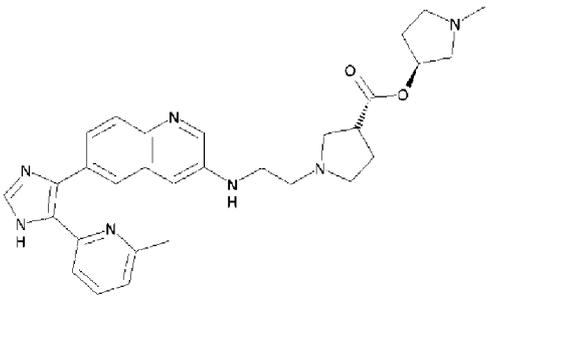
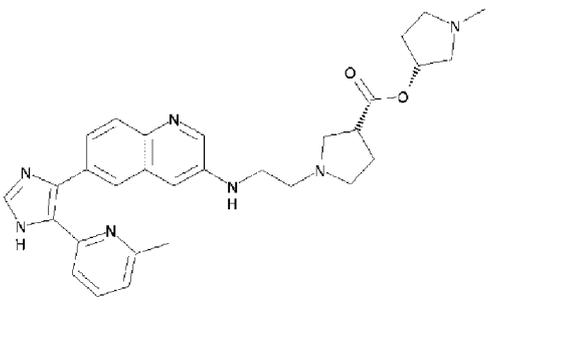
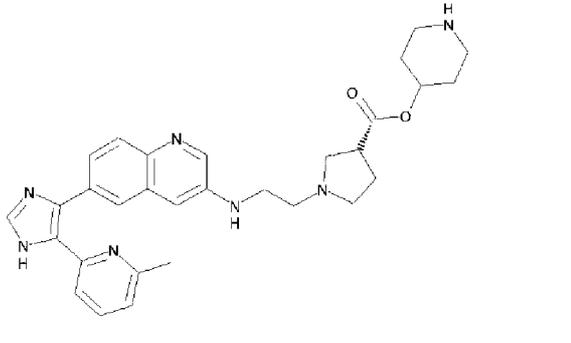
947		азетидин-3-илметил (1s,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат
948		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (1s,3r)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат
949		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (1s,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат
950		пиперидин-4-ил (1s,3s)-3-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)циклобутан-1-карбоксилат
951		(1r,3r)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоновая кислота
952		азетидин-3-ил (1r,3r)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат

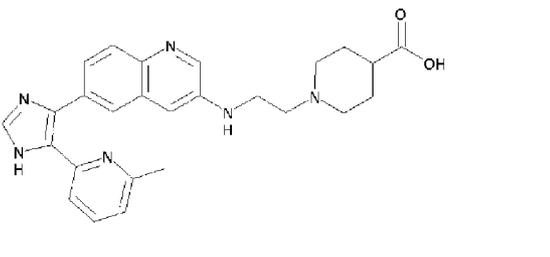
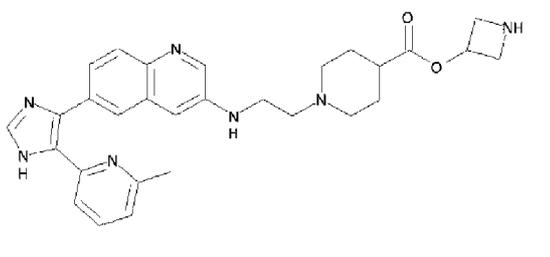
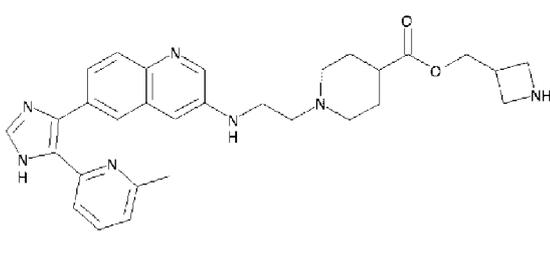
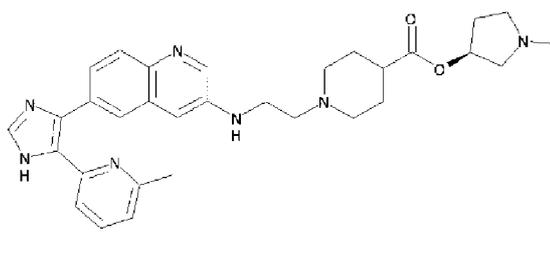
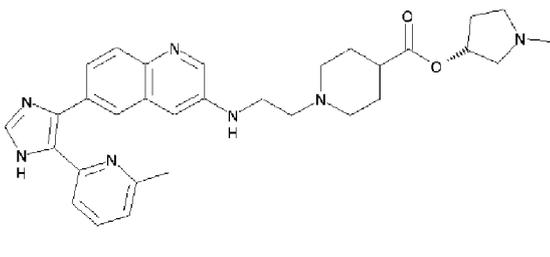
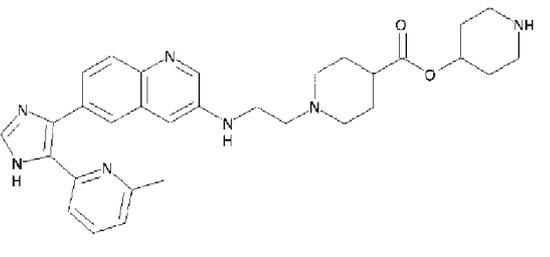
953		азетидин-3-илметил (1r,3r)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
954		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (1r,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
955		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (1r,3r)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
956		пиперидин-4-ил (1r,3r)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
957		(1s,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоновая кислота	
958		азетидин-3-ил (1s,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	

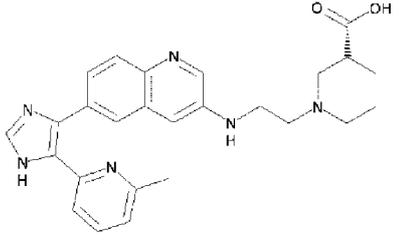
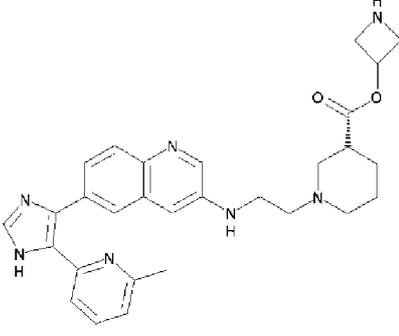
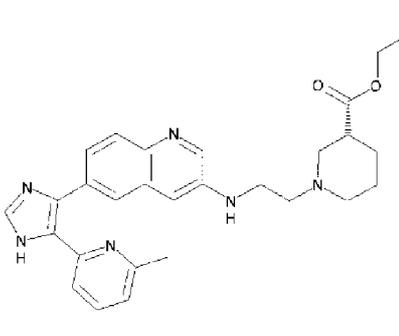
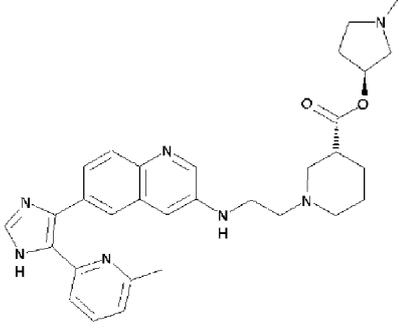
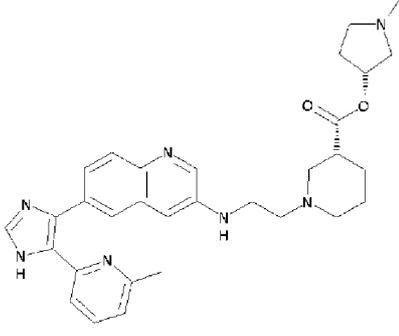
959		азетидин-3-илметил (1s,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
960		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (1r,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
961		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (1s,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
962		пиперидин-4-ил (1s,3s)-3-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)метил)циклобутан-1-карбоксилат	
963		1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоновая кислота	
964		азетидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоксилат	

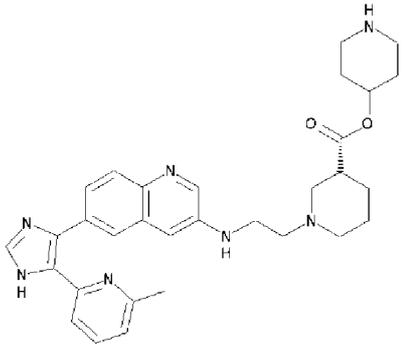
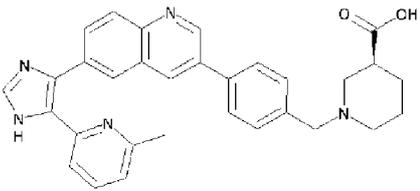
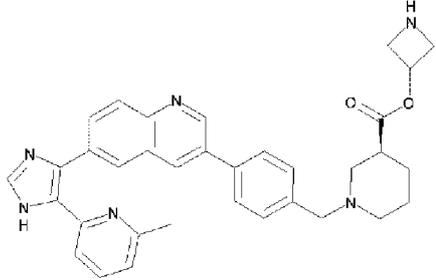
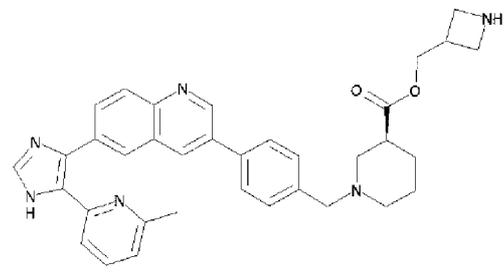
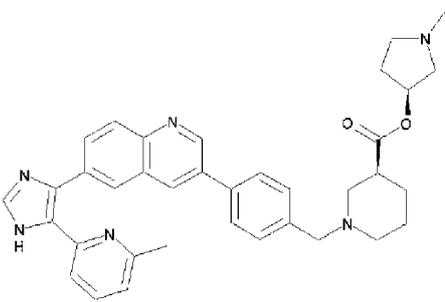
965		азетидин-3-илметил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоксилат	
966		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоксилат	
967		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоксилат	
968		пиперидин-4-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)азетидин-3-карбоксилат	
969		(S)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота	
970		азетидин-3-ил (S)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат	

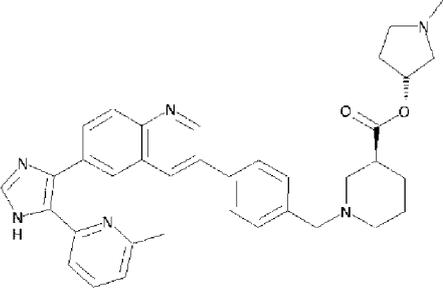
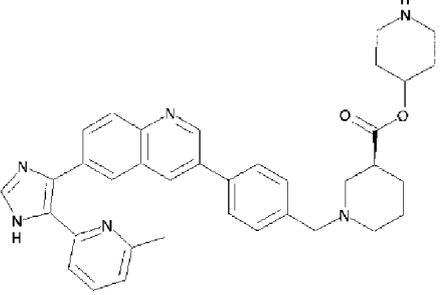
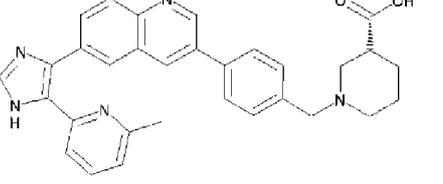
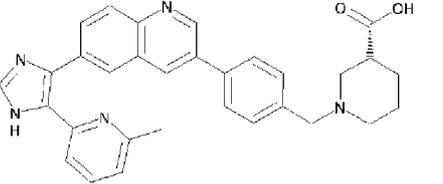
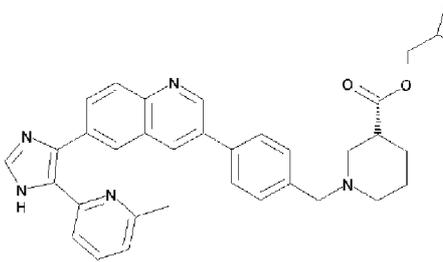
971		азетидин-3-илметил (S)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат	
972		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат	
973		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат	
974		пиперидин-4-ил (S)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат	
975		(R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота	

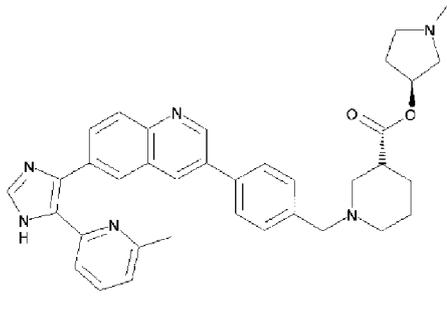
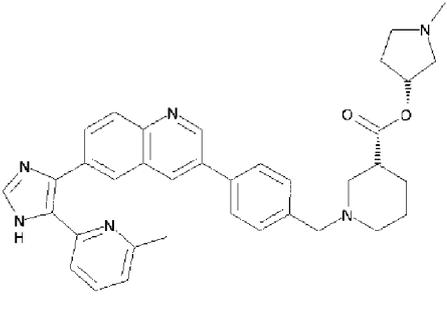
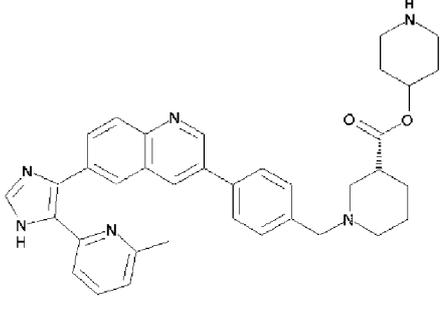
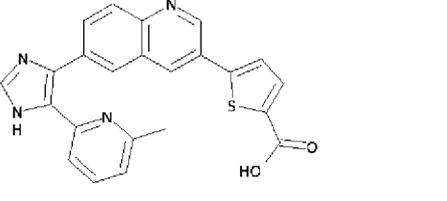
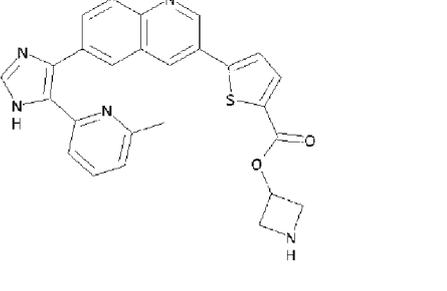
976		азетидин-3-ил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат
977		азетидин-3-илметил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат
978		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат
979		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат
980		пиперидин-4-ил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пирролидин-3-карбоксилат

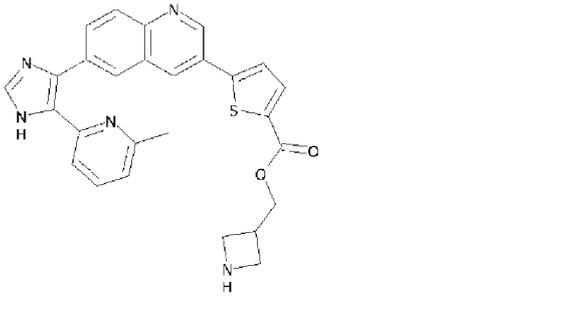
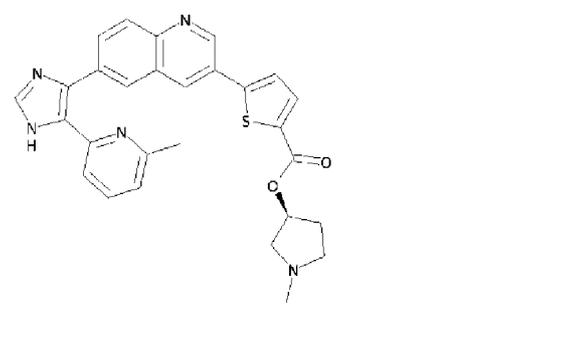
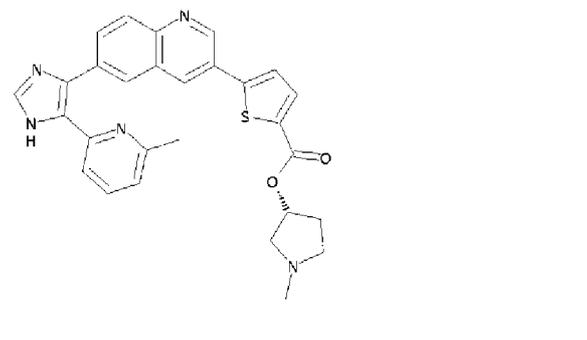
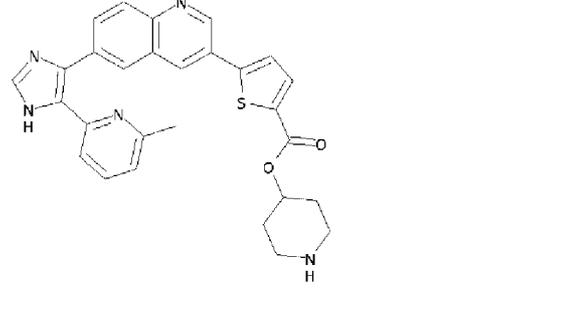
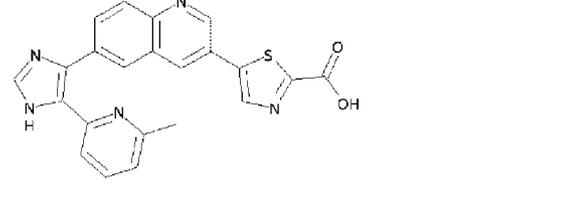
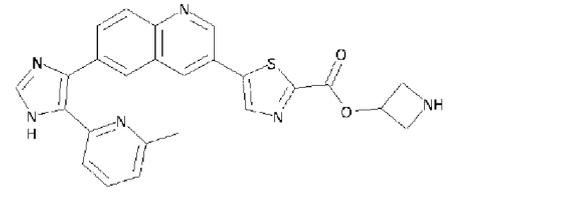
981		1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	457.1
982		азетидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоксилат	
983		азетидин-3-илметил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоксилат	
984		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоксилат	
985		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоксилат	
986		пиперидин-4-ил 1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-4-карбоксилат	

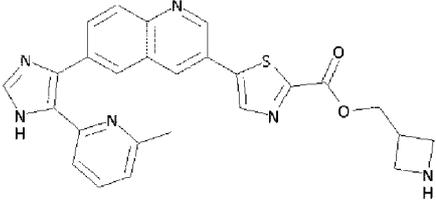
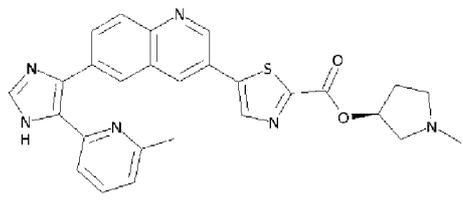
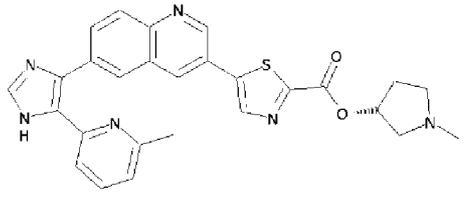
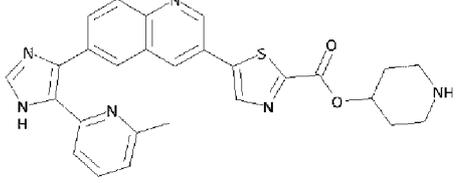
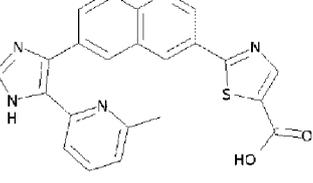
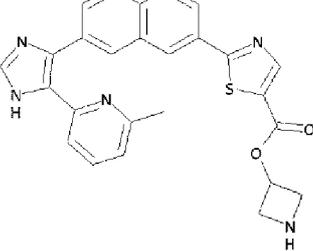
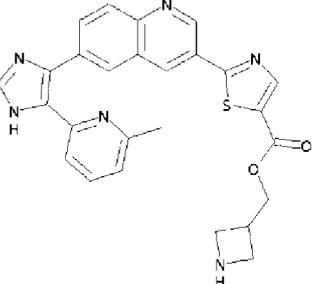
987		(R)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоновая кислота	
988		азетидин-3-ил (R)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат	
989		азетидин-3-илметил (R)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат	
990		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат	
991		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(2-(((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат	

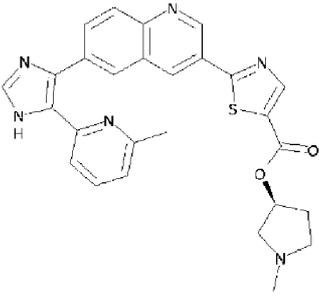
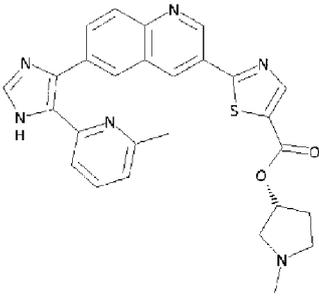
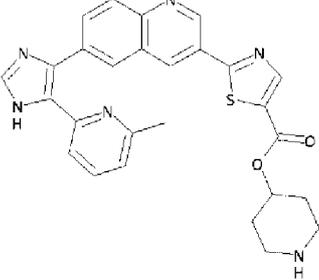
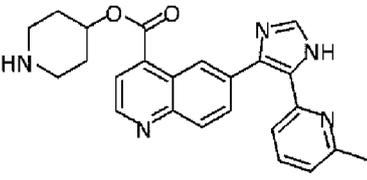
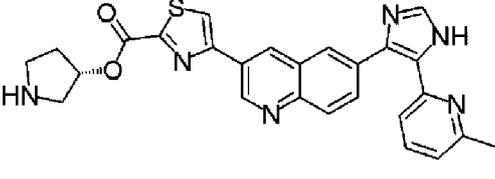
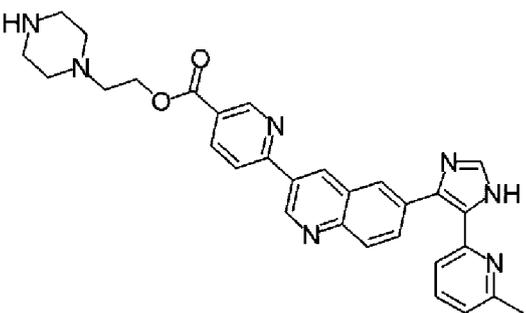
992		<p>пиперидин-4-ил (R)-1-(2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
993		<p>(S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоновая кислота</p>	
994		<p>азетидин-3-ил (S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
995		<p>азетидин-3-илметил (S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
996		<p>(S)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	

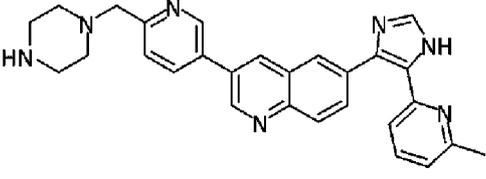
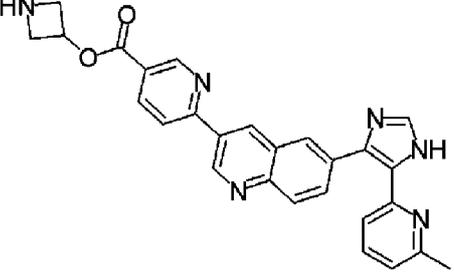
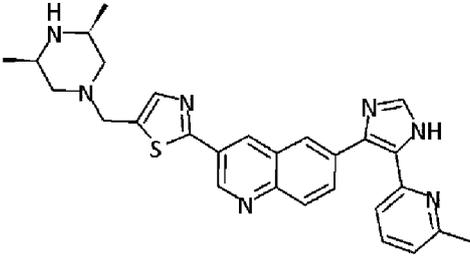
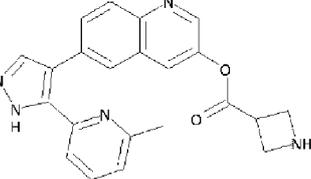
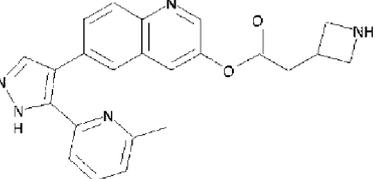
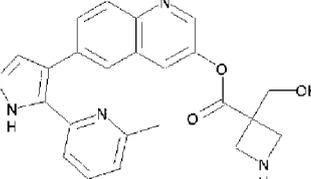
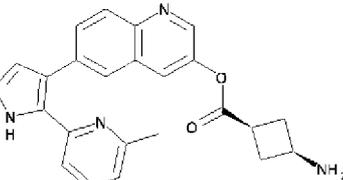
997		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат	
998		пиперидин-4-ил (S)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат	
999		(R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоновая кислота	
1000		азетидин-3-ил (R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат	
1001		азетидин-3-илметил (R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат	

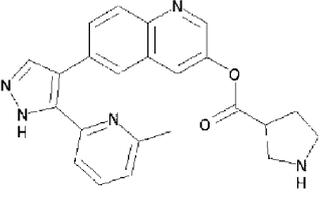
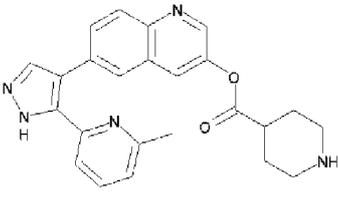
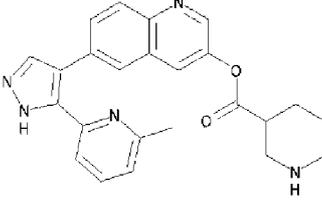
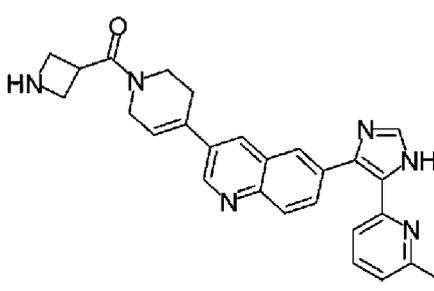
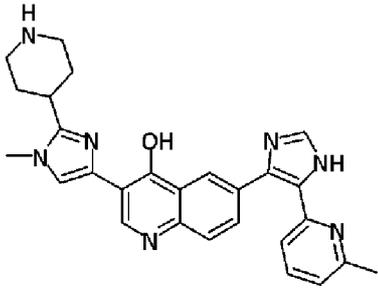
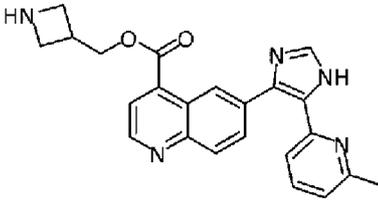
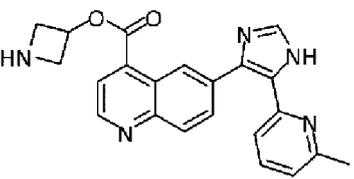
1002		<p>(S)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
1003		<p>(R)-1-метилпирролидин-3-ил (R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
1004		<p>пиперидин-4-ил (R)-1-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)бензил)пиперидин-3-карбоксилат</p>	
1005		<p>5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоновая кислота</p>	413.0
1006		<p>азетидин-3-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат</p>	468.1

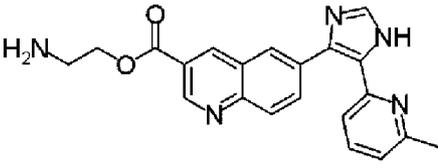
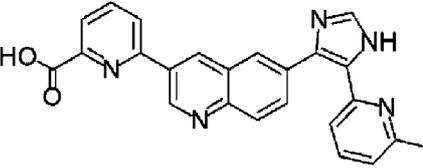
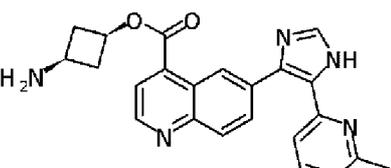
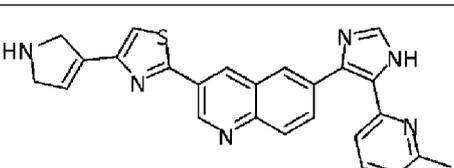
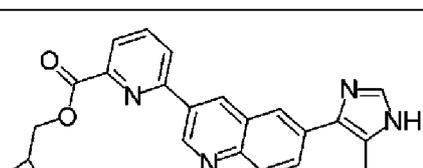
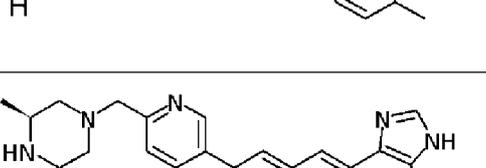
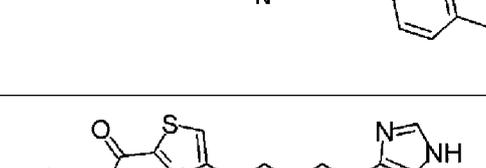
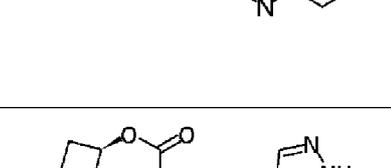
1007		азетидин-3-илметил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат	482.1
1008		(S)-1-метилпирролидин-3-ил (6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат	482.1
1009		(R)-1-метилпирролидин-3-ил (6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат	482.1
1010		пиперидин-4-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат	496.0
1011		5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоновая кислота	
1012		азетидин-3-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат	

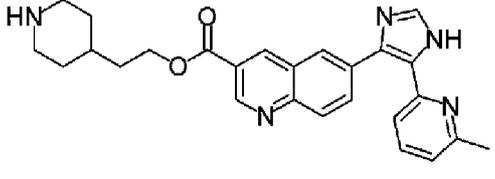
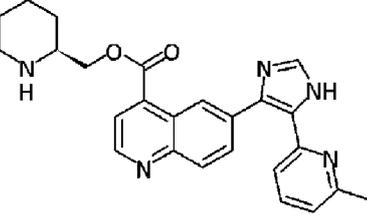
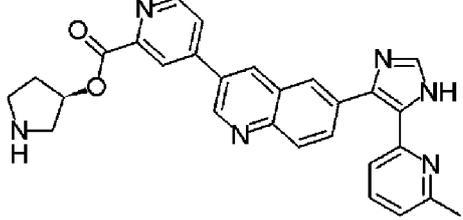
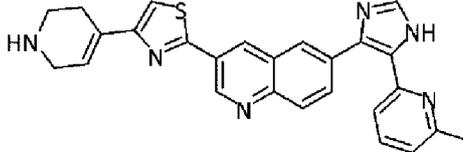
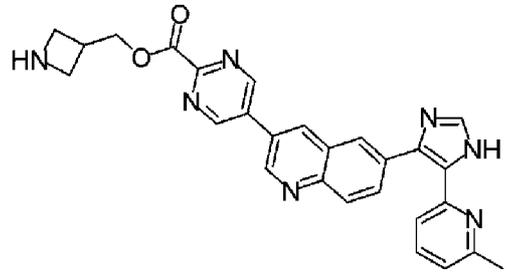
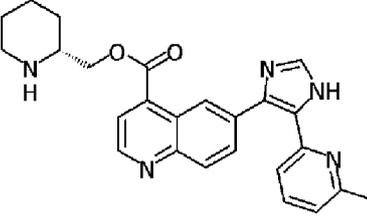
1013		азетидин-3-илметил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат	
1014		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат	
1015		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат	
1016		пиперидин-4-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат	
1017		2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоновая кислота	414.1
1018		азетидин-3-илметил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат	469.1
1019		азетидин-3-илметил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат	

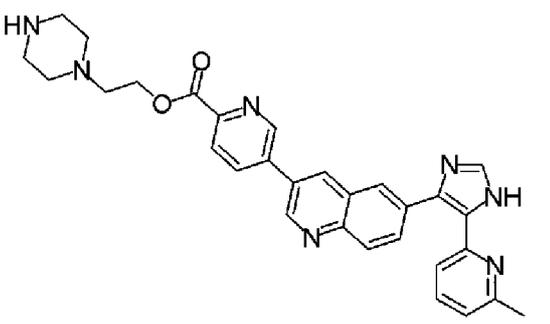
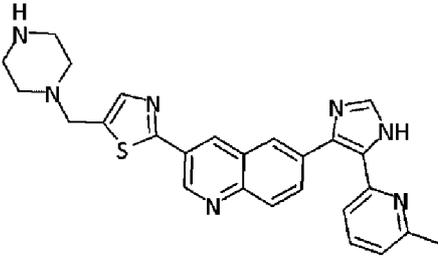
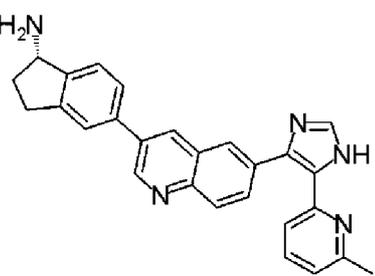
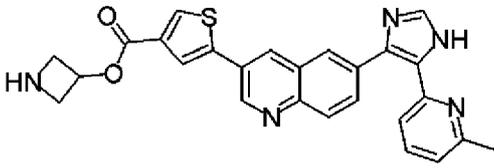
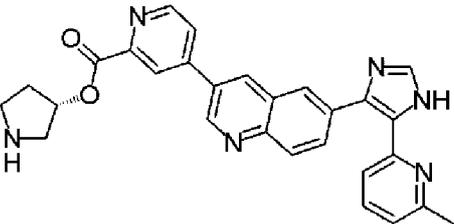
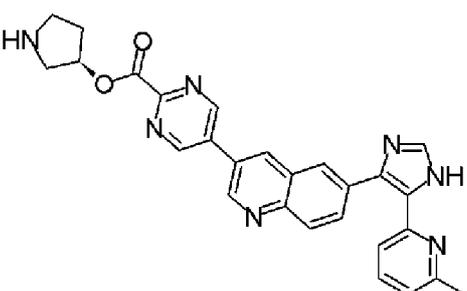
1020		(S)-1-метилпирролидин-3-ил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат	
1021		(R)-1-метилпирролидин-3-ил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат	
1022		пиперидин-4-ил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат	497.1
1023		4-пиперидил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1024		[(3S)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат	483.2
1025		2-пиперазин-1-илэтил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	520.2

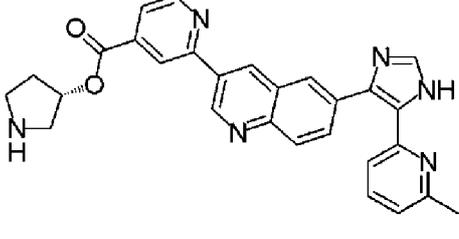
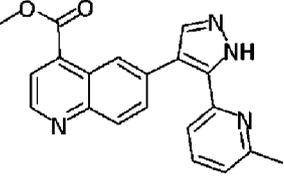
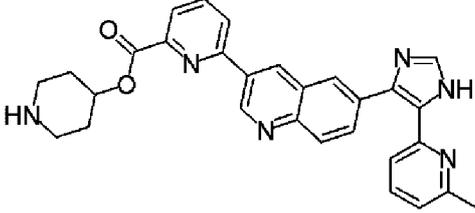
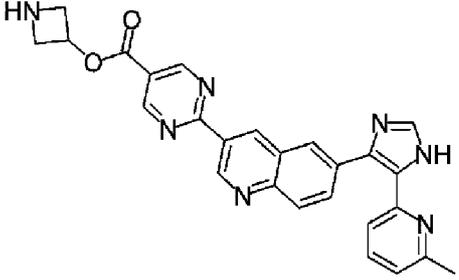
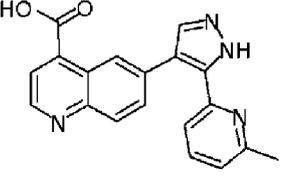
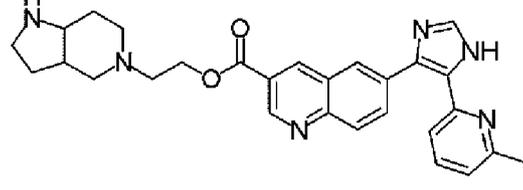
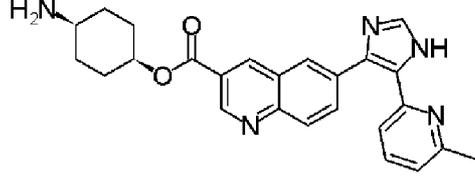
1026		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[6-(пиперазин-1-илметил)-3-пиридил]хинолин	462.1
1027		азетидин-3-ил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	463.2
1028		5-[[[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]метил]-2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол	496.1
1029		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил азетидин-3-карбоксилат	
1030		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил 2-(азетидин-3-ил)ацетат	
1031		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил 3-(гидроксиметил)азетидин-3-карбоксилат	
1032		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил (1s,3s)-3-аминоциклобутан-1-карбоксилат	400.1

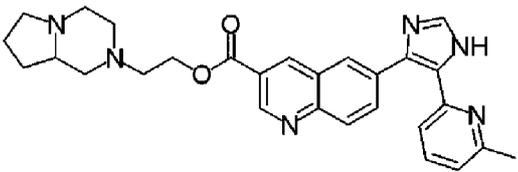
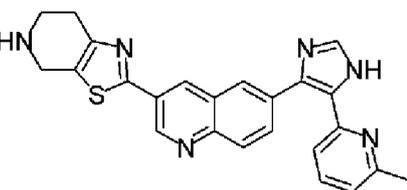
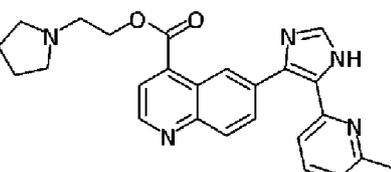
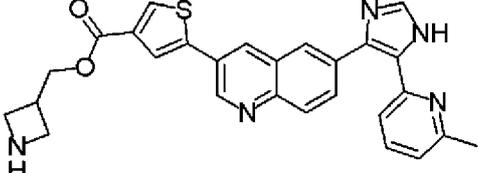
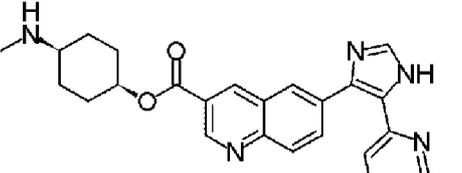
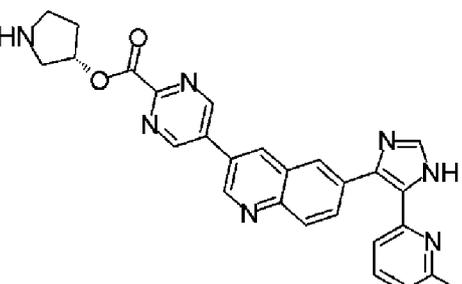
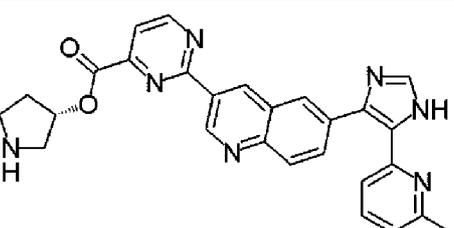
1033		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил пирролидин-3-карбоксилат	
1034		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил пиперидин-4-карбоксилат	
1035		6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-3-ил пиперидин-3-карбоксилат	
1036		азетидин-3-ил-[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метанон	451.2
1037		3-[1-метил-2-(4-пиперидил)имидазол-4-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-ол	
1038		азетидин-3-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	400.2
1039		азетидин-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	

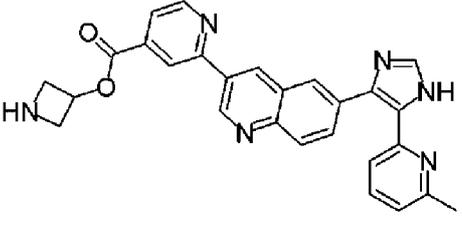
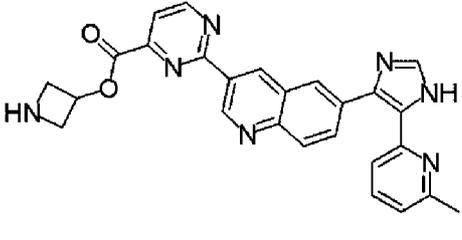
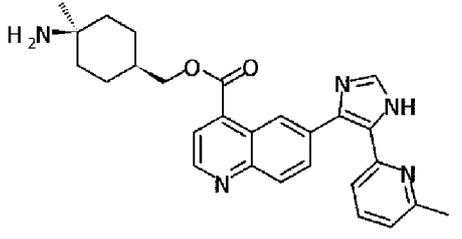
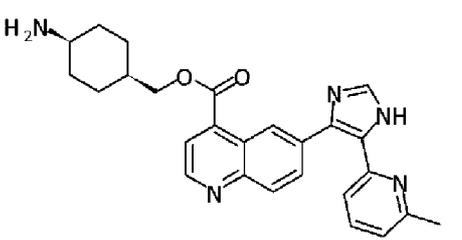
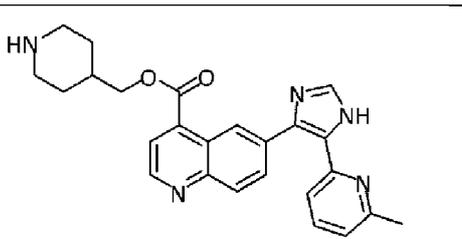
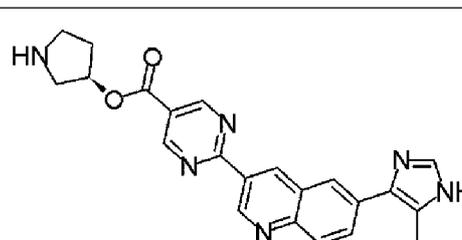
1040		2-аминоэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	374.2
1041		6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоновая кислота	408.1
1042		(3-аминоциклобутил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	400.1
1043		4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол	437.0
1044		азетидин-3-илметил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.2
1045		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[6-[[рац-(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]метил]-3-пиридил]хинолин	490.2
1046		азетидин-3-ил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат	469.1
1047		(3-аминоциклобутил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	400.2

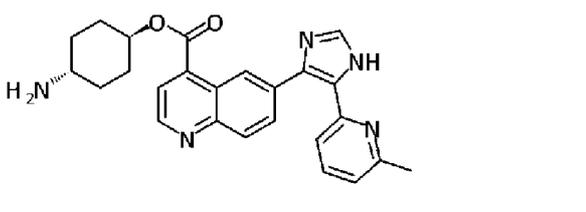
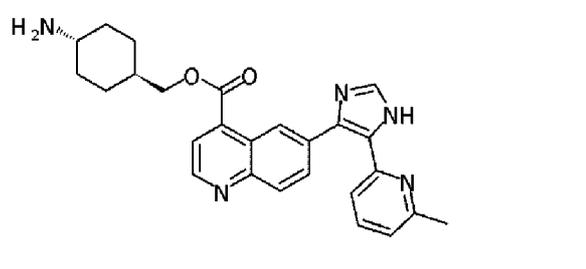
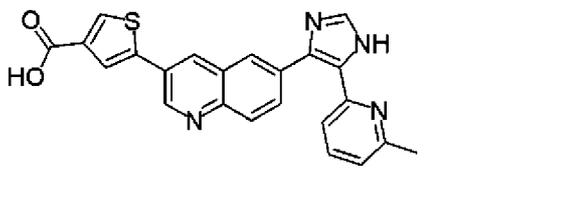
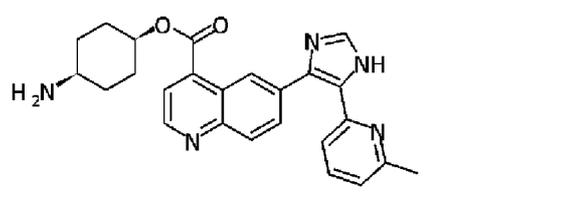
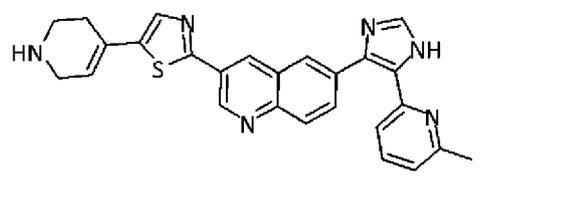
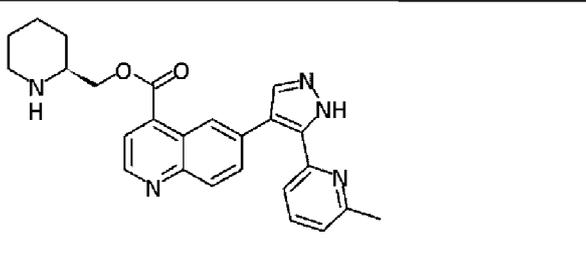
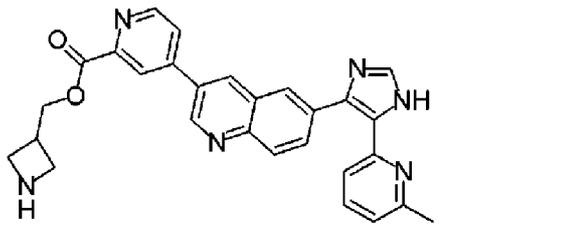
1048		2-(4-пиперидил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.2
1049		[(2S)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1050		[(3R)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.1
1051		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазол	451.2
1052		азетидин-3-илметил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	478.3
1053		[(2R)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	

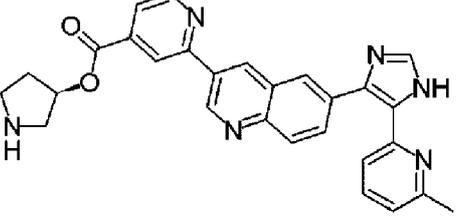
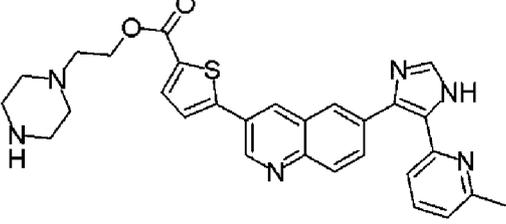
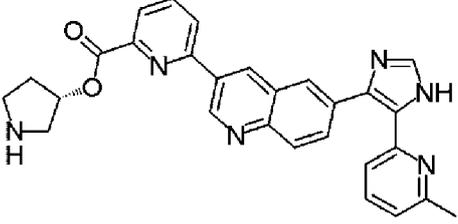
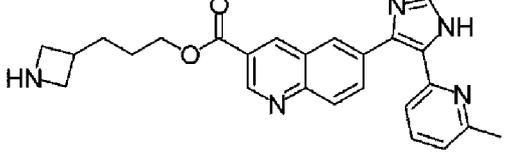
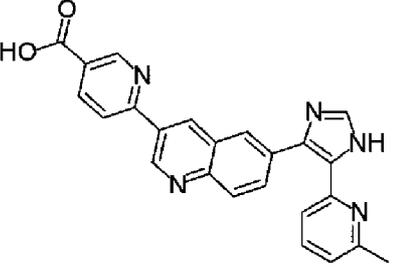
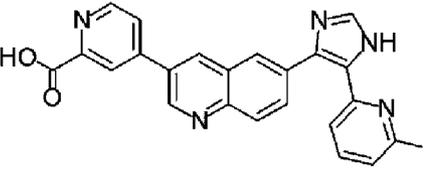
1054		2-пиперазин-1-илэтил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	520.2
1055		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-5-(пиперазин-1-илметил)тиазол	468.1
1056		(1S)-5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]индан-1-амин	418.2
1057		азетидин-3-ил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат	468.1
1058		[(3S)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.1
1059		[(3R)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	478.1

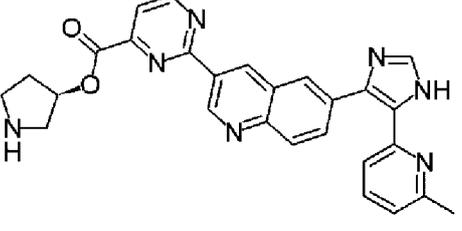
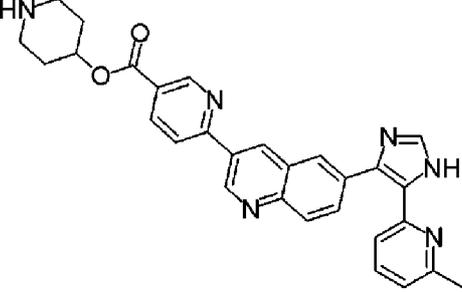
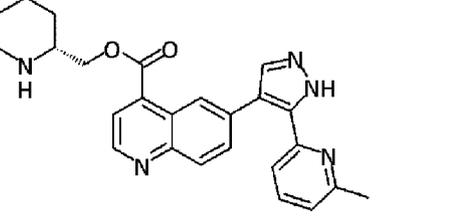
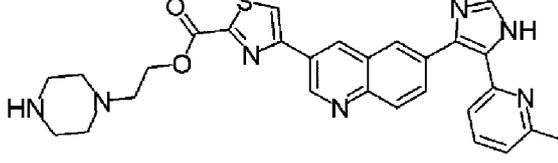
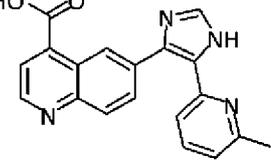
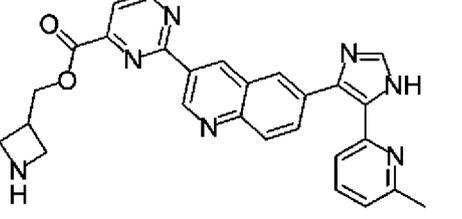
1060		<p>[(3S)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат</p>	477.1
1061		<p>метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат</p>	345.1
1062		<p>4-пиперидил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат</p>	491.2
1063		<p>азетидин-3-ил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат</p>	464.1
1064		<p>6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоновая кислота</p>	331.1
1065		<p>2-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	483.2
1066		<p>(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	428.2

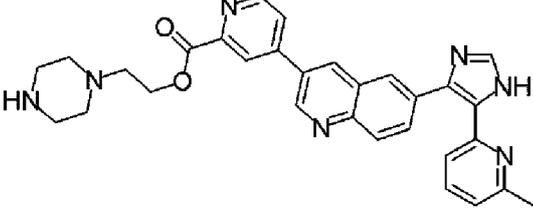
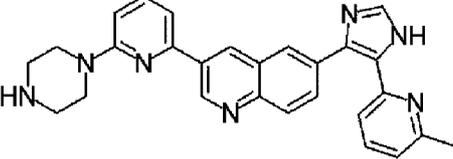
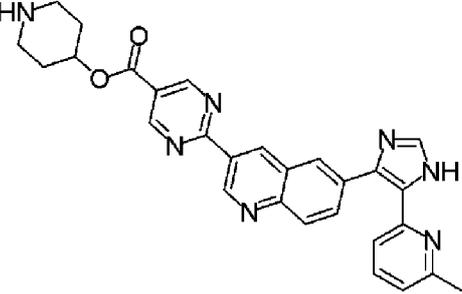
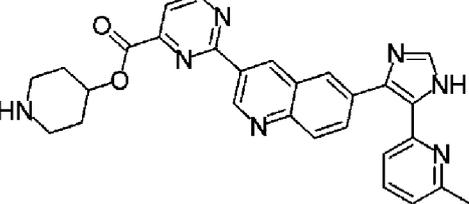
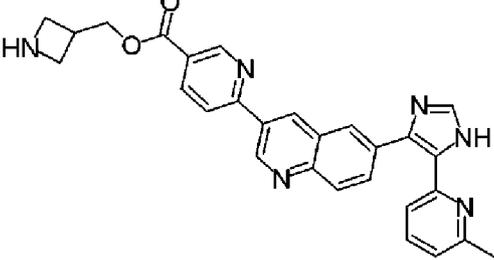
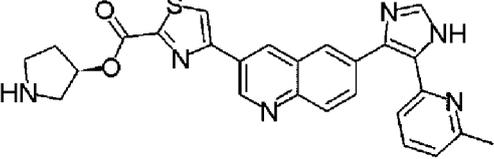
1067		2-(3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	483.2
1068		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин	425.3
1069		2-пирролидин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1070		азетидин-3-илметил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат	482.1
1071		[4-(метиламино)циклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.2
1072		[(3S)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	478.2
1073		[(3S)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоксилат	478.1

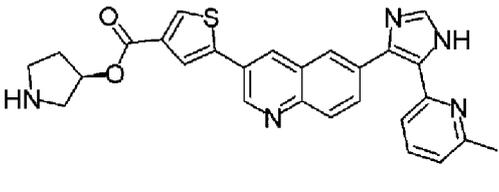
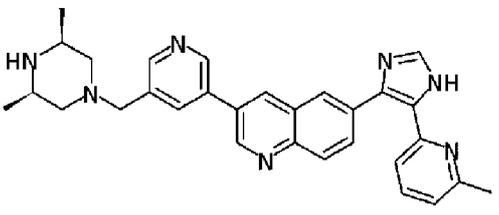
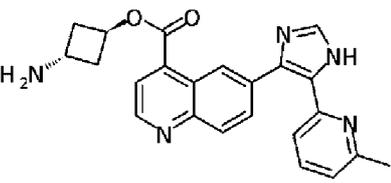
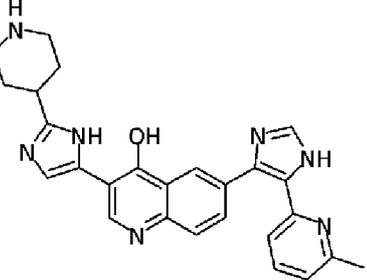
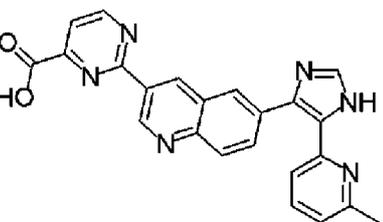
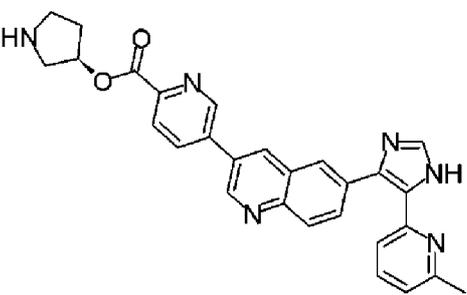
1074		азетидин-3-ил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	463.1
1075		азетидин-3-ил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоксилат	464.2
1076		(4-амино-4-метил-циклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1077		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.1
1078		4-пиперидилметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	428.1
1079		[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат	478.2

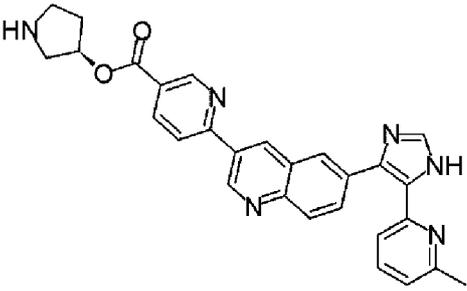
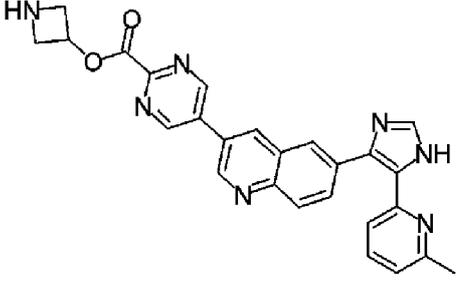
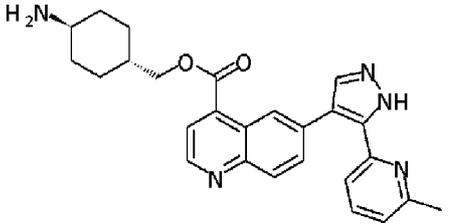
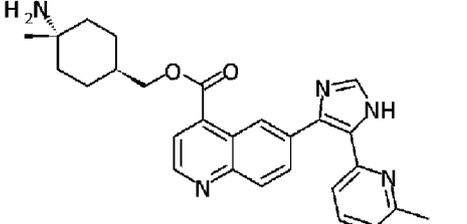
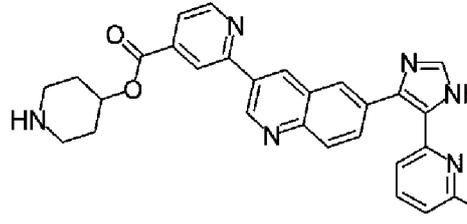
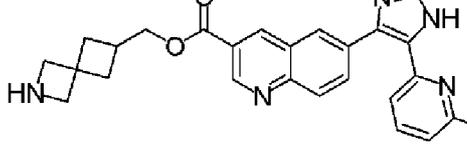
1080		(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1081		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.1
1082		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоновая кислота	413.0
1083		(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1084		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазол	451.1
1085		[(2S)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	428.1
1086		азетидин-3-илметил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.1

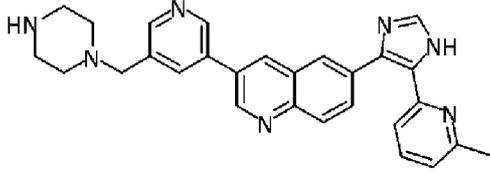
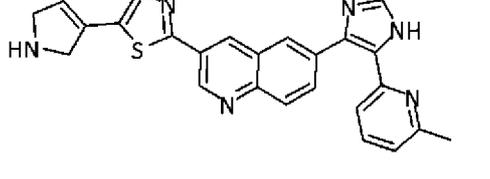
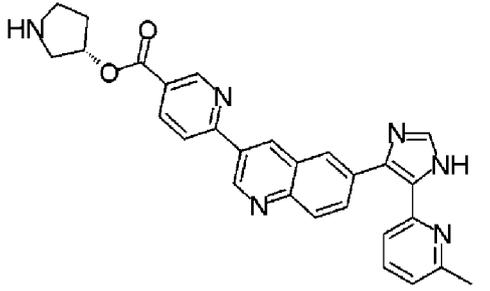
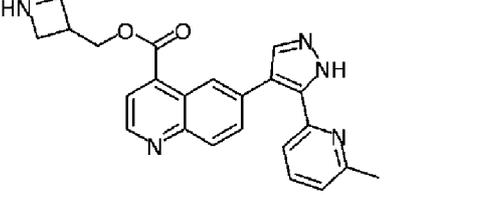
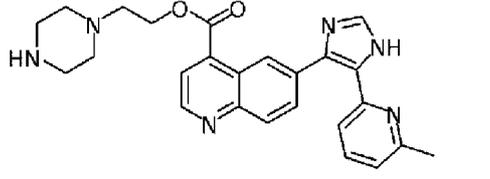
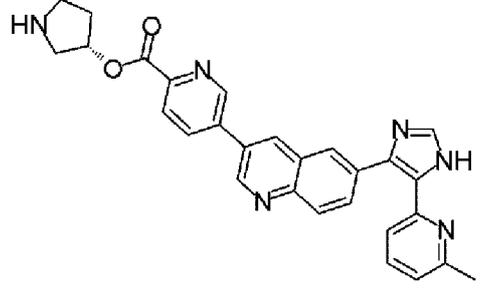
1087		<p>[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат</p>	477.1
1088		<p>2-пиперазин-1-илэтил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	525.1
1089		<p>[(3S)-пирролидин-3-ил] 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат</p>	477.1
1090		<p>3-(азетидин-3-ил)пропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	428.2
1091		<p>6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	408.1
1092		<p>4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоновая кислота</p>	408.1

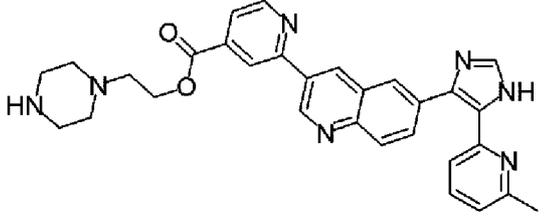
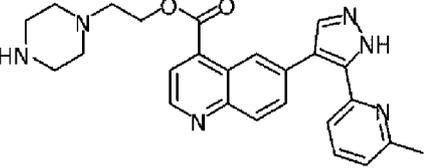
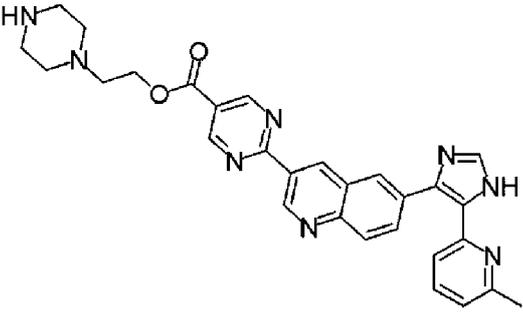
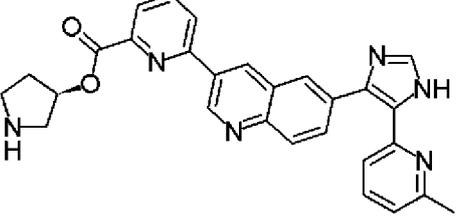
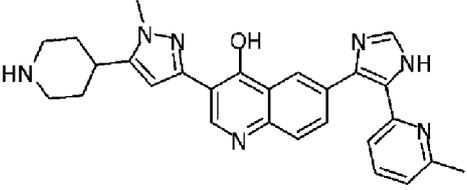
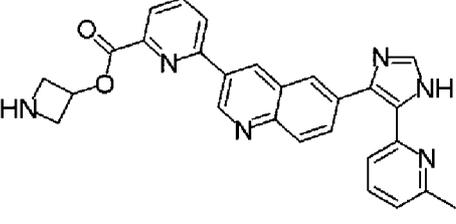
1093		<p>[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоксилат</p>	478.1
1094		<p>4-пиперидил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат</p>	491.2
1095		<p>[(2R)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат</p>	428.1
1096		<p>2-пиперазин-1-илэтил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат</p>	526.1
1097		<p>6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоновая кислота</p>	331.0
1098		<p>азетидин-3-илметил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоксилат</p>	478.2

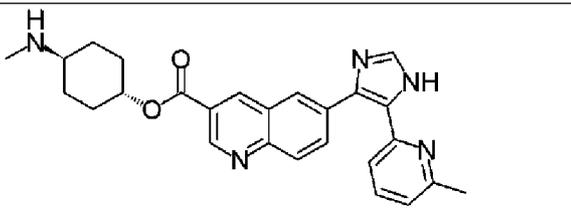
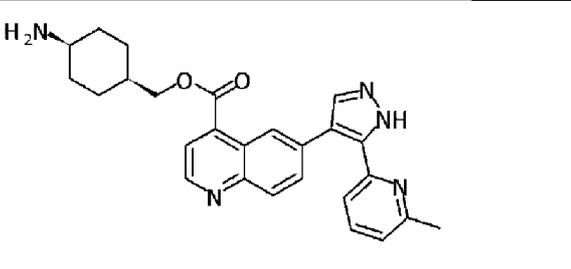
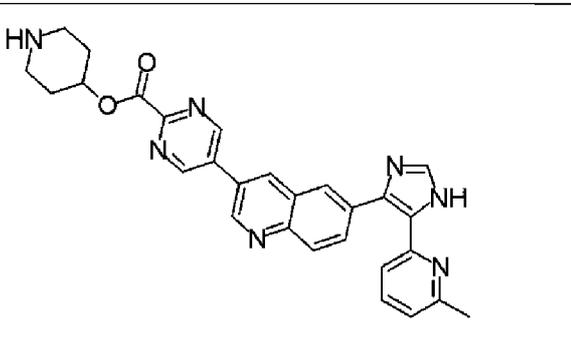
1099		2-пиперазин-1-илэтил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	520.2
1100		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(6-пиперазин-1-ил-2-пиридил)хинолин	448.2
1101		4-пиперидил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат	492.1
1102		4-пиперидил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоксилат	492.1
1103		азетидин-3-илметил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	477.2
1104		[(3R)-пирролидин-3-ил] 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат	483.1

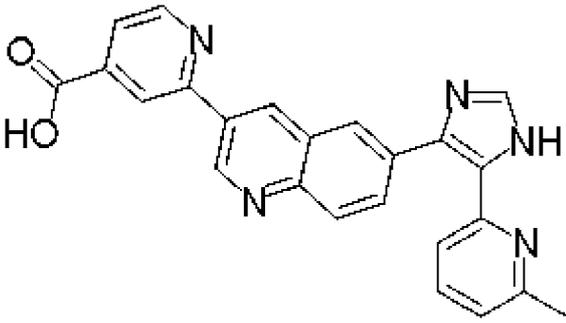
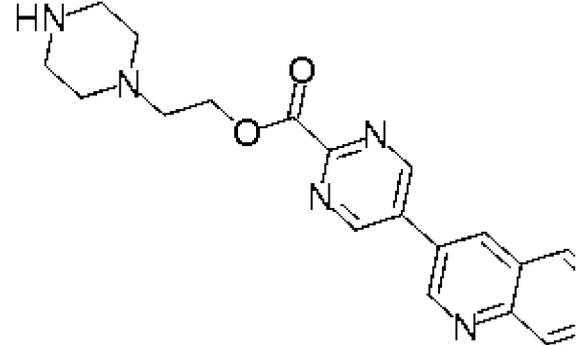
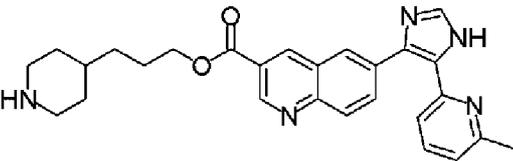
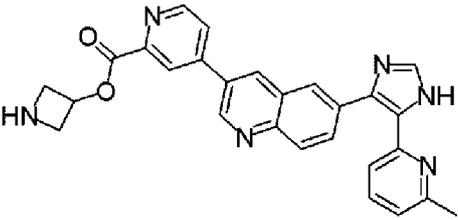
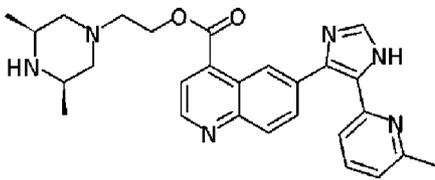
1105		<p>[(3R)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат</p>	482.1
1106		<p>3-[5-[[[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]метил]-3-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин</p>	490.1
1107		<p>(3-аминоциклобутил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хиолин-4-карбоксилат</p>	400.1
1108		<p>6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[2-(4-пиперидил)-1H-имидазол-5-ил]хиолин-4-ол</p>	
1109		<p>2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-4-карбоновая кислота</p>	409.1
1110		<p>[(3R)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат</p>	477.1

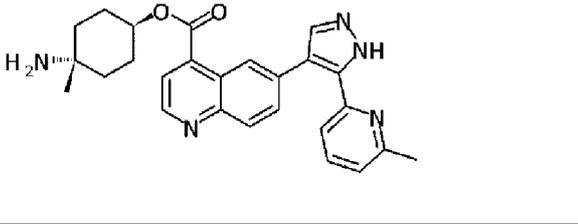
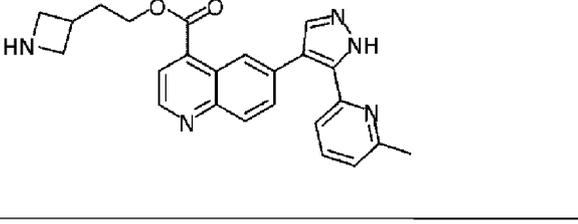
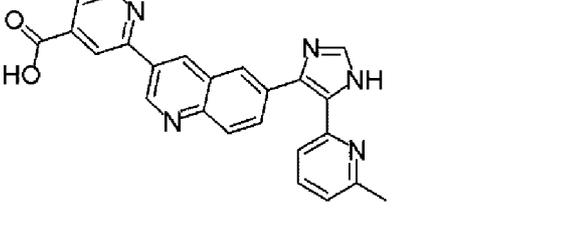
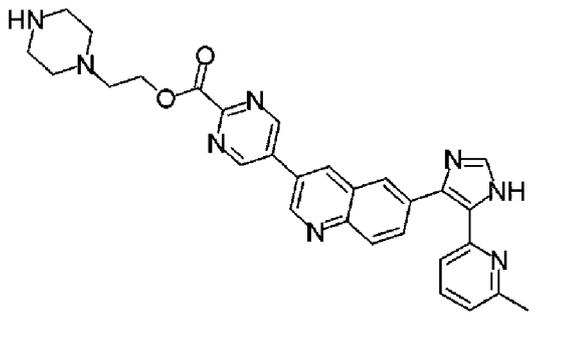
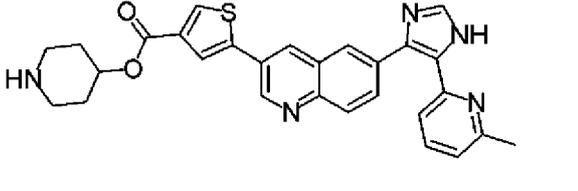
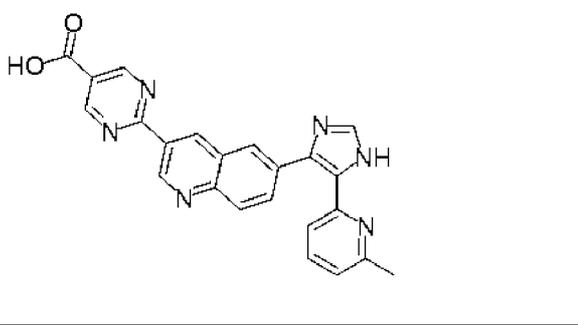
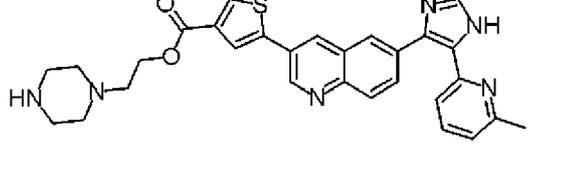
1111		[(3R)-пирролидин-3-ил] 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	477.1
1112		азетидин-3-ил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	464.1
1113		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2
1114		(4-амино-4-метил-циклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1115		4-пиперидил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	491.2
1116		2-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	440.1

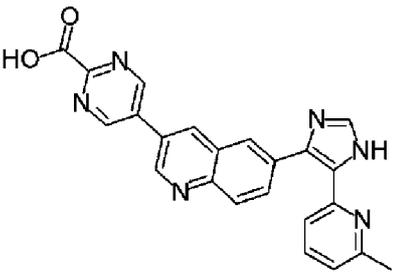
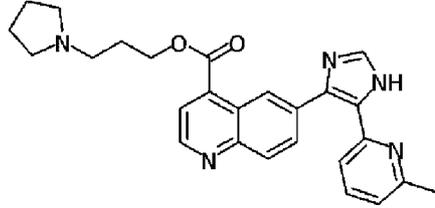
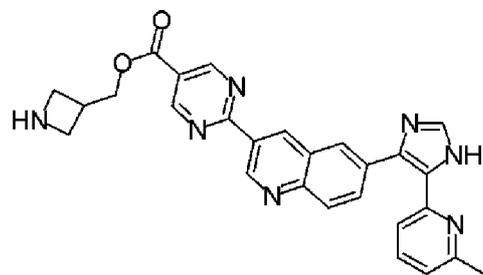
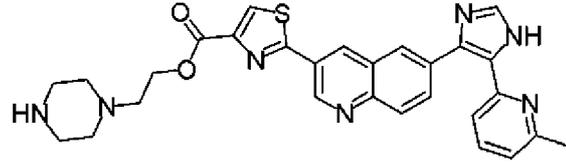
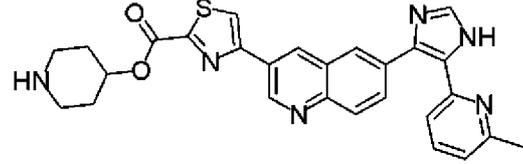
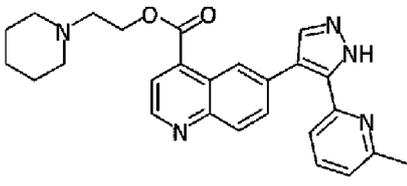
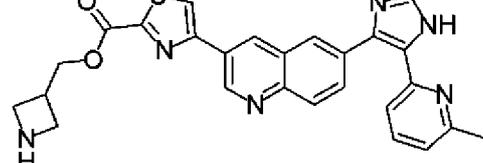
1117		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[5-(пиперазин-1-илметил)-3-пиридил]хинолин	462.1
1118		5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол	437.0
1119		[(3S)-пирролидин-3-ил] 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	477.2
1120		азетидин-3-илметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиррол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	400.2
1121		2-пиперазин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	443.2
1122		[(3S)-пирролидин-3-ил] 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.2

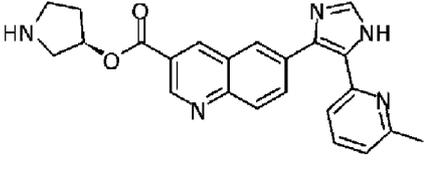
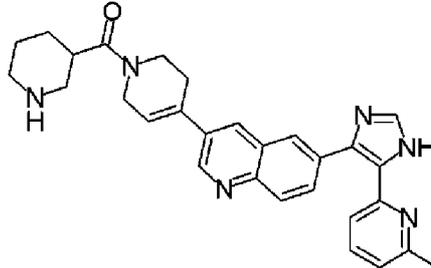
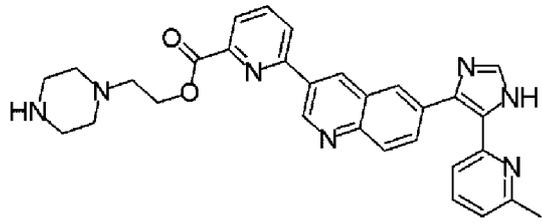
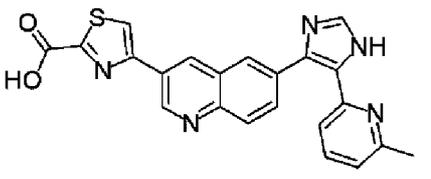
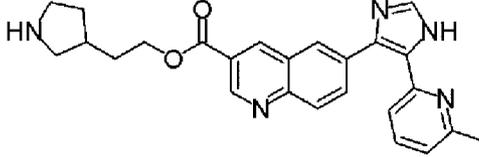
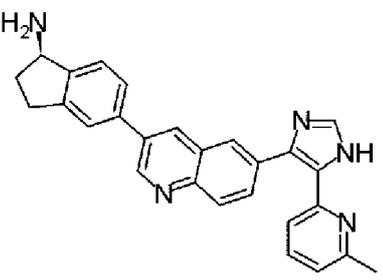
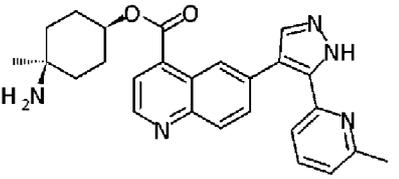
1123		2-пиперазин-1-илэтил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	520.2
1124		2-пиперазин-1-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	443.2
1125		2-пиперазин-1-илэтил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат	521.2
1126		[(3R)-пирролидин-3-ил] 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	477.1
1127		3-[1-метил-5-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-ол	
1128		азетидин-3-ил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	463.1

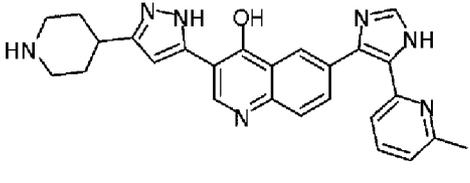
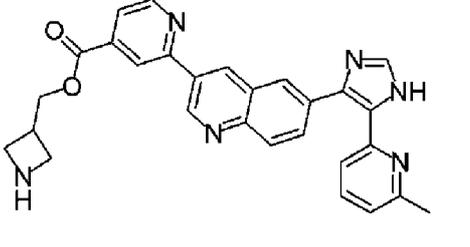
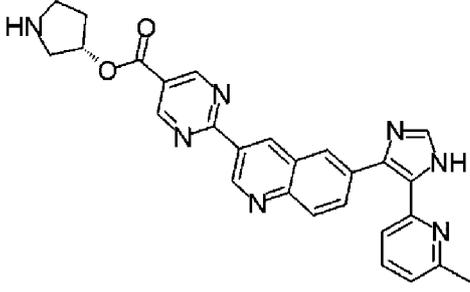
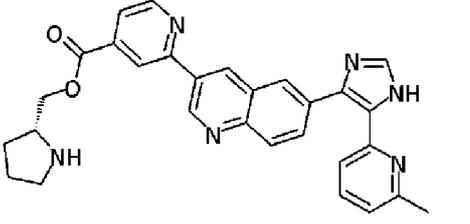
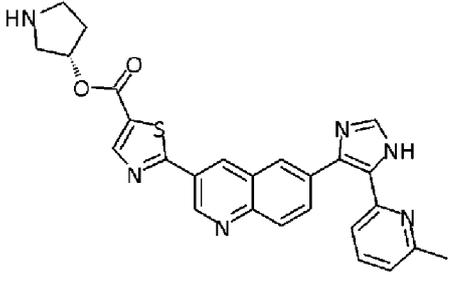
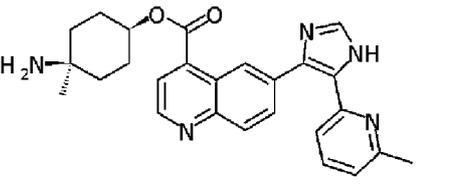
1129		[4-(метиламино)циклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	6-442.2
1130		(4-аминоциклогексил)метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	6-442.2
1131		4-пиперидил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	492.2

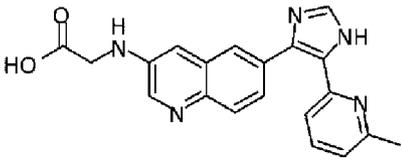
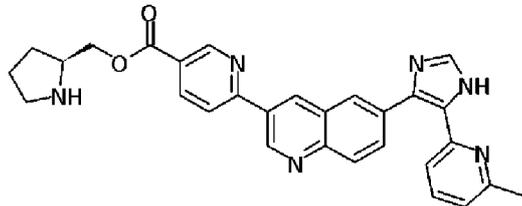
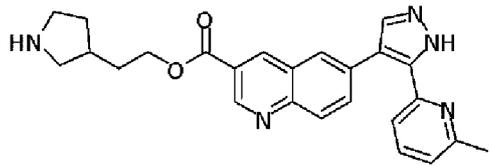
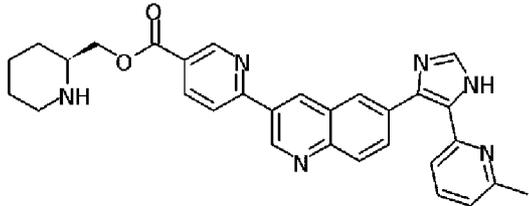
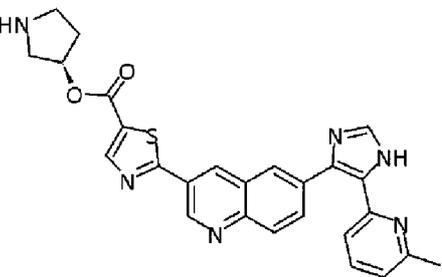
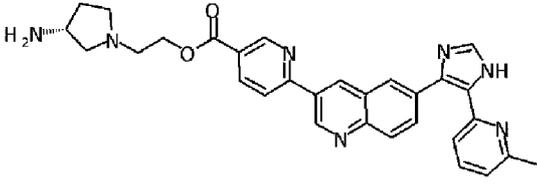
1132	  	3-(4-пиперидил)пропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	456.2
1133		азетидин-3-ил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	463.1
1134		2-[рац-(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	

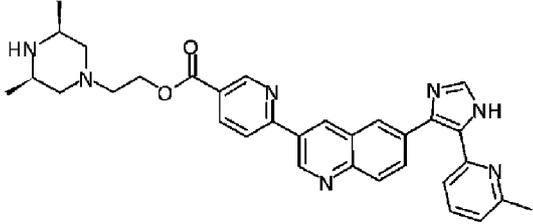
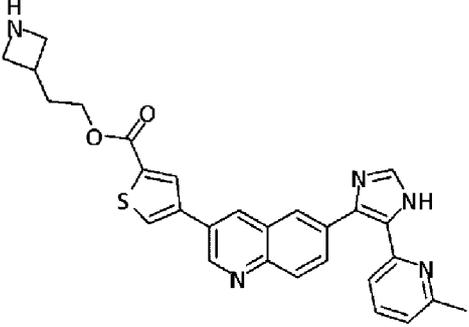
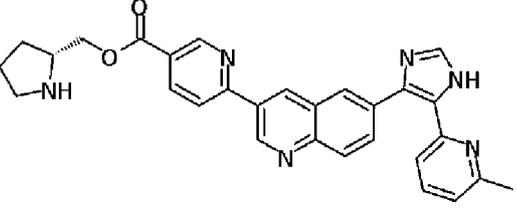
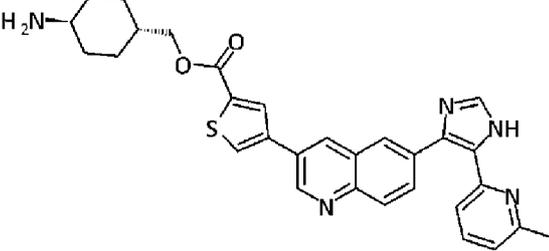
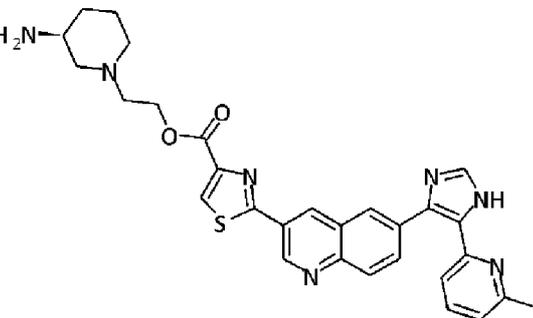
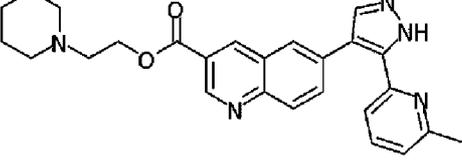
1135		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2
1136		2-(азетидин-3-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	414.1
1137		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоновая кислота	408.2
1138		2-пиперазин-1-илэтил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоксилат	521.2
1139		4-пиперидил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат	496.1
1140		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоновая кислота	409.8
1141		2-пиперазин-1-илэтил 5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-3-карбоксилат	525.2

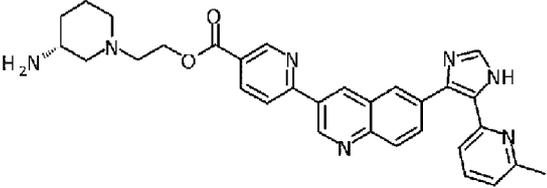
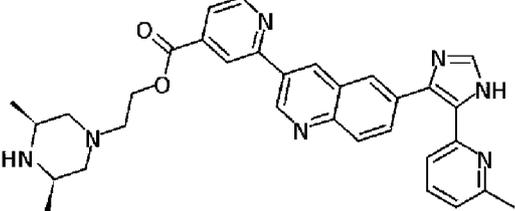
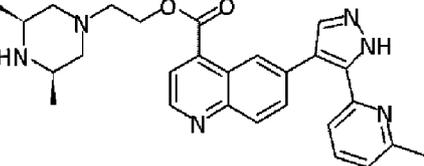
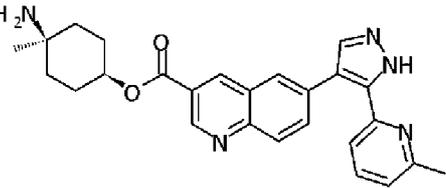
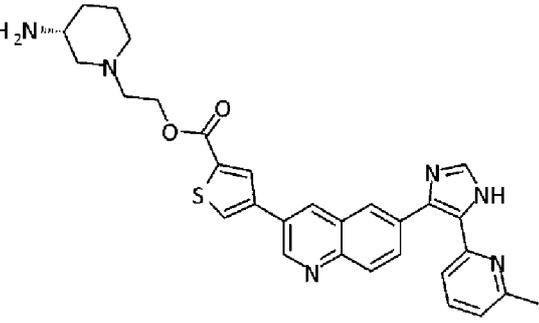
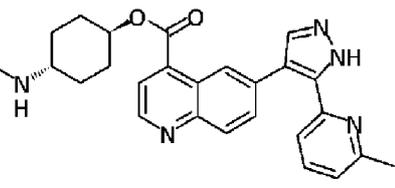
1142		5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-2-карбоновая кислота	409.1
1143		3-пирролидин-1-илпропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	
1144		азетидин-3-илметил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат	478.1
1145		2-пиперазин-1-илэтил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	526.1
1146		4-пиперидил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат	497.2
1147		2-(1-пиперидил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2
1148		азетидин-3-илметил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоксилат	483.2

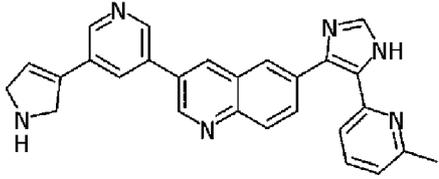
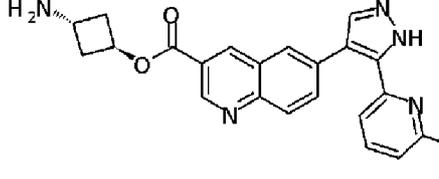
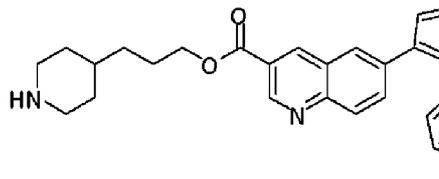
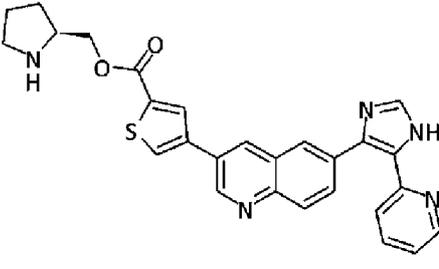
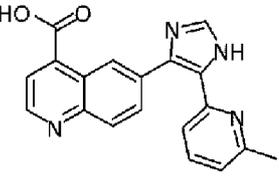
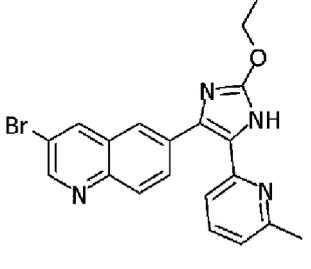
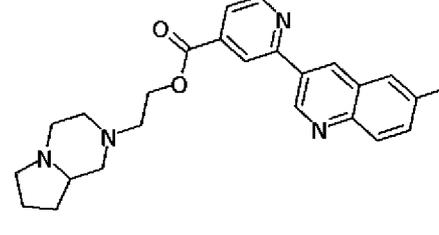
1149		[(3R)-пирролидин-3-ил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	400.2
1150		[4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-(3-пиперидил)метанон	479.1
1151		2-пиперазин-1-илэтил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-2-карбоксилат	520.2
1152		4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-2-карбоновая кислота	414.1
1153		2-пирролидин-3-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	482.2
1154		(1R)-5-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]индан-1-амин	418.2
1155		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2

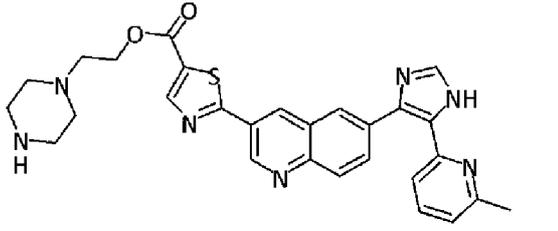
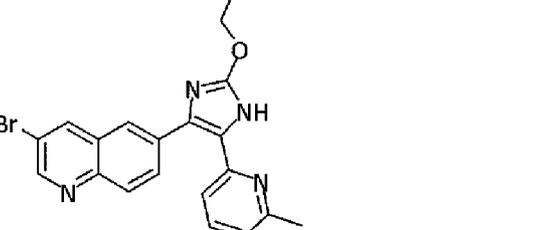
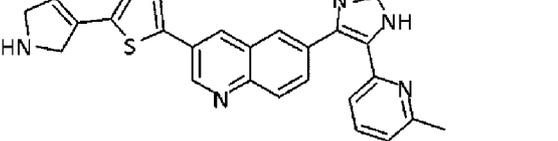
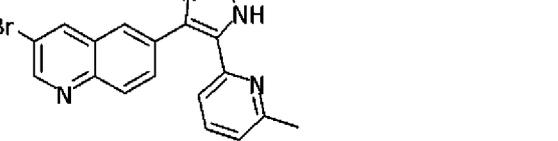
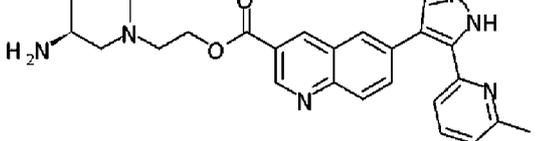
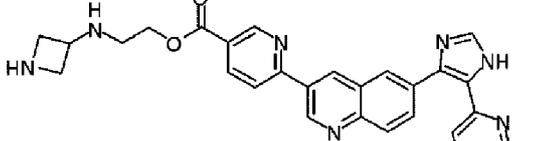
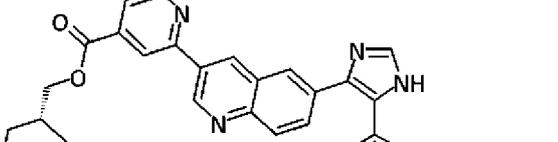
1156		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-[3-(4-пиперидил)-1H-пиразол-5-ил]хинолин-4-ол	
1157		азетидин-3-илметил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	477.1
1158		[(3S)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиримидин-5-карбоксилат	478.1
1159		[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	491.1
1160		[(3S)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-5-карбоксилат	483.1
1161		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2

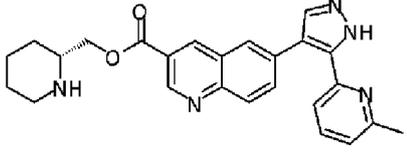
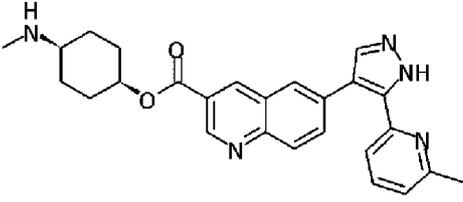
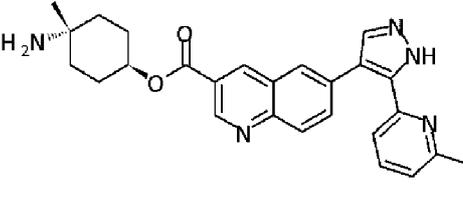
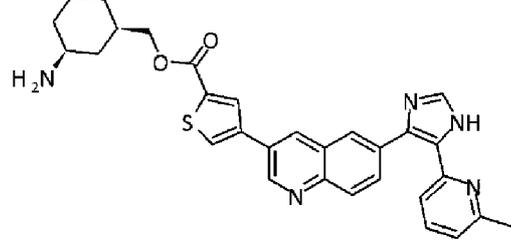
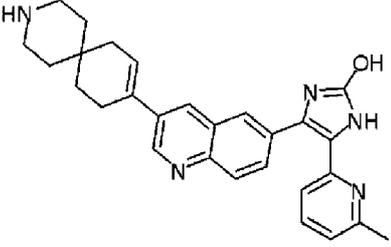
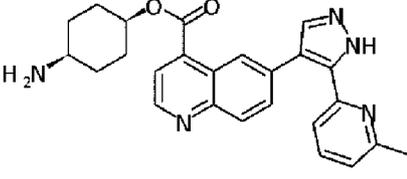
1162		2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]уксусная кислота	360.1
1163		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	491.1
1164		2-пирролидин-3-илэтил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.1
1165		[(2S)-2-пиперидил]метил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	505.1
1166		[(3R)-пирролидин-3-ил] 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-5-карбоксилат	483.1
1167		2-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]этил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	520.1

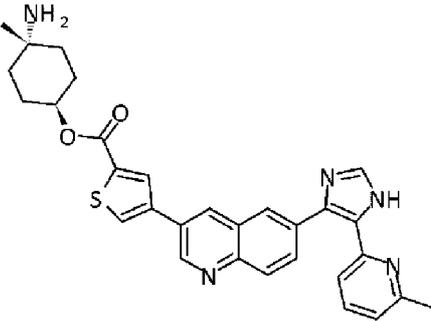
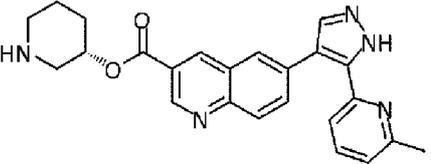
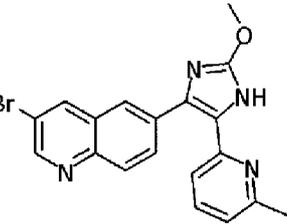
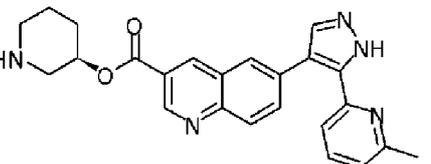
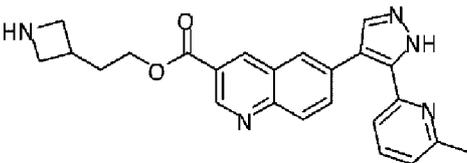
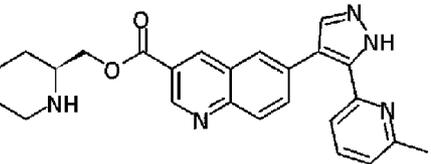
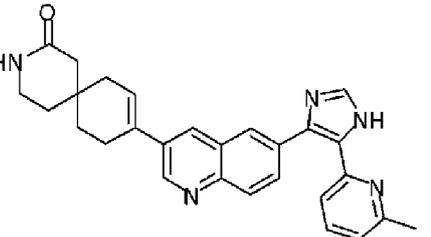
1168		2-[рац-(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	548.3
1169		2-(азетидин-3-ил)этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	496.1
1170		[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	491.1
1171		(4-аминоциклогексил)метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	524.1
1172		2-[(3S)-3-амино-1-пиперидил]этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	540.1
1173		2-(1-пиперидил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.1

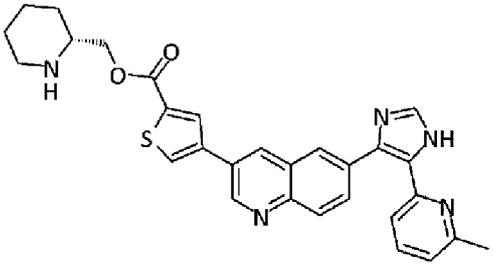
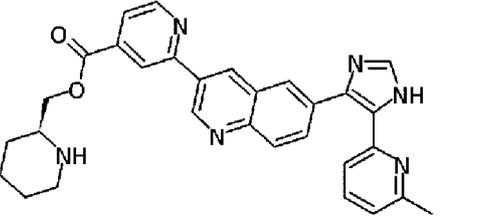
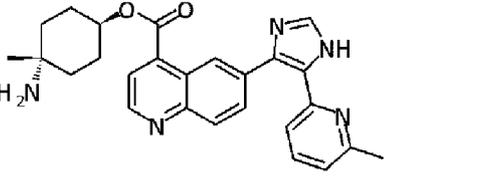
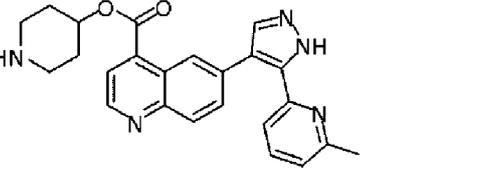
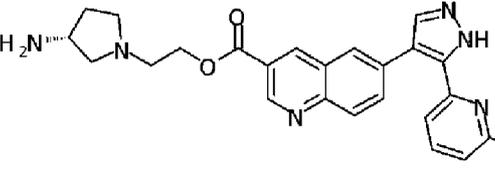
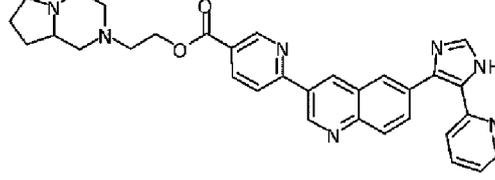
1174		2-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]этил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	534.2
1175		2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	548.2
1176		2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	471.2
1177		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.1
1178		2-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	539.2
1179		[4-(метиламино)циклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	442.2

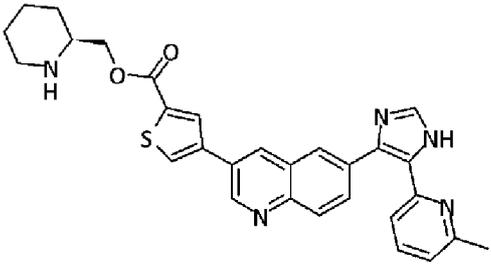
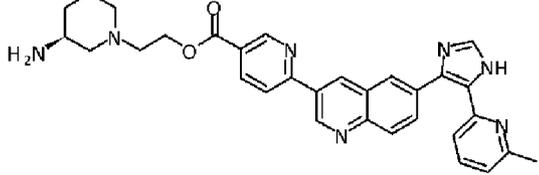
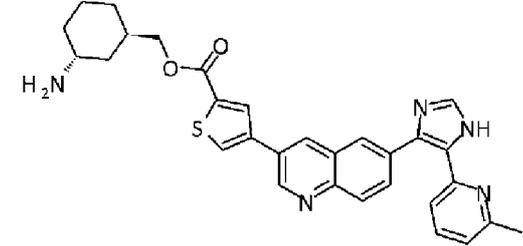
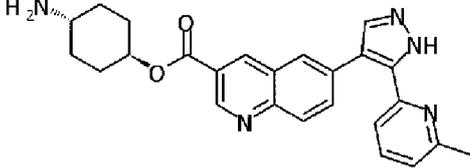
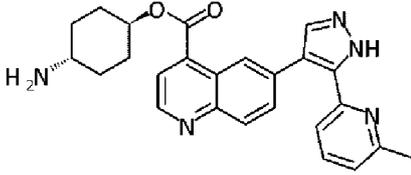
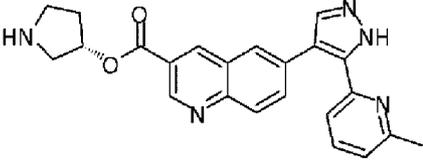
1180		3-[5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-3-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1181		(3-аминоциклобутил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	400.1
1182		3-(4-пиперидил)пропил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	456.2
1183		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	496.1
1184		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-4-карбоновая кислота	331.0
1185		3-бром-6-[2-этоксид-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	409.0
1186		2-(3,4,6,7,8,8а-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пирозин-2-ил)этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	560.2

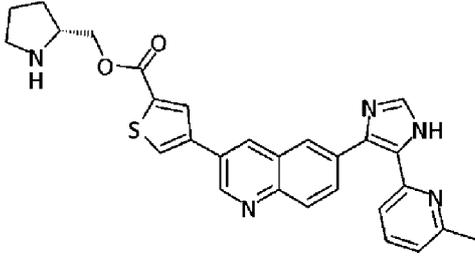
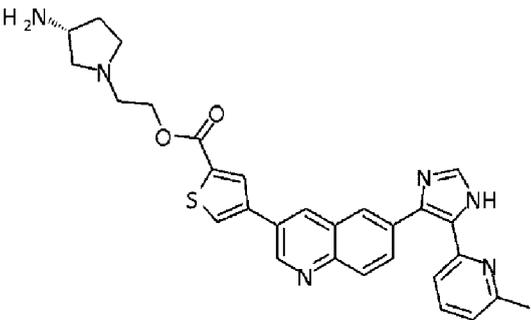
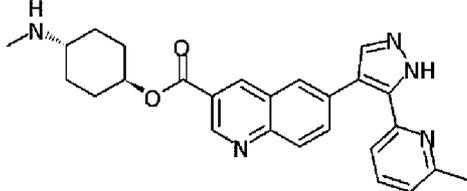
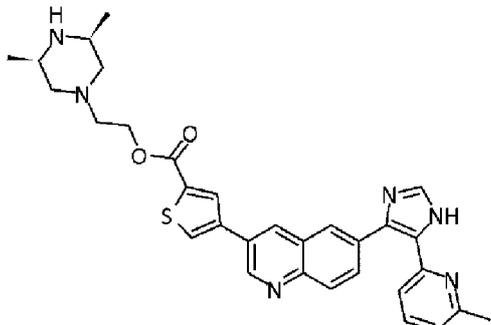
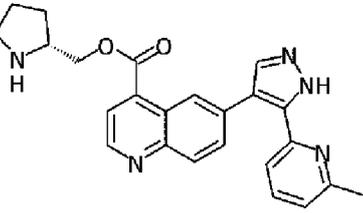
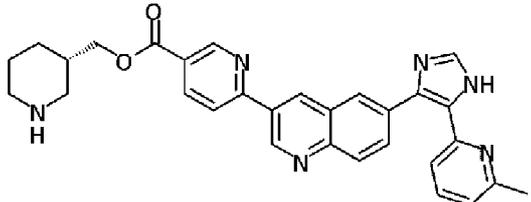
1187		2-пиперазин-1-илэтил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-5-карбоксилат	526.1
1188		3-бром-6-[2-этоксид-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1189		3-[5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-тиенил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1190		3-бром-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	365.0
1191		2-[(3S)-3-амино-1-пиперидил]этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пирозол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	457.2
1192		2-(азетидин-3-иламино)этил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	506.1
1193		[(3S)-3-пиперидил]метил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	505.2

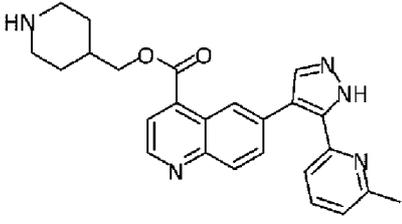
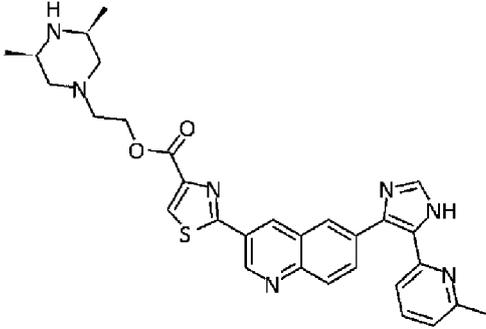
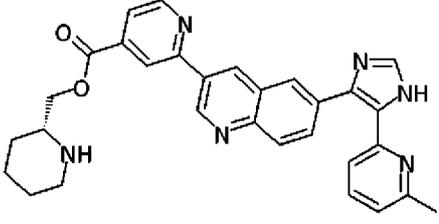
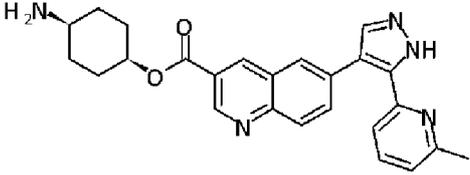
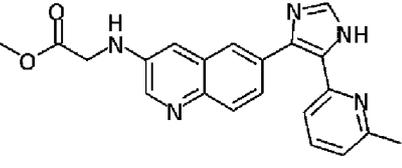
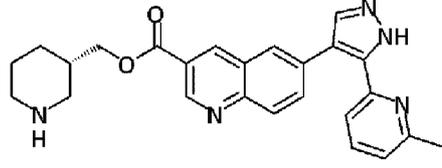
1194	 <p>и энантиомер</p>	[рац-(2R)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.2
1195		[4-(метиламино)циклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.1
1196		(4-амино-4-метил-циклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.2
1197	 <p>и энантиомер</p>	[рац-(1R,3S)-3-аминоциклогексил]метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	524.1
1198		4-[3-(3-азаспиро[5.5]ундец-9-ен-9-ил)-6-хинолил]-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-2-ол	452.2
1199		(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	428.1

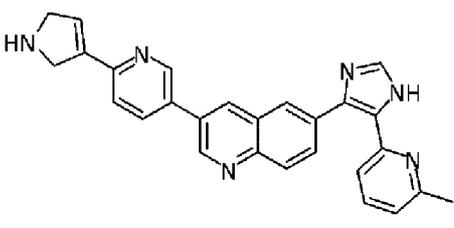
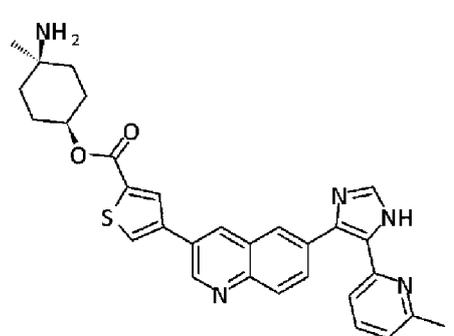
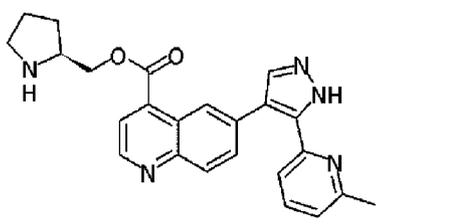
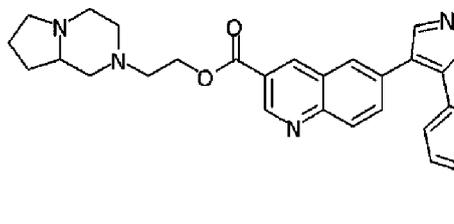
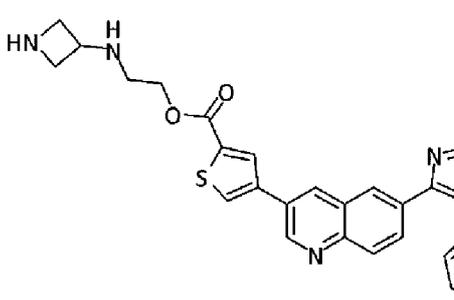
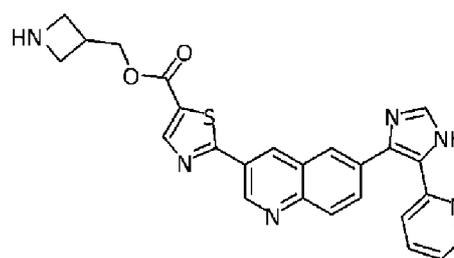
1200		(4-амино-4-метил-циклогексил) 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]тиофен-2-карбоксилат	524.1
1201		[(3S)-3-пиперидил] 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
1202		3-бром-6-[2-метокси-5-(6-метил- 2-пиридил)-1H-имидазол-4- ил]хинолин	395.0
1203		[(3R)-3-пиперидил] 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.2
1204		2-(азетидин-3-ил)этил 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-3-карбоксилат	414.1
1205		[(2S)-2-пиперидил]метил 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H- пиразол-4-ил]хинолин-3- карбоксилат	428.1
1206		9-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3- азаспиро[5.5]ундец-9-ен-4-он	450.1

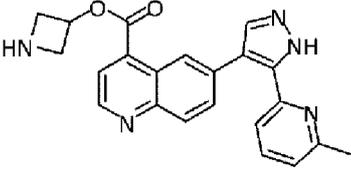
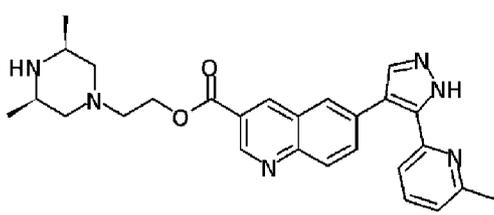
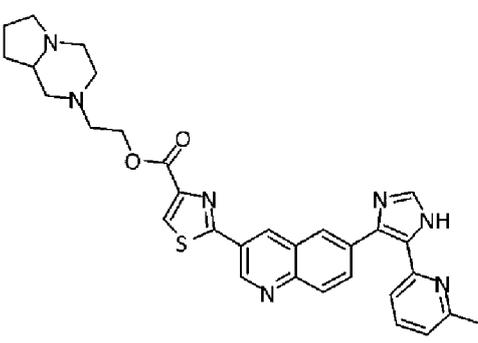
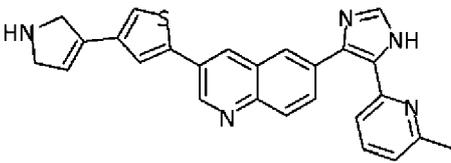
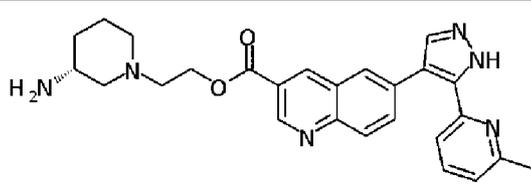
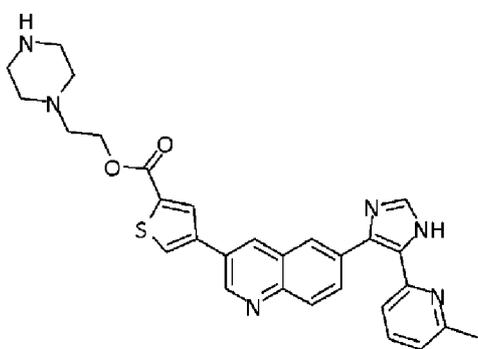
1207		<p>[(2R)-2-пиперидил]метил 4-[6- 510.1 [5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>
1208		<p>[(2S)-2-пиперидил]метил 2-[6- 505.2 [5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиридин-4- карбоксилат</p>
1209		<p>(4-амино-4-метил-циклогексил) 442.2 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]хинолин-4- карбоксилат</p>
1210		<p>4-пиперидил 6-[5-(6-метил-2- 414.1 пиридил)-1H-пиразол-4- ил]хинолин-4-карбоксилат</p>
1211		<p>2-[(3R)-3-аминопирролидин-1- 443.2 ил]этил 6-[5-(6-метил-2- пиридил)-1H-пиразол-4- ил]хинолин-3-карбоксилат</p>
1212		<p>2-(3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H- 560.2 пирроло[1,2-a]пиазин-2- ил)этил 6-[6-[5-(6-метил-2- пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3- хинолил]пиридин-3- карбоксилат</p>

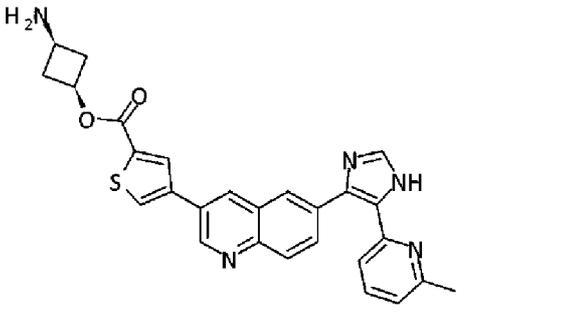
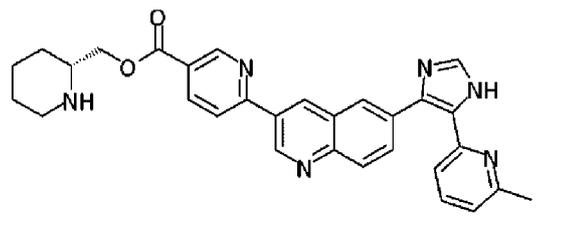
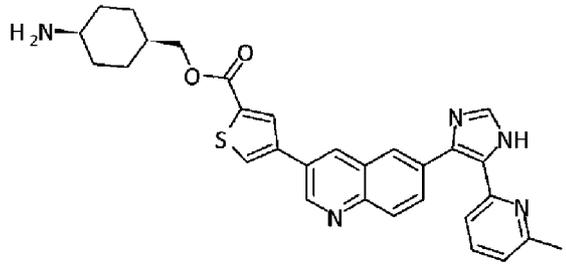
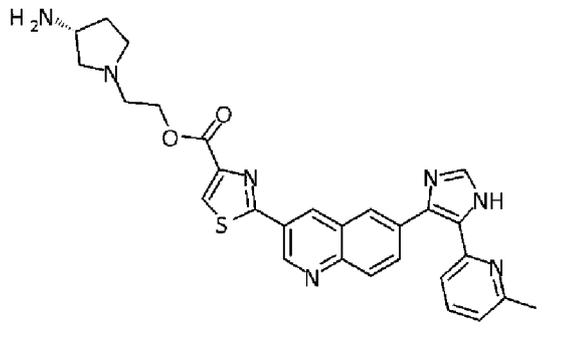
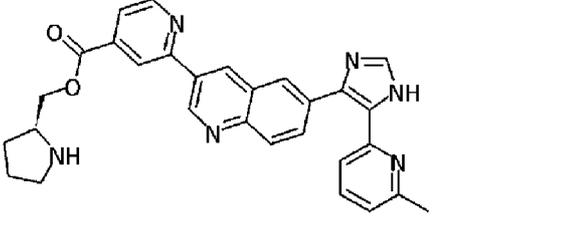
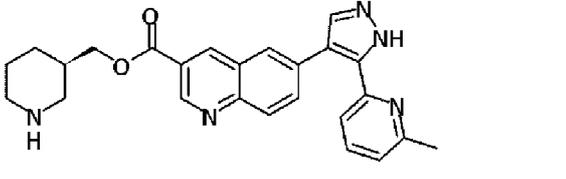
1213		<p>[(2S)-2-пиперидил]метил 4-[6- 5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	510.1
1214		<p>2-[(3S)-3-амино-1- пиперидил]этил 6-[6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-имидазол- 4-ил]-3-хинолил]пиридин-3- карбоксилат</p>	534.2
1215	 <p>и энантиомер</p>	<p>[рац-(1R,3R)-3- аминоциклогексил]метил 4-[6- 5-(6-метил-2-пиридил)-1H- имидазол-4-ил]-3- хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	524.1
1216		<p>(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	428.1
1217		<p>(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-4-карбоксилат</p>	428.2
1218		<p>[(3S)-пирролидин-3-ил] 6-[5-(6- метил-2-пиридил)-1H-пиразол- 4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	400.1

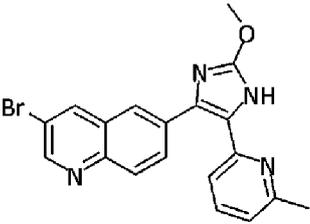
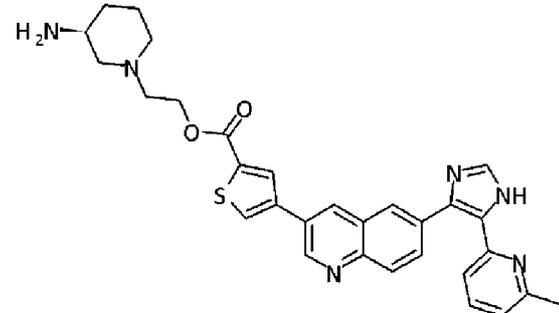
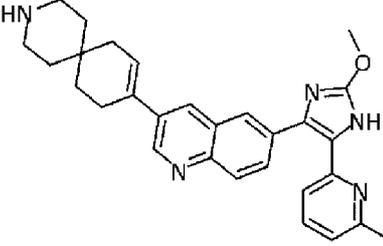
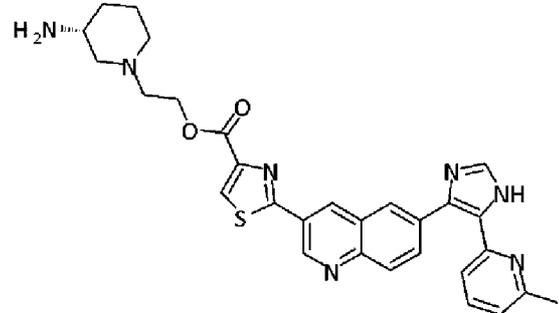
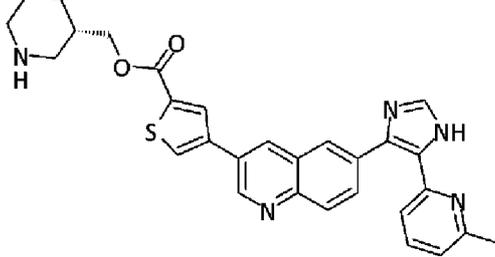
1219		<p>[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	496.1
1220		<p>2-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	525.1
1221		<p>[4-(метиламино)циклогексил] 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат</p>	442.1
1222		<p>2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат</p>	553.2
1223		<p>[(2R)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат</p>	414.2
1224		<p>[(3S)-3-пиперидил]метил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат</p>	505.1

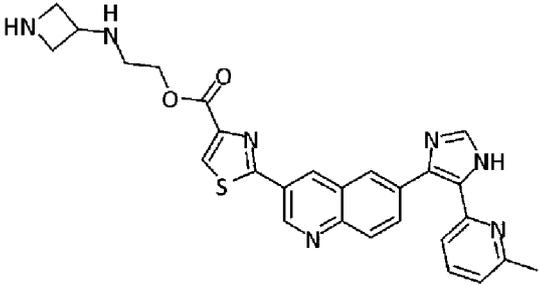
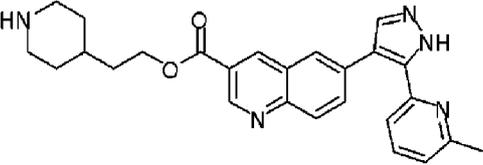
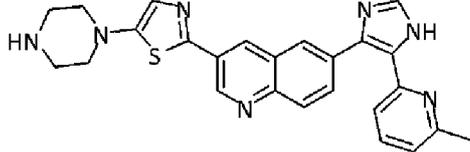
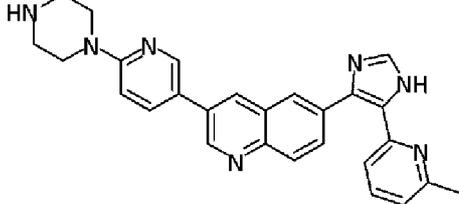
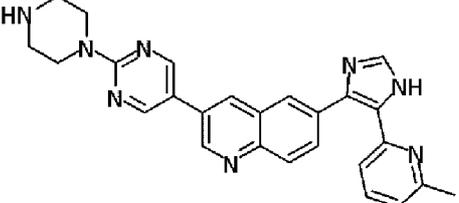
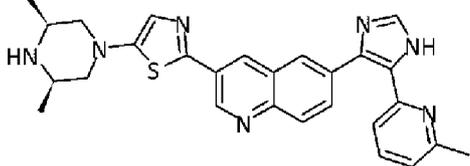
1225		4-пиперидилметил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	428.1
1226		2-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	554.2
1227		[(2R)-2-пиперидил]метил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	505.2
1228		(4-аминоциклогексил) 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.2
1229		метил 2-[[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]амино]ацетат	374.1
1230		[(3S)-3-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.1

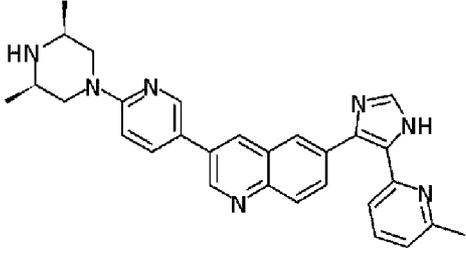
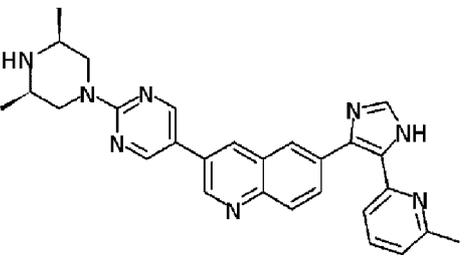
1231		3-[6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-3-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1232		(4-амино-4-метил-циклогексил) 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	524.1
1233		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	414.1
1234		2-(3,4,6,7,8,8а-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	483.1
1235		2-(азетидин-3-иламино)этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	511.1
1236		азетидин-3-илметил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-5-карбоксилат	483.1

1237		азетидин-3-ил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-4-карбоксилат	386.1
1238		2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	471.1
1239		2-(3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	566.2
1240		3-[4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-тиенил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1241		2-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	457.2
1242		2-пиперазин-1-илэтил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	525.2

1243		(3-аминоциклобутил) метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	482.1
1244		[(2R)-2-пиперидил]метил 6-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-3-карбоксилат	505.2
1245		(4-аминоциклогексил)метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	524.1
1246		2-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	526.1
1247		[(2S)-пирролидин-2-ил]метил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]пиридин-4-карбоксилат	491.1
1248		[(3R)-3-пиперидил]метил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	428.2

1249		3-бром-6-[2-метокси-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1250		2-[(3S)-3-амино-1-пиперидил]этил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	539.2
1251		9-[6-[2-метокси-5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-3-азаспиро[5.5]ундец-9-ен	466.2
1252		2-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	540.1
1253		[(3S)-3-пиперидил]метил 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиофен-2-карбоксилат	510.1

1254		2-(азетидин-3-иламино)этил 2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол-4-карбоксилат	512.2
1255		2-(4-пиперидил)этил 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-карбоксилат	442.2
1256		2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]-5-пиперазин-1-ил-тиазол	
1257		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)хинолин	
1258		6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-(2-пиперазин-1-илпиридин-5-ил)хинолин	
1259		5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]тиазол	

1260		3-[6-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	
1261		3-[2-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил]-6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин	

[121] Способы

[122] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования передачи сигналов TGF β , включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения, раскрытого в настоящей заявке, такого как соединение формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования ALK5, включающий контактирование ALK5 с эффективным количеством соединения, раскрытого в настоящей заявке. Ингибирование передачи сигналов ALK5 или TGF β можно оценить различными способами, известными в данной области техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (а) снижения киназной активности ALK5; (б) снижения активности связывания между TGF β /TGF β -RII комплексом и ALK5; (с) снижения уровней фосфорилированных внутриклеточных сигнальных молекул на нисходящем пути передачи сигналов TGF β , например, снижения уровней pSMAD2 или pSMAD3; (д) снижения связывания ALK5 с сигнальными молекулами на нисходящем пути, такими как SMAD2 и SMAD3; и/или (е) повышения уровней АТФ или снижения уровней АДФ. Можно использовать наборы и коммерчески доступные анализы для определения одного или более из вышеперечисленного.

[123] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ALK5-опосредованного заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из фиброза и рака. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой легочный фиброз, такой как идиопатический легочный фиброз или вирус-индуцированный фиброз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой интестинальный фиброз. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой алопецию. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой нейродегенеративное

заболевание, такое как болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ реверсии симптомов старения. Например, способ может повышать нейрогенез, уменьшать нейровоспаление, улучшать когнитивную деятельность, восстанавливать ткань печени и снижать уровни p16.

[124] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фиброз опосредован ALK5. В некоторых вариантах осуществления фиброз выбран из системного склероза, системного фиброза, орган-специфического фиброза, фиброза почки, легочного фиброза, фиброза печени, фиброза воротной вены, фиброза кожи, фиброза мочевого пузыря, интестинального фиброза, перитонеального фиброза, миелофиброза, субмукозного фиброза полости рта и фиброза сетчатки. В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой легочный фиброз, такой как идиопатический легочный фиброз (IPF), семейный легочный фиброз (FPF), интерстициальный легочный фиброз, фиброз, связанный с астмой, фиброз, связанный с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), кремнезем-индуцированный фиброз, асбест-индуцированный фиброз или индуцированный химиотерапией легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF). В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой TGF- β -опосредованный легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой острый фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой хронический фиброз.

[125] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения легочного фиброза, индуцированного вирусной инфекцией, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Легочный фиброз может быть индуцирован эритровирусом, депендовирусом, папилломавирусом, полиомавирусом, мастаденовирусом, альфа-герпесвирусами, вирусом ветряной оспы, гамма-герпесвирусами, бета-герпесвирусами, розеоловирусом, ортопоксвирусом, парапоксвирусом, вирусом контагиозного моллюска, ортогепаднавирусом, энтеровирусом, риновирусом, гепатовирусом, афтовирусом, калицивирусом, астровирусом, альфавирусом, рубивирусом, флавивирусом, вирусом гепатита С, реовирусом, орбивирусом, ротавирусом, вирусом гриппа А, вирусом гриппа В, вирусом гриппа С, парамиксовирусом, морбилливирусом, рубулавирусом, пневмовирусом, везикуловирусом, лиссавирусом, буньявирусом, хантавирусом, найровирусом, флебовирусом, коронавирусом, аренавирусом, BLV-HTLV-ретровирусом, лентивирусами, спумавирусами или филовирусом. В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой вирус-индуцированный фиброз, такой как вирус-индуцированный легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз выбран из EBV-индуцированного легочного фиброза, CMV-индуцированного легочного

фиброза, герпесвирус-индуцированного легочного фиброза и коронавируса-индуцированного легочного фиброза. В некоторых вариантах осуществления фиброз выбран из EBV-индуцированного легочного фиброза, CMV-индуцированного легочного фиброза, HHV-6-индуцированного легочного фиброза, HHV-7-индуцированного легочного фиброза, HHV-8-индуцированного легочного фиброза, H5N1 вирус-индуцированный легочного фиброза, SARS-CoV-индуцированного легочного фиброза, MERS-CoV-индуцированного легочного фиброза и SARS-CoV-2-индуцированного легочного фиброза. В некоторых вариантах осуществления легочный фиброз представляет собой коронавирус-индуцированный легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления легочный фиброз представляет собой SARS-CoV-2-индуцированный легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления легочный фиброз представляет собой COVID-19-индуцированный легочный фиброз.

[126] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения острого повреждения легких (ALI), включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. ARDS может быть в ранней фазе острого повреждения или фибропролиферативной фазе. В некоторых вариантах осуществления ARDS представляет собой фибропролиферативный ARDS. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза, являющегося следствием ARDS, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Фиброз, являющийся следствием ARDS, может представлять собой легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза, являющегося следствием ALI, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Фиброз, являющийся следствием ALI, может представлять собой легочный фиброз.

[127] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения интестинального фиброза, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления интестинальный фиброз опосредован ALK5. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в количестве, эффективном для задержки прогрессирования, уменьшения частоты возникновения или уменьшения тяжести одной или нескольких характеристик, связанных с интестинальным фиброзом. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят либо в разовой дозе, либо в нескольких дозах, в количестве, эффективном для реверсии установившегося фиброза.

[128] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован ALK5. В

некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, меланомы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, такого как немелкоклеточный рак легкого, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке и иммунотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого III стадии. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает назначение пациенту облучения. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство выбрано из атезолизумаба, авелумаба, ниволумаба, пембролизумаба, дурвалумаба, BGB-A317, тремелиумаба и ипилимумаба. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство выбрано из пембролизумаба и дурвалумаба.

[129] Соединения, описанные в настоящей заявке, включая соединения формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I'-A), (I'-B) и (I'-C), являются ингибиторами ALK5, которые ограничивают активность TGF β . TGF β является одним из нескольких факторов, вовлеченных в инициацию и развитие фиброзных заболеваний в организме. Таким образом, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны для лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести фиброза у пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Ожидается, что путем ингибирования ALK5 соединение будет усиливать образование фиброза в областях тела, которые страдают от избыточного отложения внеклеточного матрикса. Эти области описаны ниже.

[130] *Системные фиброзные заболевания*

[131] Системный склероз (SSc) представляет собой аутоиммунное заболевание, поражающее кожу и внутренние органы и приводящее к выработке аутоантител, активации эндотелия мелких кровеносных сосудов и фиброзу тканей в результате дисфункции фибробластов. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) идентифицирован как регулятор патологического фиброгенеза при SSc (Ayers, N.B., et al., Journal of Biomedical Research, 2018, 32(1), pp. 3-12). Как указано авторами, «понимание важной роли, которую пути TGF- β играют в патологии системного склероза, может обеспечить потенциальный результат для лечения и лучшего понимания этого тяжелого заболевания». В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения SSc, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[132] Мультифокальный фибросклероз (MF) и идиопатический мультифокальный фибросклероз (IMF) представляют собой заболевания, характеризующиеся фиброзными

поражениями различной локализации и включающие ретроперитонеальный фиброз, медиастинальный фиброз и тиреоидит Риделя. Как мультифокальный фибросклероз, так и идиопатический мультифокальный фибросклероз считаются результатом IgG4-ассоциированного фиброза/заболевания, а TGF- β считается одним из факторов, участвующих в инициации и развитии фиброза (Pardali, E., et al., Int. J. Mol.Sci., 18, 2157, pp. 1-22). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения мультифокального фибросклероза или идиопатического мультифокального фибросклероза, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[133] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нефрогенного системного фиброза, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Нефрогенный системный фиброз является редким заболеванием, возникающим в основном у людей с выраженной почечной недостаточностью с диализом или без него. В исследовании, осуществленном Kelly et al. (J. Am. Acad. Dermatol., 2008, 58, 6, pp. 1025-1030), было показано, что TGF- β , а также Smad 2/3, по-видимому, связаны с фиброзом, наблюдаемым при нефрогенном системном фиброзе.

[134] Склеродерматозная реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD) является распространенным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, возникающим через два-три месяца после аллогенной трансплантации костного мозга. Заболевание приводит к продукции аутоантител и фиброзу кожи и внутренних органов. Используя мышиную модель кожной GVHD, было показано, что прогрессирование ранних кожных и легочных заболеваний можно ингибировать при помощи TGF- β -нейтрализующих антител (McCormick, L.L., et al., J. Immunol., 1999, 163, pp. 5693-5699). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения склеродерматозной GVHD, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[135] *Орган-специфические фиброзные заболевания*

[136] Сердечный фиброз относится к аномальному утолщению сердечных клапанов из-за аномальной пролиферации сердечных фибробластов, что приводит к избыточному отложению внеклеточного матрикса (ECM) в сердечной мышце. Фибробласты секретируют коллаген, который служит структурной опорой для сердца. Однако, когда коллаген чрезмерно секретируется в сердце, утолщение стенки и клапана может привести к отложению ткани на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии. Это, в свою очередь, вызывает потерю гибкости и, в конечном итоге, дисфункцию клапанов, приводящую к сердечной недостаточности. Конкретным типом сердечного фиброза является связанный с гипертензией сердечный фиброз, описанный J. Diez (J. Clin. Hypertens., 2007, July 9(7), pp. 546-550). Согласно Diez, изменения состава сердечной ткани развиваются у страдающих гипертензией пациентов с гипертрофией левого желудочка и приводят к структурному ремоделированию сердечной ткани. Одно

изменение связано с нарушением равновесия между синтезом и деградацией молекул коллагена типов I и III, что приводит к избыточному накоплению коллагеновых волокон в ткани сердца. Другие типы сердечного фиброза включают развившийся после инфаркта миокарда и индуцированный болезнью Шагаса фиброз миокарда. При болезни Шагаса трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) вовлечен в физиопатологию болезни Шагаса, где модели на животных предполагают, что во время инфекции активируется путь TGF- $\beta 1$ (Araujo-Jorge, T.C., et al., *Clin. Pharmacol Ther.*, 2012, 92(5), pp. 613-621; Curvo, E., *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2018, Vol.113(4), e170440, pp.1-8). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения различных форм сердечного фиброза, таких как сердечный фиброз, связанный с гипертензией, постинфарктный миокардиальный фиброз или фиброз миокарда, вызванный болезнью Шагаса, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[137] Почечный фиброз охватывает различные нарушения, связанные с aberrантной экспрессией и активностью TGF- β , включая, но не ограничиваясь этим, диабетическую и гипертензивную нефропатию, фиброз почек, вызванный обструкцией мочевыводящих путей, воспалительный/аутоиммунный фиброз почек, связанную с аристолоховой кислотой нефропатию, прогрессирующий фиброз почек и поликистозную болезнь почек. Как обсуждалось выше, фиброз включает избыточное накопление ECM, что, в свою очередь, вызывает потерю функции, когда нормальная ткань замещается рубцовой тканью (Wynn, T.A., *J Clin Invest.*, 2007, 117, pp. 524-529). Еще в 2005 г. ингибиторы ALK5 изучались на моделях заболевания почек (Laping, N.J., *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, pp. 204-208). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения почечного фиброза, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[138] Одним из фиброзных заболеваний, которое особенно трудно поддается лечению, является идиопатический легочный фиброз (IPF). IPF представляет собой хроническое прогрессирующее и фатальное фиброзное заболевание легких, выживаемость при котором улучшается только после трансплантации легких. Было показано, что современные пероральные терапии, такие как нинтеданиб и пирфенидон, замедляют прогрессирование заболевания, но имеют побочные эффекты, которые приводят к прекращению лечения и несоблюдению пациентом режима лечения. Несмотря на то, что в разработке находятся другие терапии, направленные на различные пути, остается неудовлетворенная потребность для пациентов с IPF.

[139] Хотя ALK5 является важным и известным компонентом пути фиброзного заболевания, эффективность ингибиторов ALK5 при IPF не была реализована из-за системных побочных эффектов, особенно в сердце. Таким образом, одной из целей настоящего изобретения является разработка ингибиторов ALK5 с высокой селективностью в отношении легких и быстрым клиренсом. Одним из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения является лечение пациентов с

идиопатическим легочным фиброзом соединением, описанным в настоящей заявке, например, путем введения один или два раза в день ингаляционного ингибитора ALK5, имеющего минимальное системное воздействие. Ингаляционный ингибитор ALK5 можно вводить в виде монотерапии или совместно с другими доступными пероральными препаратами для лечения IPF. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения идиопатического легочного фиброза, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят путем ингаляции.

[140] Семейный легочный фиброз является наследственным заболеванием, при котором у двух или более членов семьи подтвержден IPF. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения семейного легочного фиброза, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[141] Легочный фиброз является типичным клиническим признаком, связанным с вирусными инфекциями, такими как SARS и COVID-19. Было показано, что SARS-опосредованная передача сигналов TGF- β способствует фиброзу и блокирует апоптоз SARS-CoV-инфицированных клеток-хозяев (Zhao, X. et al., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283(6), pp. 3272-3280). Повышенная экспрессия TGF- β аналогичным образом наблюдалась у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что в конечном итоге приводило к развитию легочного фиброза. SARS-CoV-2-опосредованная передача сигналов TGF- β может способствовать пролиферации фибробластов и дифференцировке миофибробластов и блокировать апоптоз клеток-хозяев. (Xiong, Y. et al., *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1), pp. 761-770). Ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут ингибировать повышенную передачу сигналов TGF- β , опосредованную вирусной инфекцией, и предотвращать, останавливать, замедлять или реверсировать прогрессирование легочного фиброза, связанного с инфекцией. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения легочного фиброза, вызванного вирусной инфекцией, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фиброз легких индуцируется SARS-CoV или SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят путем ингаляции.

[142] Хронические заболевания легких, такие как интерстициальное заболевание легких (ILD), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) и идиопатический легочный фиброз (IPF), могут привести к легочной гипертензии (PH). Легочная гипертензия представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся высоким кровяным давлением в легких. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила пять классификаций легочной гипертензии (ВОЗ Группа I: легочная артериальная гипертензия (PAH); ВОЗ Группа II: легочная гипертензия при поражении левых отделов сердца; ВОЗ Группа III: легочная гипертензия, обусловленная

заболеванием легких и/или гипоксией, ВОЗ Группа IV: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (СТЕРН), и ВОЗ Группа V: легочная гипертензия с неясными многофакторными механизмами). Передача сигналов TGF- β вовлечена в патогенез легочной гипертензии. Кроме того, было показано, что ингибирование ALK5 в монокроталиновой (МСТ) модели тяжелой легочной гипертензии ослабляет развитие легочной гипертензии и уменьшает ремоделирование легочных сосудов дозозависимым образом, а именно за счет снижения систолического давления в правом желудочке, снижения диастолического давления в правом желудочке, увеличения сердечного выброса и уменьшения гипертрофии правого желудочка (Zaiman, A.L.; et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 177, pp. 896-905). Ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут ингибировать передачу сигналов TGF- β в легочной ткани и предотвращать, останавливать, замедлять или вызывать реверсию прогрессирования легочной гипертензии, особенно при легочной гипертензии ВОЗ Группы III. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения легочной гипертензии (PH), включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Легочная гипертензия может быть PH ВОЗ Группы III, такой как легочная гипертензия, связанная с фиброзом легких (PH-PF), или легочная гипертензия, связанная с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD). В некоторых вариантах осуществления соединение вводят путем ингаляции.

[143] Другие типы интерстициальных заболеваний легких включают, но не ограничиваясь этим, (1) интерстициальную пневмонию, вызванную бактериями, вирусами или грибами; (2) неспецифический интерстициальный пневмонит, обычно связанный с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит или склеродермия; (3) аллергический пневмонит, вызванный вдыханием пыли, плесени или других раздражителей; (4) криптогенную организующую пневмонию; (5) острый интерстициальный пневмонит; (6) десквамативный интерстициальный пневмонит; (7) саркоидоз; (8) лекарственно-индуцированное интерстициальное легочное заболевание; и (9) прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное легочное заболевание (PF-ILD). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения интерстициального легочного заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[144] Как трансформирующий фактор роста (TGF)-бета(1), так и активин-A участвуют в ремоделировании дыхательных путей при астме (Kariyawasam, H.H., *J Allergy Clin Immunol.*, 2009, September, 124(3), pp. 454-462). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения астмы, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[145] Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) представляет собой легочное заболевание, характеризующееся плохо обратимым и прогрессирующим ограничением воздушного потока, вызванным воспалением дыхательных путей и

эмфиземой, тогда как IPF связан с нарушением диффузионной способности (Chilosi, M., et al., *Respir. rez.*, 2012, 13(1), 3, pp. 1-9). Оба заболевания, однако, демонстрируют прогрессирующую потерю альвеолярной паренхимы, приводящую к тяжелым нарушениям дыхательной функции. Фиброз, связанный с эмфиземой, известен, и исследования продемонстрировали участие TGF- β 1 в хроническом заболевании носовых пазух, легочном фиброзе, астме и COPD (Yang, Y.C., et al., *Allergy*, 2012, 67, pp. 1193-1202). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения COPD, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[146] Другие типы повреждения легких, которые приводят к фиброзу, включают кремнезем-индуцированный пневмокониоз, (силикоз), асбест-индуцированный фиброз легких (асбестоз) и фиброз легких, индуцированный химиотерапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения вызванного повреждением фиброза, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[147] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза печени, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке. Фиброз развивается в печени при ее неоднократном или постоянном повреждении, например, у больных хроническим гепатитом. Передача сигналов TGF- β участвует во всех стадиях прогрессирования заболевания, от начального повреждения печени через воспаление и фиброз до цирроза и рака (Fabregat, I., et al., *The FEBS J.*, 2016, 283(12), pp. 2219-2232).

[148] Соответствующее состояние включает фиброз, возникающий в результате идиопатической нецирротической портальной гипертензии (INCPH). Это заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным фиброзом и поражением мелких и средних ветвей воротной вены. Согласно Nakanuma et al., мелкие портальные вены и кожные проявления у пациентов со склеродермией и INCPH сходны (Nakanuma, Y., *Hepatol. Res.*, 2009, 39, pp. 1023-1031). Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и фактор роста соединительной ткани, которые связаны с фиброзом и факторами роста эндотелия сосудов, соответственно, увеличиваются в сыворотке, коже и воротной вене, предполагая, что это могут быть механизмы окклюзии воротной вены при INCPH. Более того, теория эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT) была предложена Kitao et al. на основании этих данных (Kitao, A., et al., *Am. J. Pathol.*, 2009, 175, pp. 616-626). Увеличение TGF- β в сыворотке может действовать как сильный индуктор EndMT. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения INCPH, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[149] Другие типы фиброза печени включают алкогольный и неалкогольный фиброз печени, фиброз печени, вызванный гепатитом С, первичный билиарный цирроз или холангит и фиброз печени, вызванный паразитами (шистосомоз). В некоторых

вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения алкогольного фиброза печени, неалкогольного фиброза печени, фиброза печени, вызванного гепатитом С, первичного билиарного цирроза, первичного билиарного холангита или паразитарного фиброза печени (шистосомоза), включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[150] Первичный билиарный холангит (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC) представляют собой два типа хронического заболевания печени, которые часто приводят к циррозу и печеночной недостаточности. Биопсия печени пациентов с PBC или PSC обычно выявляет воспаление и фиброз. Ингибирование интегрина $\alpha\beta6$, который, как было показано, связывается с $TGF\beta1$ и активирует его на эпителиальных клетках, подавляет билиарный фиброз у грызунов. ((Peng, Z-W., et al., *Hepatology*, **2016**, 63, pp. 217-232). Соответственно, ожидается, что ингибирование пути $TGF-\beta$ также будет подавлять фиброзные процессы как при PBC, так и при PSC. Ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут ингибировать передачу сигналов $TGF-\beta$ в ткани печени и предотвращать, останавливать, замедлять или реверсировать прогрессирование PBC и PSC. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения первичного билиарного холангита или первичного склерозирующего холангита, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза печени, необязательно у субъекта, страдающего PBC или PSC, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке.

[151] Фиброзные состояния кожи включают, но не ограничиваются этим, гипертрофические рубцы, келоиды и локализованный или системный склероз (склеродермия). Как обсуждалось ранее, $TGF-\beta$ является сильным стимулятором аккумуляции соединительной ткани и участвует в патогенезе склеродермии и других фиброзных заболеваний (Lakos, G., et al., *Am. J. Pathol.*, 2004, 165(1), pp. 203-217). Lakos et al. продемонстрировали, что Smad3 функционирует как ключевой внутриклеточный сигнальный трансдуктор для профибротических ответов $TGF-\beta$ в нормальных фибробластах кожи, и обнаружили, что целенаправленное нарушение передачи сигналов $TGF-\beta$ /Smad3 модулирует фиброз кожи в мышечной модели склеродермии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза кожи, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке.

[152] Кишечный фиброз является частым осложнением воспалительного заболевания кишечника (IBD) и представляет собой серьезную клиническую проблему. $TGF-\beta$ считается основным движущим фактором кишечного фиброза. Более того, передача сигналов $TGF-\beta1$ способствует образованию стриктур при фибростенозной болезни Крона, индуцируя продукцию инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) и механо-ростового фактора (MGF) в гладких мышцах кишечника. (Latella, G., Rieder, F.,

Curr. Opin. Gastroenterol., 2017, 33(4), pp. 239-245). Таким образом, ингибирование передачи сигналов TGF- β может замедлять, останавливать или обеспечивать реверсию прогрессирования фиброза в кишечнике. Однако неблагоприятные побочные эффекты, вызывающие озабоченность у пациентов с IBD, такие как воспаление и неоплазия, скорее всего, будут результатом системного ингибирования передачи сигналов TGF- β . Одной из целей настоящего изобретения является разработка ингибиторов ALK5 с высокой селективностью в отношении желудочно-кишечного тракта и быстрым клиренсом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза кишечника, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, например, путем введения один или два раза в день перорального ингибитора ALK5 с минимальным системным воздействием. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает воспалительным заболеванием кишечника, таким как болезнь Крона или колит. Степень терапевтической эффективности можно оценить относительно исходного состояния субъекта (например, исходная оценка по шкале Мейо, исходная оценка по шкале Лихтигера или тяжесть или частота возникновения одного или нескольких симптомов) или относительно контрольной популяции (например, нелеченая популяция или популяция, получавшая лечение другим средством). Тяжесть кишечного фиброза можно оценить с использованием любого подходящего метода, такого как МРТ с отсроченным контрастированием, ультразвуковая эластография, эластография сдвиговой волны, магнитно-резонансная томография, или путем непосредственной детекции макромолекул, таких как коллаген. Предпочтительно лечение соединением по настоящему изобретению снижает тяжесть фиброза, например, от тяжелого фиброза до фиброза умеренной или легкой степени. В некоторых вариантах осуществления лечение повышает эластичность ткани кишечника, снижает жесткость ткани и/или снижает уровень коллагена. В некоторых вариантах осуществления лечение предотвращает аккумуляцию миофибробластов, ингибирует экспрессию профибротических факторов и/или ингибирует аккумуляцию фиброзной ткани.

[153] Другие типы органоспецифического фиброза или фиброзных заболеваний с вовлечением пути TGF- β , включают, но не ограничиваясь этим, радиационно-индуцированный фиброз (различных органов), фиброз мочевого пузыря, фиброз кишечника, перитонеальный склероз, диффузный фасциит, болезнь Дюпюитрена, миелофиброз, субмукозный фиброз полости рта и фиброз сетчатки. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения радиационно-индуцированного фиброза, фиброза мочевого пузыря, фиброза кишечника, перитонеального склероза, диффузного фасциита, болезни Дюпюитрена, миелофиброза, субмукозного фиброза полости рта или фиброза сетчатки, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке.

[154] Хотя одной из целей настоящего изобретения является местное или целенаправленное лечение фиброзных и легочных заболеваний, соединения, описанные в настоящей заявке, также можно применять для системного лечения пациентов.

Заболевания, которые можно лечить системно, включают, например, онкологические заболевания, такие как глиобластома, рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярная карцинома, рак молочной железы с метастазами в легкие, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, кистозный фиброз и метастазы других форм первичных подтипов рака. Некоторые из вышеперечисленных заболеваний также можно лечить местно.

[155] Соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения других фиброзных заболеваний, которые включают ангионевротический отек, алопецию, а также средства против старения. Алопеция включает тотальную алопецию, универсальную алопецию, андрогенетическую алопецию, очаговую алопецию, диффузную алопецию, послеродовую алопецию и тракционную алопецию.

[156] *Другие показания*

[147] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ, вызывающий реверсию одного или нескольких симптомов старения, включающий введение субъекту ингибитора ALK5. Способ может дополнительно включать введение активатора пути MAPK, такого как окситоцин. Способ может быть эффективен для одного или более из следующего: усиление нейрогенеза в гиппокампе, уменьшение нейровоспаления, улучшение когнитивных способностей, уменьшение ожирения печени, уменьшение фиброза печени и уменьшение количества p16⁺ клеток. В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящей заявке способ повышает активность стволовых клеток. Повышение активности стволовых клеток может обеспечить возможность генерирования новых мышечных волокон у субъекта и/или формирования новых нейронов в гиппокампе. Лечение ингибитором ALK5, таким как соединение, описанное в настоящей заявке, может предотвратить или замедлить развитие возрастных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. (см. Mehdipour, M. et al. Aging 2018, 10, 5628-5645).

[158] **Фармацевтические композиции**

[159] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция может включать соединение, раскрытое в настоящей заявке, такое как соединение формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C), и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция сформулирована для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция сформулирована для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает соединение, раскрытое в настоящей заявке, и дополнительное терапевтическое средство. Неограничивающие примеры таких терапевтических средств описаны ниже.

[160] Фармацевтические композиции типично включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и по меньшей мере одно соединение формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I'-A), (I'-B) или (I'-C) или

соединение, представленное в Таблице 1, описанное в настоящей заявке как активное вещество. Активное вещество может быть представлено в любой форме, подходящей для конкретного способа введения, такой как свободное основание, свободная кислота или фармацевтически приемлемая соль. Кроме того, способы и фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают использование N-оксидов, кристаллических форм (например, полиморфов), а также метаболитов этих соединений, обладающих подобной активностью. Все таутомеры соединений, описанных в настоящей заявке, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения, описанные в настоящей заявке, охватывают несольватированные, а также сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п.

[161] Подходящие пути введения включают, но не ограничиваются этим, пероральный, внутривенный, ректальный, вагинальный, аэрозольный, пульмональный, назальный, трансмукозальный, местный, чрескожный, ушной, глазной и парентеральный способы введения. Кроме того, только в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

[162] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, вводят локально, а не системно, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в виде депо-препарата или препарата с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления препарат длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, обеспечивается в форме композиции с быстрым высвобождением, композиции с пролонгированным высвобождением или композиции с промежуточным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, представлено в форме композиции для распыления. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящей заявке, вводят локально в легкие путем ингаляции.

[163] Соединения по настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей субъекту, нуждающемуся в этом, можно вводить дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг или от 5 до 40 мг в день. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

[164] Соединение по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят многократными дозами, например, примерно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в день. В некоторых вариантах осуществления введения осуществляют примерно один раз в месяц, один раз каждые две

недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и дополнительное терапевтическое средство вводят вместе примерно от одного раза в день до примерно 6 раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение продолжается примерно более 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или примерно более одного года. В некоторых вариантах осуществления схеме введения придерживаются в течение необходимого периода времени. Соединение по настоящему изобретению можно вводить в течение длительного периода времени на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

[165] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Однако специалистам в данной области будет понятно, что фармацевтическая композиция может содержать больше, чем терапевтически эффективное количество, например, нерасфасованные композиции, или меньше, чем терапевтически эффективное количество, например, отдельные стандартные дозы, предназначенные для совместного введения для достижения терапевтически эффективного количества.

[166] Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от около 0,01 до около 95% по массе активного вещества; в том числе, например, от около 0,05 до около 30% по массе; и от около 0,1% до около 10% по массе активного вещества

[167] В фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно использовать любой обычный носитель или эксципиент. Выбор конкретного носителя или эксципиента или комбинаций носителей или эксципиентов будет зависеть от способа введения, используемого для лечения конкретного пациента, или типа медицинского состояния или болезненного состояния. Кроме того, носители или эксципиенты, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, могут быть коммерчески доступными. Обычные способы формулирования композиций описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); и H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

[168] Репрезентативные примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются этим, следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза, такая как микрокристаллическая целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль;

сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

[169] Фармацевтические композиции обычно получают путем тщательного и тесного смешивания или соединения активного вещества с фармацевтически приемлемым носителем и одним или несколькими необязательными ингредиентами. Полученной однородно смешанной смеси затем можно придать форму или загрузить ее в таблетки, капсулы, пилюли и т.п. с использованием обычных процедур и оборудования.

[170] В одном аспекте фармацевтическая композиция является подходящей для ингаляционного введения. Фармацевтические композиции для ингаляционного введения обычно имеют форму аэрозоля или порошка. Такие композиции обычно вводят с использованием ингаляционных устройств для доставки, таких как ингалятор для сухого порошка (DPI), дозирующий ингалятор (MDI), ингалятор-распылитель или подобное устройство для доставки.

[171] В конкретном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят путем ингаляции с использованием ингалятора для сухого порошка. Такие ингаляторы для сухого порошка обычно вводят фармацевтическую композицию в виде свободно текущего порошка, который рассеивается в воздушном потоке у пациента во время вдоха. Для получения свободно текущей порошковой композиции терапевтическое средство обычно формулируют в композицию с подходящим эксципиентом, таким как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота (PLA), полилактид-ко-гликолид (PLGA) или их комбинации. Как правило, терапевтическое средство измельчают и объединяют с подходящим носителем с образованием композиции, подходящей для ингаляции.

[172] Репрезентативная фармацевтическая композиция для применения в ингаляторе для сухого порошка включает лактозу и микронизированную форму соединения, раскрытого в настоящей заявке. Такую сухую порошковую композицию можно получить, например, путем объединения сухой размолотой лактозы с терапевтическим средством и последующего сухого смешивания компонентов. Затем композицию обычно загружают в дозатор сухого порошка, или в картриджи, или в капсулы для ингалятора для использования с устройством доставки сухого порошка.

[173] Ингаляционные устройства доставки сухого порошка, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств коммерчески доступны. Например, репрезентативные ингаляционные устройства или продукты для доставки сухого порошка включают Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Ellipta (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis); FlowCaps (Hovione); Handihaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi);

Rotahaler (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis); и т.п.

[174] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить путем ингаляции с использованием дозирующего ингалятора. Такие дозирующие ингаляторы обычно высвобождают отмеренное количество терапевтического средства с использованием сжатого газа-пропеллента. Соответственно, фармацевтические композиции, вводимые с использованием дозирующего ингалятора, обычно содержат раствор или суспензию терапевтического средства в сжиженном пропелленте. Можно использовать любой подходящий сжиженный пропеллент, включая гидрофторалканы (HFA), такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан, (ХФА 227); и хлорфторуглероды, такие как CCl_3F . В конкретном варианте осуществления пропеллент представляет собой гидрофторалкан. В некоторых вариантах осуществления композиция гидрофторалкана содержит соразтворитель, такой как этанол или пентан, и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин.

[175] Репрезентативная фармацевтическая композиция для применения в дозирующем ингаляторе включает от около 0,01% до около 5% по массе соединения по настоящему изобретению; от около 0% до около 20% по массе этанола; и от около 0% до около 5% по массе поверхностно-активного вещества; а остальное составляет HFA пропеллент. Такие композиции обычно получают путем добавления охлажденного или находящегося под давлением гидрофторалкана в подходящий контейнер, содержащий терапевтическое средство, этанол (если присутствует) и поверхностно-активное вещество (если присутствует). Для получения суспензии терапевтическое средство измельчают, а затем объединяют с пропеллентом. Затем композицию загружают в аэрозольный баллончик, который обычно образует часть дозирующего ингалятора.

[176] Дозирующие ингаляционные устройства, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств коммерчески доступны. Например, репрезентативные дозирующие ингаляционные устройства или продукты включают ингаляционную систему AeroBid (Forest Pharmaceuticals); Аэрозоль для ингаляций Atrovent (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); ингалятор Maxair (3M); Ингалятор Proventil (Schering); аэрозоль для ингаляций Serevent (GlaxoSmithKline);

[177] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить путем ингаляции с использованием ингалятора-распылителя. Такие распылители обычно создают поток воздуха с высокой скоростью, который заставляет фармацевтическую композицию распыляться в виде тумана, который доставляется в дыхательные пути пациента. Соответственно, при формулировании композиции для применения в ингаляторе-распылителе терапевтическое средство можно растворить в подходящем носителе с образованием раствора. Альтернативно, терапевтическое средство можно измельчить до микрочастиц или наночастиц и объединить с подходящим носителем с

образованием суспензии.

[178] Репрезентативная фармацевтическая композиция для использования в ингаляторе-распылителе включает раствор или суспензию, содержащую от около 0,05 мкг/мл до около 20 мг/мл соединения по настоящему изобретению и эксципиенты, совместимые с распыляемыми композициями. В одном варианте раствор имеет рН от около 3 до около 8.

[179] Устройства-распылители, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств коммерчески доступны. Например, репрезентативные небулайзеры или продукты включают ингалятор Respimat[®] Softmist[™] (Boehringer Ingelheim); систему для легочной доставки AERx[®] (Aradigm Corp.); многоразовый распылитель PARI LC Plus[®] или систему быстрого распыления eFlow[®] rapid (Pari GmbH); и т.п.

[180] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получить в лекарственной форме, предназначенной для перорального введения. Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме капсул, таблеток, пилюль, пастилок, облаток, драже, порошков, гранул; или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле; или в виде эликсира или сиропа; и т.п.; каждая из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[181] Когда они предназначены для перорального введения в виде твердой лекарственной формы, фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно включают активное вещество и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат. Необязательно или альтернативно, такие твердые лекарственные формы могут также включать: наполнители или объемобразующие вещества, связующие, увлажнители, замедлители растворения, ускорители абсорбции, смачивающие вещества, абсорбенты, смазывающие вещества, красители и буферные вещества. Регуляторы высвобождения, смачивающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению.

[182] Альтернативные композиции могут включать композиции с контролируемым высвобождением, жидкие лекарственные формы для перорального введения, трансдермальные пластыри и композиции для парентерального введения. Обычные эксципиенты и способы получения таких альтернативных композиций описаны, например, в ссылочном документе Remington, указанном выше.

[183] Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

[184] *Композиция сухого порошка*

[185] Микронизированное соединение по настоящему изобретению (1 г)

смешивают с измельченной лактозой (25 г). Затем эту смесь загружают в отдельные блистеры отрывной блистерной упаковки в количестве, достаточном для обеспечения от около 0,1 мг до около 4 мг соединения на дозу. Содержимое блистеров вводят с использованием ингалятора сухого порошка.

[186] *Композиция сухого порошка*

[187] Микронизированное соединение по настоящему изобретению (1 г) смешивают с измельченной лактозой (20 г) с образованием сыпучей композиции, имеющей массовое отношение соединения к измельченной лактозе 1:20. Смешанную композицию упаковывают в устройство для ингаляции сухого порошка, способное доставлять от около 0,1 мг до около 4 мг соединения на дозу.

[188] *Композиция для дозирующего ингалятора*

[2] Микронизированное соединение по настоящему изобретению (10 г) диспергируют в растворе, полученном путем растворения лецитина (0,2 г) в деминерализованной воде (200 мл). Полученную суспензию сушат распылением, а затем измельчают с образованием микронизированной композиции, включающей частицы, имеющие средний диаметр меньше чем около 1,5 мкм. Затем микронизированную композицию загружают в картриджи для дозирующих ингаляторов, содержащие 1,1,1,2-тетрафторэтан под давлением в количестве, достаточном для обеспечения от около 0,1 мг до около 4 мг соединения на дозу при введении при помощи дозирующего ингалятора.

[190] *Композиция для небулайзера*

[191] Репрезентативная композиция для небулайзера является следующей. Соединение по настоящему изобретению (2 г в расчете на свободное основание) растворяют в растворе, содержащем 80 мл обратнoосмотической воды, 0,1-1% по массе безводной лимонной кислоты и 0,5-1,5 эквивалента хлористоводородной кислоты, с последующим добавлением гидроксида натрия для доведения pH до 3,5-5,5. После этого добавляют 4-6% по массе D-маннита и раствор q.s. до 100 мл. Затем раствор фильтруют через фильтр 0,2 мкм и хранят при комнатной температуре до использования. Раствор вводят при помощи распылителя, который обеспечивает от около 0,1 мг до около 4 мг соединения на дозу.

[192] **Наборы**

[193] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает набор включающий одну или несколько стандартных доз соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящей заявке, при этом набор дополнительно включает инструкции по применению соединения или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления набор включает носитель, упаковку или контейнер, разделенный на отсеки для размещения одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждый из контейнеров включает один из отдельных элементов, предназначенных для использования в способе, описанном в настоящей заявке. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или

пластик.

[194] Изделия, представленные в настоящей заявке, могут содержать упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковке фармацевтических продуктов включают те, которые указаны, например, в патентах США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются этим, блистерные упаковки, бутылки, тубики, ингаляторы, помпы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(контейнеры) может содержать одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, необязательно в композиции или в комбинации с другим средством, описанным в настоящей заявке. Контейнер(контейнеры) может (необязательно) иметь стерильное отверстие для доступа (например, контейнер представляет собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций). Такие наборы могут необязательно включать соединение с идентифицирующим описанием, или этикеткой, или инструкциями, касающимися его применения в описанных в настоящей заявке способах.

[195] В некоторых вариантах осуществления набор включает один или несколько контейнеров, каждый из которых содержит один или несколько различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательных с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя для применения соединения, описанного в настоящей заявке. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничиваются этим, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, носители, упаковки, контейнеры, флаконы и/или этикетки на пробирках с перечислением содержимого и/или инструкциями по применению, а также листки-вкладыши с инструкциями по применению. Набор инструкций, как правило, также будет включен. Этикетка необязательно находится на контейнере или связана с ним. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или выгравированы на самом контейнере, этикетка связана с контейнером, если она находится внутри тары или носителя, который также удерживает контейнер, например, в виде вкладыша в упаковку. Кроме того, этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. Кроме того, этикетка содержит указания по использованию содержимого, например, в способах, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в упаковке или дозаторе, который содержит одну или несколько стандартных дозированных форм, содержащих соединение, представленное в настоящей заявке. Упаковка может содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерную упаковку. В некоторых вариантах осуществления к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по применению. Необязательно, к упаковке или дозирующему устройству прилагается уведомление, связанное с контейнером, в форме, предписанной

государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение государственным органом формы лекарственного средства для введения человеку или применения в ветеринарии. Таким уведомлением, например, является маркировка, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарств, или одобренный листок-вкладыш. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение, представленное в настоящей заявке, сформулированное в совместимом фармацевтическом носителе, получают, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

[196] Комбинированная терапия

[197] Соединения и фармацевтические композиции по изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами с таким же или другим механизмом действия для лечения заболевания. Одно или несколько средств можно вводить последовательно или одновременно, в виде отдельных композиций или в одной и той же композиции. Полезные классы средств для комбинированной терапии включают, но не ограничиваются этим, соединения, используемые для лечения сердечных, почечных, легочных, печеночных, кожных, иммунологических и онкологических состояний.

[198] При применении любого из заявленных способов ингибитор ALK5 и второе терапевтическое средство можно вводить последовательно, при этом два средства вводят субъекту в два разных момента времени. Промежуток между этими двумя моментами времени может составлять более чем 2 часа, 1 или более дней, 1 или более недель, 1 или более месяцев или соответствовать любой прерывистой схеме лечения, раскрытой в настоящей заявке.

[199] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALK5 и второе терапевтическое средство вводят одновременно. Два средства могут составлять часть одной и той же композиции, или два средства могут обеспечиваться в виде одной или нескольких стандартных доз.

[200] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALK5 или второе терапевтическое средство вводят парентерально, перорально, ингаляционно, внутривенно, внутримышечно, внутриаартериально, чрескожно, внутримышечно, посредством липосом, посредством местной доставки при помощи катетера или стента, подкожно, интраадипозально или интратекально. Используемый в настоящей заявке термин «терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора ALK5 и второго терапевтического средства» относится к комбинации ингибитора ALK5 и второго терапевтического средства, где комбинации достаточно для предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания, как определено в настоящей заявке. Также в рассматриваемых способах предусматривается применение субтерапевтического количества ингибитора ALK5 и второго терапевтического средства в

комбинации для лечения предполагаемого болезненного состояния. Отдельные компоненты комбинации, хотя и присутствуют в субтерапевтических количествах, совместно являются эффективными, обеспечивая синергетический эффект и/или уменьшение побочного эффекта при предполагаемом применении.

[201] Количество вводимого ингибитора ALK5 и второго терапевтического средства может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или подлежащего лечению субъекта и болезненного состояния, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., что легко может определить специалист в данной области.

[202] Измерение иммунного ответа и/или ингибирования биологических эффектов ALK5 может включать осуществление анализа на биологическом образце, таком как образец от субъекта. В зависимости от анализа можно выбрать любой из множества образцов. Примеры образцов включают, но не ограничиваются этим, образцы крови (например, плазму или сыворотку крови), образцы конденсата выдыхаемого воздуха, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, образцы мокроты, образцы мочи и образцы тканей.

[203] Субъект, получающий лечение ингибитором ALK5 и вторым терапевтическим средством, может находиться под наблюдением для определения эффективности лечения, и схема лечения может быть скорректирована на основе физиологического ответа субъекта на лечение. Например, если ингибирование биологического эффекта ALK5 выше или ниже порогового значения, вводимое количество или частота введения могут быть уменьшены или увеличены, соответственно. Альтернативно, схема лечения может быть скорректирована в зависимости от иммунного ответа. Способы могут также включать продолжение терапии, если определено, что терапия эффективна. Способы могут включать сохранение, постепенное снижение, уменьшение вводимого количества соединения или соединений или прекращение введения терапии, если определено, что терапия эффективна. Способы могут включать увеличение вводимого количества соединения или соединений при лечении, если установлено, что оно не является эффективным. Альтернативно, способы могут включать прекращение терапии, если установлено, что она неэффективна. В некоторых вариантах осуществления лечение ингибитором ALK5 и вторым терапевтическим средством прекращают, если ингибирование биологического эффекта выше или ниже порогового значения, например, при отсутствии ответа или побочной реакции. Биологическим эффектом может быть изменение любого из множества физиологических показателей.

[204] Конкретные средства, которые можно использовать в комбинации с раскрытыми в настоящей заявке соединениями, включают, но не ограничиваются этим, OFEV® (нинтеданиб) и Esbriet® (пирфенидон). В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящей заявке, вводят в комбинации с пирфенидоном, при этом пирфенидон необязательно вводят путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброза, такого как

идиопатический легочный фиброз, у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK5, такого как соединение, описанное в Таблице 1, и нинтеданиба или пирфенидона. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака, такого как рак легкого, у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK5, такого как соединение, описанное в Таблице 1, и нинтеданиба или пирфенидона.

[205] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пролиферативного расстройства (например, рака легких) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту ингибитора ALK5 и иммунотерапевтического средства. Было показано, что TGF- β регулирует дифференцировку лимфоцитов, подавляет пролиферацию Т-клеток и усиливает рост опухоли. Кроме того, было показано, что TGF- β предотвращает оптимальную активацию иммунной системы у резистентных к иммунотерапии пациентов (см. Löffek, S.J. *Oncolo.* 2018, 1-9; полностью включенный в настоящую заявку в качестве ссылки). Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что ингибирование ALK5 может повышать эффективность конкретной иммунотерапии. Таким образом, ожидается, что лечение иммунотерапевтическим средством, таким как дурвалумаб или пембролизумаб, и ингибитором ALK5, таким как соединение по настоящему изобретению, улучшит клинический результат у субъекта с раком, такого как субъект с немелкоклеточным раком легкого. Ожидается, что комбинация даст синергетический эффект. Также ожидается синергетическая комбинация для тройной комбинации лучевой терапии, иммунотерапии и ингибирования ALK5. Кроме того, ингибитор ALK5 даже при введении локально (например, в легкие путем ингаляции) может стимулировать как местный, так и системный иммунный ответ, что делает возможным лечение первичных или метастатических опухолей в тканях за пределами места местной доставки. Например, ингаляционный ингибитор ALK5 можно вводить в комбинации с иммунотерапевтическим средством для лечения меланомы, почечно-клеточного рака, рака толстой кишки или рака молочной железы.

[206] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALK5 и иммунотерапевтическое средство вводят последовательно или одновременно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALK5 и иммунотерапевтическое средство более эффективны при лечении пролиферативного расстройства, чем любое из этих средств по отдельности. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ALK5 и иммунотерапевтическое средство дают синергетический эффект при лечении пролиферативного расстройства. Синергический эффект может представлять собой терапевтический эффект, который больше, чем у любого средства, используемого по отдельности в сопоставимых количествах в сопоставимых условиях. Синергический эффект может представлять собой терапевтический эффект, превышающий результаты, ожидаемые при суммировании эффектов каждого средства в отдельности. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное расстройство представляет собой раковое

состояние. В некоторых вариантах осуществления раковое состояние представляет собой рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого.

[207] Термин «иммунотерапевтическое средство» относится к любому средству, которое индуцирует, усиливает, подавляет или иным образом модифицирует иммунный ответ. Это включает введение активного вещества субъекту или любой вид вмешательства или процесс, осуществляемый в отношении субъекта, с целью модификации иммунного ответа. Иммунотерапевтическое средство может, например, повышать или усиливать эффективность или действенность существующего иммунного ответа у субъекта, например, путем стимуляции механизмов, усиливающих эндогенный иммунный ответ хозяина, или преодоления механизмов, подавляющих эндогенный иммунный ответ хозяина.

[208] «Иммунный ответ» относится к действию клеток иммунной системы, включая, например, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, природные киллерные клетки (NK), макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, дендритные клетки и нейтрофилы и растворимые макромолекулы, продуцируемые любыми из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), которое приводит к селективному таргетированию, связыванию, повреждению, разрушению и/или устранению инвазивных патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других аномальных клеток или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления нормальных человеческих клеток или тканей, из организма субъекта.

[209] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство может включать ингибитор PD-1. В другом варианте осуществления иммунотерапевтическое средство может включать ингибитор CTLA-4. В еще одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство может включать ингибитор B7.

[210] Примеры ингибиторов PD-1: ингибитор PD-1, подходящий для применения в рассматриваемых способах, может быть выбран из множества типов молекул. Например, ингибитор PD-1 может представлять собой биологическое или химическое соединение, такое как органическая или неорганическая молекула, пептид, миметик пептида, антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела. Некоторые иллюстративные классы средств, подходящих для использования в рассматриваемых способах, подробно описаны в разделах ниже. Ингибитор PD-1 для применения в настоящем изобретении может представлять собой любой ингибитор PD-1, известный в данной области, и может включать любое соединение, которое при введении пациенту приводит к ингибированию пути PD-1 у пациента. Ингибитор PD-1 может ингибировать PD-1 посредством любого биохимического механизма, включая нарушение любого одного или нескольких взаимодействий PD-1/PD-L1, PD1/PD-L2 и PD-L1/CD80.

[211] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание PD-1 с лигандами-партнерами по связыванию. В конкретном аспекте партнеры по связыванию-лиганды PD-1 представляют собой PD-L1

и/или PD-L2. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание PD-L1 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте партнеры по связыванию PD-L1 представляют собой PD1 и/или CD80. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание PD-L2 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте партнером PD-L2 по связыванию является PD1. Ингибитор может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, иммуноадгезин, слитый белок или олигопептид.

[212] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело. В некоторых других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело способно ингибировать связывание между PD-1 и PD-L1. В другом варианте осуществления анти-PD-1 антитело способно ингибировать связывание между PD-1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело способно ингибировать связывание между PD-L1 и PD-1 и/или между PD-L1 и CD80. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой анти-PD-L2 антитело. В некоторых других вариантах осуществления анти-PD-L2 антитело способно ингибировать связывание между PD-1 и PD-L2. Еще в одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из атезолизумаба, авелумаба, ниволумаба, пембролизумаба, дурвалумаба и BGB-A317.

[213] Ингибирование пути PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки у пациента. Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 нарушает Т-клеточный ответ, как показано снижением опухоль-инфильтрующих лимфоцитов (TIL) и снижением Т-клеточный рецептор-опосредованной пролиферации, что приводит к анергии, истощению или апоптозу Т-клеток и уклонению раковых клеток от распознавания иммунной системой. Можно вызвать обратное развитие этой иммуносупрессии путем ингибирования локального взаимодействия между PD-L1 и PD-1 с использованием ингибитора PD-1, включая, например, анти-PD-1 и/или анти-PD-L1 Аб. Ингибитор PD-1 может улучшать или восстанавливать противоопухолевые функции Т-клеток.

[214] Анти-PD-1 антитела, подходящие для применения в изобретении, можно получить с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Примеры ингибиторов PD-1 включают, но не ограничиваются этим: ниволумаб (BMS936558), пембролизумаб (MK-3475), пидилзумаб (CT-011), AMP-224, AMP-514, BMS-936559, RG7446 (MPDL3280A), MDX-1106 (Medarex Inc.), MSB0010718C, MEDI4736 и HenGrui mAB005 (WO 15/085847). Другие антитела к PD-1 и другие ингибиторы PD-1 включают те, которые описаны в WO 04/056875, WO 06/121168, WO 07/005874, WO 08/156712, WO 09/014708, WO 09/114335, WO 09/101611, WO 10/036959, WO 10/089411, WO 10/027827, WO 10/077634, WO 11/066342, WO 12/145493, WO 13/019906, WO 13/181452, WO 14/022758, WO 14/100079, WO 14/206107, WO 15/036394,

WO 15/085847, WO 15/112900, WO 15/112805, WO 15/112800, WO 15/109124, WO 15/061668, WO 15/048520, WO 15/044900, WO 15/036927, WO 15/035606; публикации США № 2015/0071910; и патентах США №№ 7488802; 7521051; 7595048; 7722868; 7794710; 8008449; 8354509; 8383796; 8652465; и 8735553; которые все включены в настоящую заявку посредством ссылки. Некоторые анти-PD-1 антитела коммерчески доступны, например, от ABCAM (AB137132), BIOLEGEND (EH12.2H7, RMP 1-14) и AFFYMETRIX EBIOSCIENCE (J105, J116, M1H4).

[215] Примеры ингибиторов CTLA-4: ингибитор CTLA-4, подходящий для применения в способах по изобретению, можно выбрать из различных типов молекул. Например, ингибитор CTLA-4 может представлять собой биологическое или химическое соединение, такое как органическая или неорганическая молекула, пептид, пептидомиметик, антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела. Некоторые примеры классов веществ, подходящих для использования в способах по изобретению подробно описаны в представленных ниже разделах. Ингибитор CTLA-4 для использования в настоящем изобретении может представлять собой любой ингибитор CTLA-4, который известен в данной области техники, и может включать любое соединение, которое при введении пациенту приводит к ингибированию пути CTLA-4 у пациента. Ингибитор CTLA-4 может ингибировать CTLA-4 посредством любого биохимического механизма, включая нарушение одного из, или обоих, CTLA-4/CD80 и CTLA-4/CD86 взаимодействий.

[216] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание CTLA-4 с партнерами по связыванию, являющимися его лигандами. В конкретном аспекте партнеры по связыванию-лиганды CTLA-4 представляют собой CD80 и/или CD86. В другом варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание CD80 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте партнером по связыванию CD80 является CTLA-4. В другом варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание CD86 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте партнером по связыванию CD86 является CTLA-4. Ингибитор может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, иммуноадгезин, слитый белок или олигопептид.

[217] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой анти-CTLA-4 антитело. В некоторых других вариантах осуществления анти-CTLA-4 антитело способно ингибировать связывание между CTLA-4 и CD80. В другом варианте осуществления анти-CTLA-4 антитело способно ингибировать связывание между CTLA-4 и CD86. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой анти-CD80 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-CD80 антитело способно ингибировать связывание между CTLA-4 и CD80. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой анти-CD86 антитело. В некоторых других вариантах осуществления анти-CD86 антитело способно ингибировать связывание

между CTLA-4 и CD86. Еще в одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой тремелимумаб или ипилимумаб.

[218] Ингибирование пути CTLA-4 может усилить иммунный ответ на раковые клетки у пациента. Взаимодействие между CTLA-4 и одним из его природных лигандов, CD80 и CD86, доставляет отрицательный регуляторный сигнал к Т-клеткам. Можно вызвать обратное развитие этой иммуносупрессии путем ингибирования локального взаимодействия между CD80 или CD86 и CTLA-4 с использованием ингибитора CTLA-4, включающего, например, анти-CTLA-4 антитело, анти-CD80 антитело или анти-CD86 антитело. Ингибитор CTLA-4 может улучшать или восстанавливать противоопухолевые функции Т-клеток.

[219] Анти-CTLA-4 антитела, подходящие для использования в изобретении, можно получить с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Примеры ингибиторов CTLA-4 включают, но не ограничиваются этим, тремелимумаб и ипилимумаб (также известны как 10D1 или MDX-010). Другие антитела к CTLA-4 и другие ингибиторы CTLA-4 включают те, которые описаны в WO 98/042752, WO 00/037504, WO 01/014424 и WO 04/035607; публикациях США №№ 2002/0039581, 2002/086014 и 2005/0201994; патентах США №№ 5811097; 5855887; 5977318; 6051227; 6207156; 6682736; 6984720; 7109003; 7132281; 7605238; 8143379; 8318916; 8435516; 8784815; и 8883984; патенте EP № 1212422; Hurwitz et al., PNAS 1998, 95(17): 10067-10071; Camacho et al., J Clin Oncology 2004, 22(145): abstract no. 2505 (антитело CP675206); и Mokyr, et al., Cancer Research 1998, 58:5301-5304; каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[220] Также обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько других терапевтических средств. Терапевтическое средство может быть выбрано из классов средств, указанных выше, и из перечней конкретных средств, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для доставки в легкие. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для ингаляционного введения или введения через небулайзер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой сухой порошок или жидкую композицию.

[221] Кроме того, в аспекте, относящемся к способу, изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких других терапевтических средств.

[222] При использовании в комбинированной терапии средства могут быть сформулированы в виде одной фармацевтической композиции или средства могут быть сформулированы в виде отдельных композиций, которые вводят одновременно или в разное время, одним и тем же или разными путями введения. Такие композиции могут быть упакованы отдельно или могут быть упакованы вместе в виде набора. Два или более

терапевтических средств в наборе можно вводить одним и тем же путем введения или разными путями введения.

ПРИМЕРЫ

[223] Следующие примеры представлены с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Представленные примеры, наряду со способами и композициями, описанными в настоящей заявке, в настоящее время представляют предпочтительные варианты осуществления, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Изменения в нем и другие варианты использования, которые охватываются сущностью изобретения, как определено объемом формулы изобретения, очевидны специалистам в данной области техники.

[224] Следующие аббревиатуры имеют следующие значения, если не указано иное, и любые другие аббревиатуры, которые используются в настоящей заявке и которые не определены, имеют свое стандартное, общепринятое значение:

AcOH	уксусная кислота
AcONa	ацетат натрия
ACN	ацетонитрил
атм.	атмосфера
Вос ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутил дикарбонат
(Bpin) ₂	<i>бис</i> (пинаколато)дибор
BrettPhos	2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил
BrettPhos Pd G4	предкатализатор N-замещенный 2-аминобифенилпалладий метансульфонат
BSA	бычий сывороточный альбумин, Фракция V
Cr [*] RuCl(PPh ₃) ₂	пентаметилциклопентадиенилбис (трифенилфосфин)рутений(II) хлорид
д	день(дни)
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан или метиленхлорид
DHP	дигидропиран
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBALH	диизобутилалюминий гидрид
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA или DMAc	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин

DMEDA	1,2-бис(метиламино)этан
DMF	N,N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилаид
DTT	дитиотреитол
EDCI	N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'- тетрауксусная кислота
EtOH	этанол
EtOAc или EA	этилацетат
г	грамм(граммы)
ч	час(часы)
HATU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гаксафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоная кислота
HOBT	гидроксибензотриазол
i-PrOBPin	2-изопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
LDA	диизопропиламид лития
LiHDMS	гексаметилдисилазан, литиевая соль
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин	минута(минуты)
MTBE	метил трет-бутиловый эфир
NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллитий
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	палладий на активированном угле, нагрузка 10%
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

PE	петролейный эфир
PhN ₂	бензолдиазоний-ион
RT, rt или r.t.	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
RuPhos Pd G4	лиганд для палладацикла Бухвальда 4 ^{го} поколения
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO ₂	диоксид кремния или кремнезем
SPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат
TBAB	тетрабутиламмоний бромид
TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилхлорсилан
<i>t</i> -BuOK	трет-бутоксид калия
TEA, Et ₃ N	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMS	тетраметилсилан
TosCl	<i>p</i> -толуолсульфонилхлорид
Tris-HCl	трис(гидроксиметил)аминометан гидрохлорид
Tween-20	полиоксиэтилен сорбитан монолаурат
Xantphos	4,5- <i>бис</i> (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos Pd G4	палладацикл Бухвальда 4 ^{го} поколения

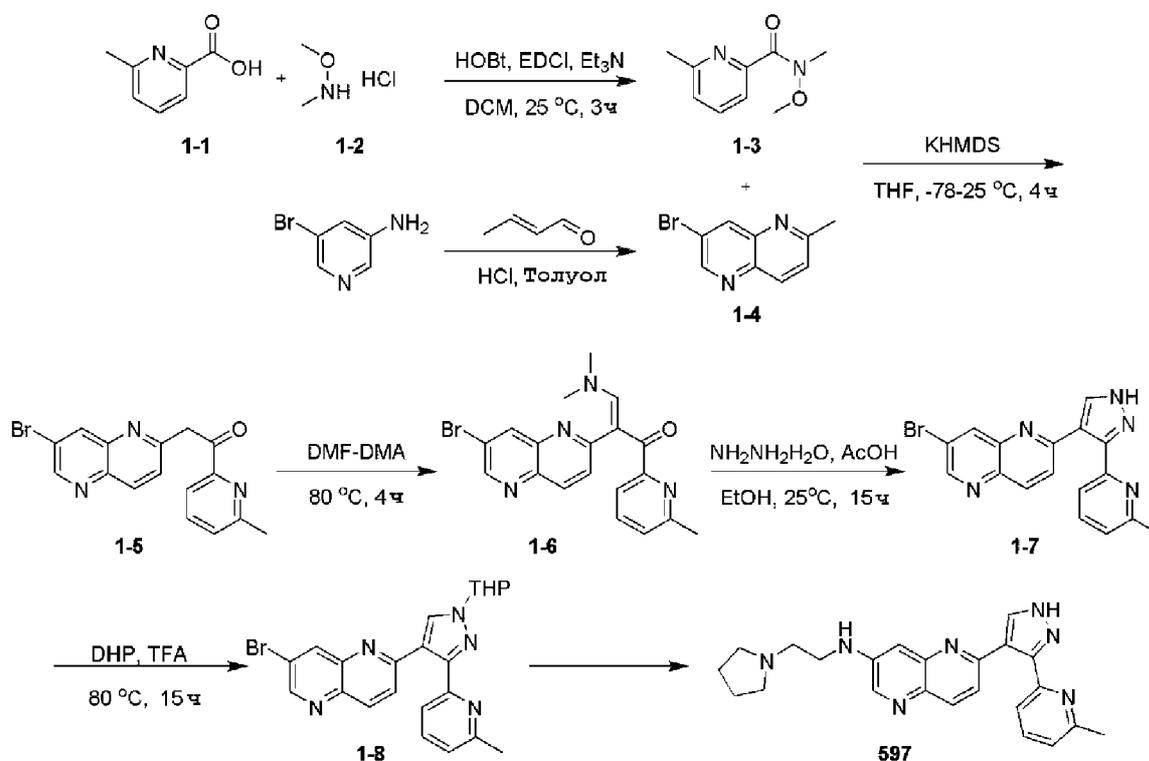
[225] Если не указано иное, все вещества, такие как реагенты, исходные вещества и растворители, были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën и т.п., и использовались без дополнительной очистки.

[226] Реакции осуществляли в атмосфере азота, если не указано иное. Ход реакций контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (анал. ВЭЖХ) и масс-спектрометрии, подробности которых приведены в конкретных примерах.

[227] Реакции обрабатывали, как описано конкретно в каждом получении; обычно реакционные смеси очищали экстракцией и другими методами очистки, такими как зависящая от температуры и растворителя кристаллизация и осаждение. Кроме того, реакционные смеси обычно очищали препаративной ВЭЖХ, обычно с использованием насадок для колонок Microsorb C18 и Microsorb BDS и обычных элюентов. Ход реакций

обычно отслеживали при помощи жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХМС). Изомеры были охарактеризованы, в основном, методом ядерной спектроскопии на эффекте Оверхаузера (NOE). Характеризацию продуктов реакции обычно осуществляют методом масс-спектрометрии и/или ^1H -ЯМР-спектроскопии. Для измерений методом ЯМР образцы растворяли в дейтерированном растворителе (CD_3OD , CDCl_3 или DMSO-d_6) и спектры ^1H -ЯМР получали на устройстве Varian Gemini 2000 (400 МГц) в стандартных условиях наблюдения. Масс-спектрометрическую идентификацию соединений обычно осуществляли с использованием метода ионизации электрораспылением (ESMS) на устройстве Applied Biosystems (Foster City, CA) модели API 150 EX или устройстве Agilent (Palo Alto, CA) модели 1200 LC/MSD.

[228] **Пример 1:** Синтез 6-[3-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**597**).



[229] Стадия А: Получение N-метокси-N,6-диметилпиколинамида. К раствору **1-1** (25,0 г, 0,182 моль), **1-2** (26,6 г, 0,273 моль), HOBT (29,5 г, 0,218 моль) и EDCI (41,8 г, 0,218 моль) в DCM (500 мл) добавляли Et_3N (73,7 г, 0,728 моль) по каплям при 25°C . Смесь затем перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали при помощи EA (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×500 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный продукт очищали на колонке (DCM:MeOH=20:1-10:1) с получением **1-3** (23 г, выход 70%) в виде желтого масла.

[230] Стадия В: Получение 7-бром-2-метил-1,5-нафтиридина (**1-4**). (E)-бут-2-еналь (30,66 г, 437 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли по каплям к 5-бромпиридин-3-амину (18,0 г, 104,0 ммоль) в HCl (1,8 л, 6 M) при 100°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при

100°C. Добавляли дополнительное количество (Е)-бут-2-енала (30,66 г, 437 ммоль) в толуоле (90 мл) одной порцией и смесь перемешивали при 100°C еще в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме досуха и рН остатка доводили до рН 8,0 с использованием твердого NaHCO₃. Эту процедуру повторяли четыре раза и неочищенные продукты объединяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА=100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения **1-4** в виде желтого твердого вещества (71 г, чистота 95%, выход 15,3%). [M+H]⁺ рассчитано для C₉H₈BrN₂ 222,99, найдено 222,9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H).

[231] Стадия С: Получение 2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-она (**1-5**). К раствору **1-4** (23,0 г, 103,6 ммоль) и **1-3** (18,7 г, 103,6 ммоль) в THF (250 мл) добавляли KHMDS (155 мл, 155,4 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь гасили H₂O (800 мл) и экстрагировали при помощи ЕА (3×1200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток промывали при помощи ЕА (2×100 мл) с получением **1-5** (11 г, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. Выделяли 15 г соединения **1-4**.

[232] Стадия D: Получение (Е)-2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-3-(диметиламино)-1-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**1-6**). Раствор **1-5** (11 г, 32,3 ммоль) в DMF-DMA (120 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80°C с получением **1-6**. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали непосредственно на следующей стадии (16 г). [M+H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₇BrN₄O 397,06, найдено 397,1.

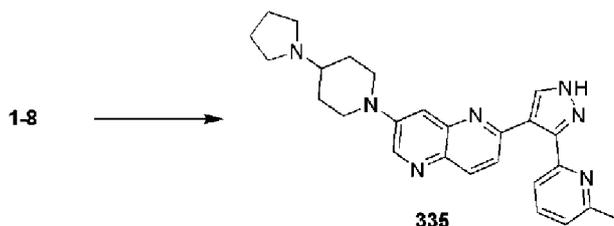
[233] Стадия E: Получение 7-бром-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**1-7**). К раствору **1-6** (16 г, неочищенный) в EtOH (80 мл) добавляли AcOH (13,8 г, 229,3 ммоль) и гидразин моногидрат (8,9 г, 177,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 25°C. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА=1:6~1:1) с получением **1-7** (6,0 г, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[234] Стадия F: Получение 7-бром-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**1-8**). К раствору **1-7** (5,0 г, 13,7 ммоль) в DHP (40 мл) добавляли TFA (0,15 мл, каталитическое количество). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. Смесь объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 1,0 г **1-7**). Реакционную смесь выливали в 100 мл H₂O. Смесь экстрагировали при помощи ЕА (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке (РЕ:ЕА=10:1~1:1) с получением **1-8** (5,4 г, выход 73%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₀BrN₅O 450,09, найдено 450,2.

[235] Стадия G: Получение 6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-

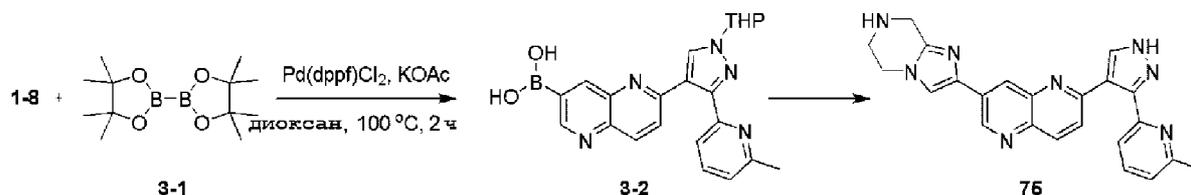
(пирролидин-1-ил)этил)-1,5-нафтиридин-3-амин (597). К соединению **1-8** (30 мг, 0,067 ммоль) и 1-(2-аминоэтил)пирролидину (11,4 мг, 0,100 ммоль) добавляли BrettPhos, (7,15 мг, 0,013 ммоль), BrettPhos Pd G4 (12,26 мг, 0,013 ммоль) и карбонат цезия, (65,1 мг, 0,200 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (666 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакцию смесь закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали TFA (0,5 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (7 до 35%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (34 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{25}N_7$ 40,22 найдено 400,2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,87 (с, 1H), 8,64 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,20-8,08 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,76 (т, $J=5,9$ Гц, 3H), 3,70-3,57 (м, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,17 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).

[236] **Пример 2:** Синтез 2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1,5-нафтиридина (**335**).



[237] В сосуд, содержащий соединение **1-8** (60 мг, 0,133 ммоль) и 4-(1-пирролидинил)пиперидин (31 мг, 0,200 ммоль), добавляли RuPhos, (6,22 мг, 0,013 ммоль), RuPhos Pd G2 (10,35 мг, 0,013 ммоль) и трет-бутоксид натрия, (38,4 мг, 0,400 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (700 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакцию смесь закрывали крышкой и перемешивали при 105°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1 мл TFA и перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (13 до 27%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (20 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{29}N_7$ 440,25 найдено 440,3.

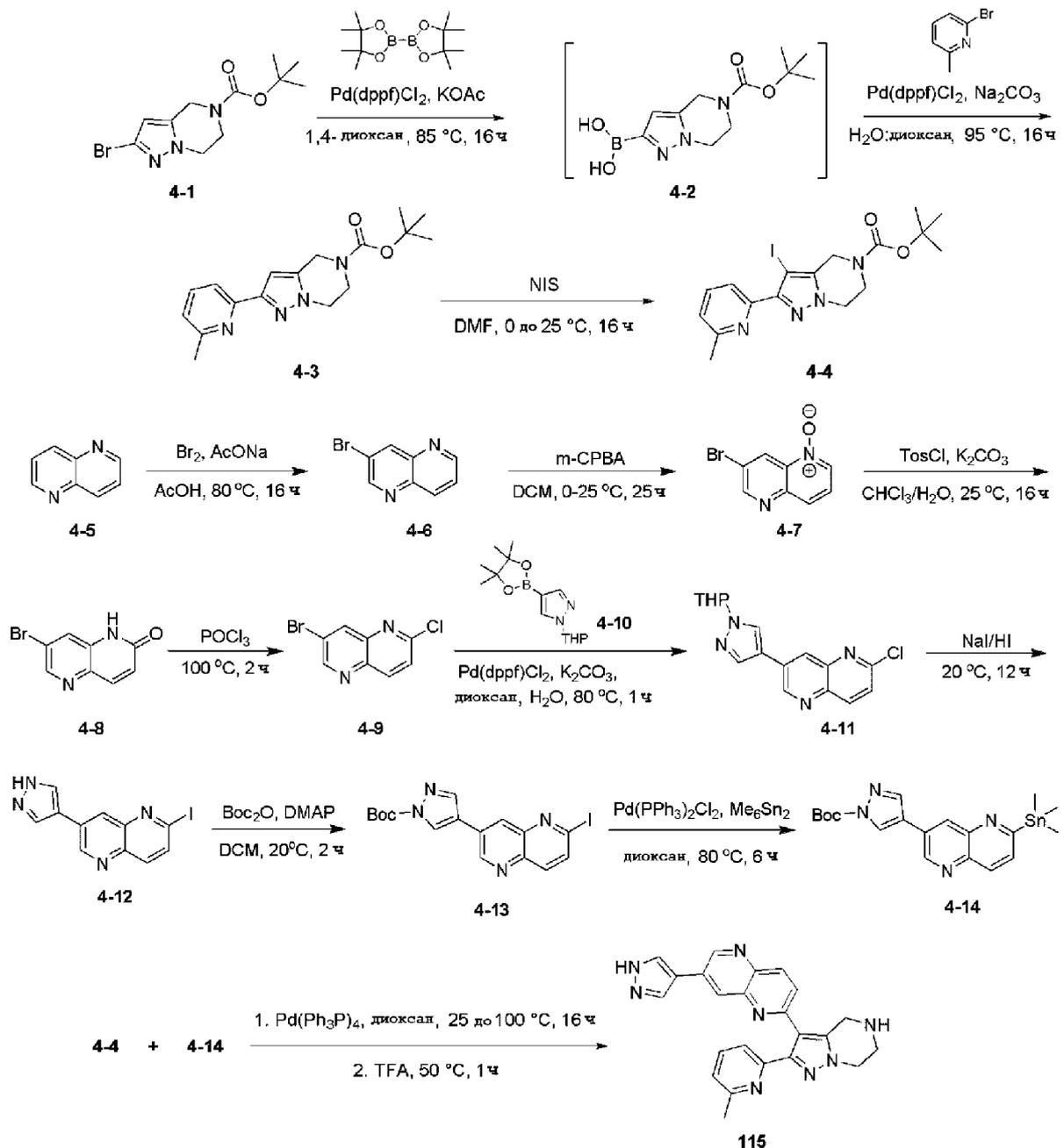
[238] **Пример 3:** Синтез 2-(3-(6-Метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)-1,5-нафтиридина (**75**).



[239] Стадия А: Получение (6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)бороновой кислоты (**3-2**). К раствору **1-8** (5×500 мг, 5×1,11 ммоль), **3-1** (5×423 мг, 5×1,67 ммоль) и КОАс (5×327 мг, 5×3,33 ммоль) в диоксане (5×25 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (5×81 мг, 5×0,111 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь выливали в H₂O (250 мл) и экстрагировали при помощи EA (4×100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (вода с 0,05% NH₃H₂O/ACN 5-25%, колонка (Gemini 150×25, 5мкм), 100 мл/мин) с получением **3-2** (1,2 г, выход 52%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₂BN₅O₃ 416,18, найдено 416,4.

[240] Стадия В: Получение 2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридина (**75**). В сосуд, содержащий соединение **3-2** (70 мг, 0,169 ммоль), добавляли *трет*-бутил 2-бром-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат (61,1 мг, 0,202 ммоль) с последующим добавлением трехосновного фосфата калия (107 мг, 0,506 ммоль), Xphos Pd G4 (14,51 мг, 0,017 ммоль) и Xphos (8,04 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (337 мкл) и 1,4-диоксан (337 мкл). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 105°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, фильтровали через слой целита, промывали при помощи THF (7 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1,2 мл TFA и перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (41,3 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₀N₈ 409,18 найдено 409,3.

[241] **Пример 4:** Синтез 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-7-(1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**115**).



[242] Стадия А: Получение (5-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)бороновой кислоты и *трет*-бутил 2-(6-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилата (**4-3**). Сосуд, содержащий *трет*-бутил 2-бром-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат **4-1** (300 мг, 0,993 ммоль), ацетат калия (292 мг, 2,98 ммоль), бис(пинаколато)дибор (504 мг, 1,986 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (145 мг, 0,199 ммоль) в 1,4-диоксане (4,7 мл), продували N_2 в течение 10 минут, затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и **4-2** использовали на следующей стадии в виде 0,21 М раствора. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BN}_3\text{O}_4$ 268,14, найдено 268,0. Сосуд, содержащий 2-бром-6-метилпиридин (0,226 мл, 1,986 ммоль), **4-2** в диоксане (4,7 мл, 0,993 ммоль Pd(dppf)Cl_2 (0,145 г, 0,199 ммоль) и карбонат натрия (0,316 г, 2,98 ммоль) в воде (1,8 мл) продували N_2 в течение 10 минут, затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь

фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 100% EA в гексане) с получением **4-3** (152 мг, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{22}N_4O_2$ 315,17, найдено 315,0.

[243] Стадия В: Получение *трет*-бутил 3-иод-2-(6-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилата (**4-4**). Сосуд, содержащий **4-3** (41 мг, 0,130 ммоль) в DMF (195 мкл), охлаждали до 0°C и добавляли NIS (58,7 мг, 0,261 ммоль). Через 5 минут смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали на слое диоксида кремния и очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 20% MeOH в DCM) с получением **4-4** (29,8 мг, выход 51,9%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{21}IN_4O_2$ 441,07, найдено 441,0.

[244] Стадия С: Получение 3-бром-1,5-нафтиридина (**4-6**). К смеси **4-5** (44,0 г, 338 ммоль) и AcONa (55,4 г, 676 ммоль) в AcOH (350 мл) добавляли по каплям раствор Br₂ (59,2 г, 372 ммоль) в AcOH (150 мл) при 80°C. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Смесь концентрировали для удаления AcOH, затем медленно разбавляли водой (100 мл), нейтрализовали твердым Na₂CO₃ до pH 7, экстрагировали при помощи EA (3×400 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=100:1-10:1) с получением **4-6** (30,0 г, 42% выход) в виде желтого твердого вещества.

[245] Стадия D: Получение 7-бром-1,5-нафтиридин 1-оксида (**4-7**). К раствору **4-6** (30,0 г, 144 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли m-CPBA (35,0 г, 172 ммоль) по порциям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 25 ч при 25°C. Реакционную смесь промывали последовательно насыщенным раствором Na₂SO₃ (200 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (300 мл), а затем промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем растирания в порошок с EA (200 мл) с получением **4-7** (18,0 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_8H_5BrN_2O$ 224,96, найдено 225,0.

[246] Стадия E: Получение 7-бром-1,5-нафтиридин-2(1Н)-она (**4-8**).

[247] К смеси **4-7** (13,0 г, 57,8 ммоль), TosCl (13,2 г, 69,4 ммоль) в CHCl₃ (130 мл) добавляли K₂CO₃ (23,9 г, 173 ммоль) в H₂O (43 мл) по каплям. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали водой (200 мл) и сушили с получением **4-8** (15,0 г, чистота 83%) в виде белого твердого вещества.

[248] Стадия F: Получение 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (**4-9**). Раствор **4-8** (12,0 г, 53,3 ммоль) в POCl₃ (220,0 г) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь гасили H₂O (200 мл), подщелачивали раствором 3,0 M NaOH до pH 8, фильтровали. Лепешку промывали H₂O (100 мл). Остаток сушили в вакууме с получением **4-9** (13,0 г, выход 80%, чистота 91%) в виде серого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_8H_4BrClN_2$ 242,92, найдено 242,9.

[249] Стадия G: Получение 2-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**4-11**). Смесь **4-9** (9,0 г, 37,0 ммоль), **4-10** (10,3 г, 37,0 ммоль), K_2CO_3 (15,3 г, 111 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,7 г, 3,70 ммоль) в диоксане (150 мл) и H_2O (15 мл) перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 ч при $80^\circ C$. Реакционную смесь очищали на колонке (EA:PE=1:5 до 1:1) с получением **4-11** (5,7 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

[250] Стадия H: Получение 2-иод-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**4-12**). Смесь **4-11** (5,0 г, 15,9 ммоль), NaI (14,3 г, 95,4 ммоль) в HI (100 мл) перемешивали в течение 12 ч при $20^\circ C$. Реакционную смесь подщелачивали твердым $NaHCO_3$ до pH 8, экстрагировали при помощи EA (3×200 мл). Органический слой промывали Na_2SO_3 (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **4-12** (3,5 г, 70% выход) в виде желтого твердого вещества.

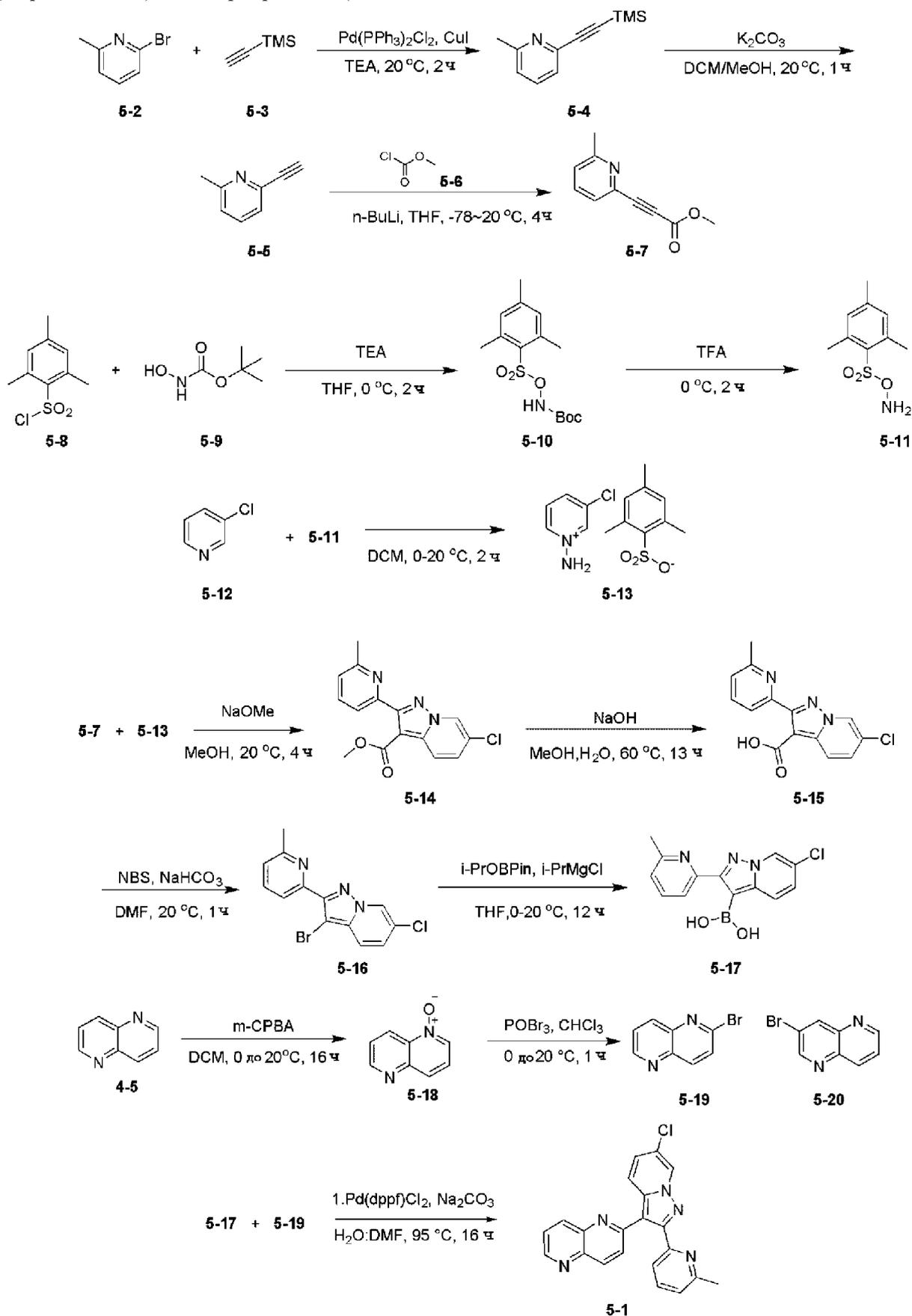
[251] Стадия I: Получение *трет*-бутил 4-(6-иод-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (**4-13**). Смесь **4-12** (1,0 г, 3,11 ммоль), Woc_2O (1,4 г, 6,22 ммоль), DMAP (189 мг, 1,55 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при $20^\circ C$. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EA:PE=1:5 до 1:1) с получением **4-13** (1,0 г, выход 76%, выход 95%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{15}IN_4O_2$ 423,02, найдено 422,9.

[252] Стадия J: Получение *трет*-бутил 4-(6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (**4-14**). Раствор **4-13** (850 мг, 2,01 ммоль), Sn_2Me_6 (3,4 г, 10,2 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (142 мг, 0,201 ммоль) в диоксане (10,0 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (50 до 80%) ацетонитрила в воде с 0,05% гидроксида аммония с получением **4-14** (450 мг, выход 38%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{24}N_4O_2Sn$ 461,09, найдено 461,2.

[253] Стадия K: Получение 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**115**). Сосуд, содержащий **4-14** (24,06 мг, 0,052 ммоль), **4-4** (30 мг, 0,068 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (3,03 мг, 2,62 мкмоль) в диоксане (524 мкл), продували N_2 в течение 10 минут, затем оставляли для перемешивания в течение 1 ч при $25^\circ C$. Реакционную смесь затем нагревали до $100^\circ C$ в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли SilaMetS® Цистеин (0,052 ммоль) и оставляли для перемешивания в течение 2 ч при $25^\circ C$. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до $50^\circ C$ в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,8 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{20}N_8$ 409,18, найдено 409,2.

[254] **Пример 5:** Синтез 2-(6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-

а] пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**5-1**).



[255] Стадия А: Получение 2-метил-6-((триметилсилил)этинил)пиридина (**5-4**).
 Раствор **5-2** (100,0 г, 582 ммоль), **5-3** (114,2 г, 1162 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10,0 г, 14,6

ммоль) и CuI (11,0 г, 58,2 ммоль) в TEA (1000 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного **5-4** (120,0 г чистота, 75%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{15}NSi$ 190,10, найдено 190,0.

[256] Стадия В: Получение 2-этинил-6-метилпиридина (**5-5**). Раствор **5-4** (120 г, 476 ммоль), K_2CO_3 (197 г, 1428 ммоль) в DCM (800 мл) и MeOH (400 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H_2O (300 мл), экстрагировали при помощи EA (3×500 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EA:PE=1:20 до 1:10) с получением **5-5** (36,0 г, выход 53%, от двух стадий) в виде желтого масла.

[257] Стадия С: Получение метил 3-(6-метилпиридин-2-ил)пропиолата (**5-7**). К раствору **5-5** (36,0 г, 290 ммоль) в THF (500 мл) добавляли n-BuLi (128,0 мл, 319 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли **5-6** (134,7 г, 1425 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (500 мл), экстрагировали при помощи EA (500 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (300 мл ×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EA/PE=1/50 до 1/5) с получением **5-7** (38,7 г, 72% выход) в виде желтого твердого вещества.

[258] Стадия D: Получение *трет*-бутил ((мезитилсульфонил)окси)карбамата (**5-11**). К смеси **5-8** (80,0 г, 367 ммоль), **5-9** (53,7 г, 404 ммоль) в THF (800 мл) добавляли TEA (44,4 г, 440 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли H_2O (500 мл), экстрагировали при помощи DCM (500 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **5-10** (110,0 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

[259] Стадия E: Получение O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (**5-11**). К раствору TFA (400 мл) добавляли **5-10** (110,0 г, 360 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (2 л). Осадок фильтровали, промывали H_2O (200 мл ×6) до pH=7. Лепешку разбавляли DCM (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали. Фильтрат **5-11** использовали непосредственно на следующей стадии (500 мл, 0,72 М в DCM).

[260] Стадия F: Получение 1-амино-3-хлорпиридин-1-ий 2,4,6-триметилбензолсульфоната (**5-13**). К раствору **5-11** (500 мл, 0,72 М в DCM) добавляли **5-12** (25,0 г, 221,2 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли PE (2 л). Осадок фильтровали; лепешку сушили в вакууме с получением **5-13** (35,0 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

[261] Стадия G: Получение метил 6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (**5-14**). К раствору **5-7** (15,0 г, 85,7 ммоль), **5-13** (31,0 г, 94,3 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли NaOMe (9,3 г, 171,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EA/PE=1/10 до 1/3) с получением **5-14** (3,0 г, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$ 302,06, найдено 302,0.

[262] Стадия H: Получение 6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (**5-15**). К раствору **5-14** (3,0 г, 9,97 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaOH (2,0 г, 49,85 ммоль) в H₂O (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 13 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H₂O (10 мл), подкисляли при помощи HOAc до pH=6, экстрагировали при помощи DCM (30 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **5-15** (2,4 г, выход 85%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$ 288,05, найдено 288,0.

[263] Стадия I: Получение 3-бром-6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (**5-16**). К смеси **5-15** (2,4 г, 8,36 ммоль), NaHCO₃ (1,4 г, 16,72 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NBS (1,8 г, 10,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл), экстрагировали при помощи EA (50 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл ×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **5-16** (2,5 г, выход 93%, чистота 86%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_9BrClN_3$ 321,97, найдено 321,9.

[264] Стадия J: Получение (6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)бороновой кислоты (**5-17**). К смеси **5-16** (300 мг, 0,93 ммоль) и *i*-PrOBPin (1,04 г, 5,58 ммоль) в THF (16 мл) по каплям добавляли *i*-PrMgCl (2,4 мл, 4,66 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали при помощи EA (150 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (50 до 80%) ацетонитрила в воде с 0,05% гидроксида аммония с получением **5-17** (60 мг, выход 20%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{11}BClN_3O_2$ 288,06, найдено 288,2.

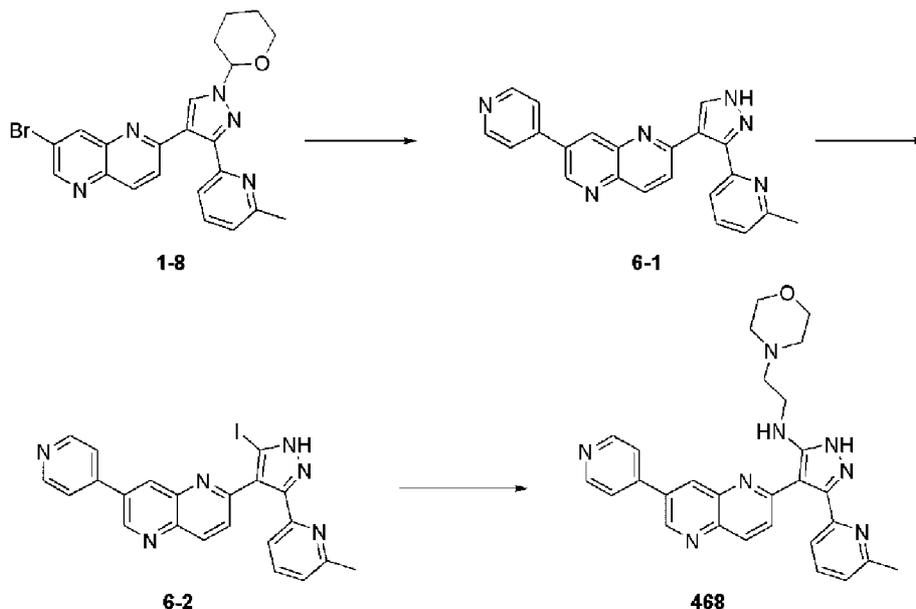
[265] Стадия K: Получение 1,5-нафтиридин 1-оксида (**5-18**). К раствору **4-5** (40,0 г, 306 ммоль) в DCM (0,8 л) добавляли *m*-CPBA (58,4 г, 338 ммоль) несколькими порциями при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Маточный фильтрат концентрировали досуха, растирали в порошок с PE (2 × 200 мл) и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA=10/1 до DCM/MeOH=100/1~10/1) с

получением **5-18** (39,0 г, выход 84%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_8H_6N_2O$ 147,05, найдено 147,3.

[260] Стадия L: Получение 2-бром-1,5-нафтиридина и 3-бром-1,5-нафтиридина (**5-19** и **5-20**). К раствору **5-18** (36 г, 246,3 ммоль) в $CHCl_3$ (0,26 л) по каплям добавляли раствор $POBr_3$ (84,6 г*3, 295,5 ммоль) в $CHCl_3$ (0,18 л) при 0°C. После добавлений смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем перемешивали при 20°C еще в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (300 мл) по порциям. Полученную смесь экстрагировали DCM (200 мл*3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA=100/1~1/1) два раза с получением **5-19** (13,3 г, выход 15%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества, **5-20** (6,8 г, чистота 87%) в виде белого твердого вещества и смеси **5-19** с **5-20** (3,8 г) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_8H_5BrN_2$ 208,96, найдено 209,0.

[267] Стадия M: Получение 2-(6-хлор-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**5-1**). Сосуд, содержащий **5-19** (29,1 мг, 0,139 ммоль), **5-17** (20 мг, 0,070 ммоль), карбонат натрия (22,12 мг, 0,209 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10,18 мг, 0,014 ммоль) в дегазированной воде (116 мкл):DMF (232 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (10,9 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{14}ClN_5$ 372,09, найдено 372,2.

[268] **Пример 6:** Синтез 3-(6-метилпиридин-2-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-4-(7-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (**468**).



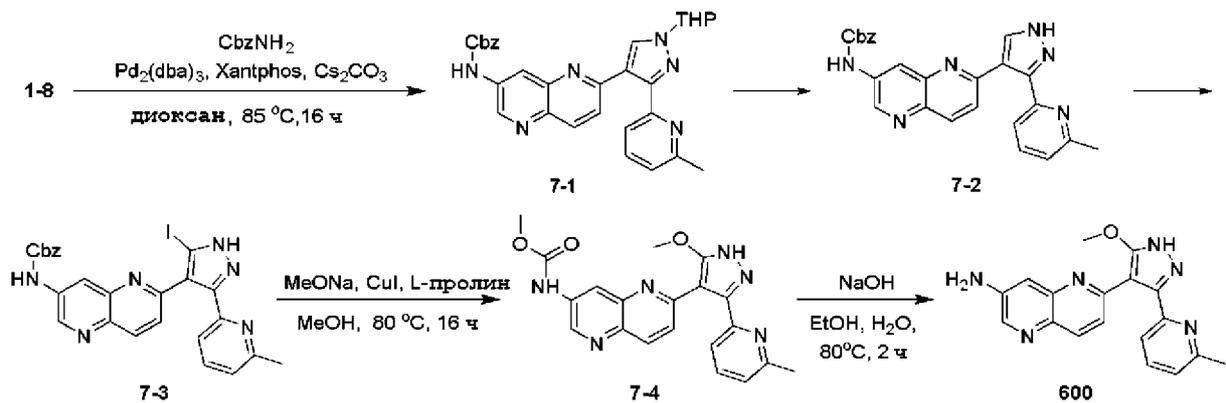
[269] Стадия A: Получение промежуточного соединения **6-1**. В сосуд добавляли 4-пиридинбороновую кислоту (12,0 мг, 0,096 ммоль), ацетат палладия(II) (1,658 мг, 7,38

мкмоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (7,04 мг, 0,015 ммоль), карбонат цезия (72,2 мг, 0,222 ммоль) и полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (250 мкл) в условиях деаэрирования с последующим добавлением исходного раствора **1-8** (35,0 мг, 0,074 ммоль) в дегазированном THF (250 мкл). Полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 16 ч, затем фильтровали через слой целита, промывали на фильтре при помощи THF (3 мл) и концентрировали. Остаток обрабатывали TFA (1 мл) при 55°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (7 до 22%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением 2TFA соли промежуточного соединения **6-1** (18,0 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{16}N_6$ 365,14, найдено 365,1.

[270] Стадия В: Получение промежуточного соединения **6-2**. Раствор **6-1**, 2TFA (14 мг, 0,024 ммоль) в DMF (350 мкл) обрабатывали н-иодсукцинимидом (15 мг, 0,067 ммоль) при комнатной температуре и затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Прозрачный желтый раствор при нагревании становился мутным желтым раствором. Через 15 ч в реакционную смесь добавляли дополнительное количество н-иодсукцинимида (25 г) (26 мг, 0,116 ммоль) и нагревали продолжали еще в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 15% метанола в DCM) с получением промежуточного соединения **6-2** (13 мг, чистота 80%, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{15}IN_6$ 491,04, найдено 491,0.

[271] Стадия С: Получение 3-(6-метилпиридин-2-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-4-(7-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**468**). В сосуд, содержащий **6-2** (13 мг, 0,021 ммоль), добавляли 4-(2-аминоэтил)морфолин (4,18 мкл, 0,032 ммоль), BrettPhos Pd G4 (1,953 мг, 2,121 мкмоль), BrettPhos (1,139 мг, 2,121 мкмоль) и полученную смесь продували азотом и обрабатывали LiHMDS, 1M в THF (70 мкл, 0,070 ммоль) в атмосфере азота. Полученную темную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали при помощи THF (2 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 22%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (3,9 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{28}N_8O$ 493,24, найдено 493,2.

[272] **Пример 7.** Синтез 6-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**600**).



[273] Стадия А: Получение бензил (6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)карбамата (**7-1**). К раствору **1-8** (3,0 г, 6,66 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли бензилхлорформиат (1,51 г, 9,99 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (610 мг, 0,666 ммоль), Xantphos (1,15 г, 2,0 ммоль) и карбонат цезия (3,25 г, 9,99 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме и продували N_2 3 раза. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали при помощи EA (50 мл \times 3). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл \times 3) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент PE/EA 6:1 до 1:2) с получением **7-1** (2,0 г, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,4.

[274] Стадия В: Получение промежуточного соединения **7-2**. **7-1** (2,0 г, 3,8 ммоль) добавляли к раствору 1М хлористого водорода в этилацетате (40 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3,0 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли при помощи EA (80 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором (40 мл \times 3). Смесь сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме досуха с получением **7-2** (1,6 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

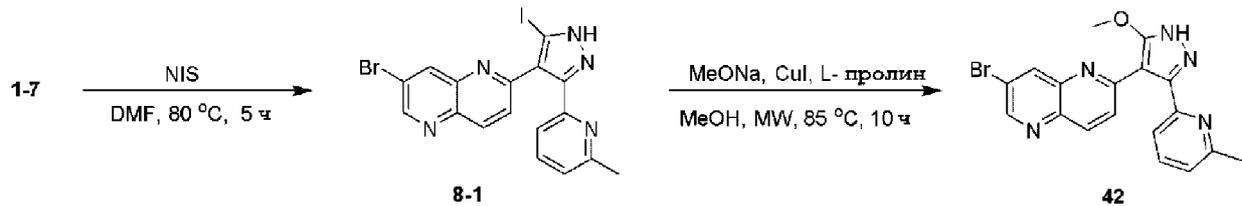
[275] Стадия С: Получение бензил (6-(5-иод-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)карбамата (**7-3**). К раствору **7-2** (1,5 г, 3,43 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NIS (3,1 г, 13,75 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл). Смесь фильтровали. Лепешку сушили и промывали при помощи EA (5 мл \times 2) с получением **7-3** (1,0 г) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{IN}_6\text{O}_2$ 563,06, найдено 563,0.

[276] Стадия D: Получение метил (6-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)карбамата (**7-4**). К раствору **7-3** (450 мг, 0,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли метоксид натрия (432 мг, 8,0 ммоль), иодид меди(I) (76 мг, 0,4 ммоль) и L-пролин (92 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (градиент РЕ/ЕА 5:1 до 1:2) с получением **7-4** (220 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{18}N_6O_3$ 391,14, найдено 391,3.

[277] Стадия Е: Получение 6-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**600**). К смеси **7-4** (180 мг, 0,46 ммоль) в EtOH/H₂O (2 мл/2 мл) добавляли NaOH (110,0 мг, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Растирание в порошок с EtOH/H₂O (3 мл/3 мл) давало указанное в заголовке соединение (88 мг) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{16}N_6O$ 333,14, найдено 333,1.

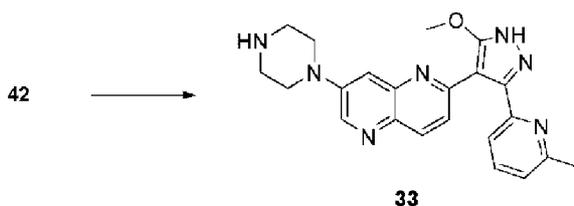
[278] **Пример 8:** Синтез 7-бром-2-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**42**).



[279] Стадия А: Получение 7-бром-2-(5-иод-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**8-1**). К раствору **1-7** (3,0 г, 8,19 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NIS (2,8 г, 12,29 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Затем смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и затем экстрагировали при помощи ЕА (50 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали в порошок с ЕА (5 мл) и собирали фильтрованием с получением **8-1** (3,0 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{11}BrIN_5$ 491,92, найдено 492,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,04 (с, 1H), 8,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,65-8,54 (м, 2H), 8,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,00 (с, 3H).

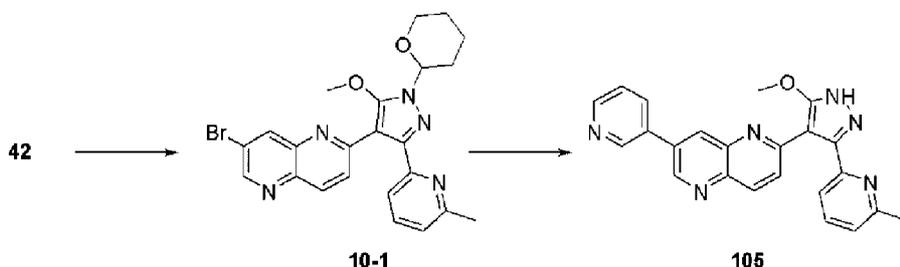
[280] Стадия В: Получение 7-бром-2-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**42**). К раствору **8-1** (100 мг × 4, 0,20 ммоль × 4) в MeOH (10 мл × 4) добавляли метоксид натрия (55 мг × 4, 1,02 ммоль × 4), CuI (19 мг × 4, 0,10 ммоль × 4) и L-пролин (22 мг × 4, 0,20 ммоль × 4). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения (MW) при 85°C в течение 10 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент РЕ/ЕА 5:1 до 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (**42**) (400 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{14}BrN_5O$ 396,04, найдено 396,1.

[281] **Пример 9:** Синтез 2-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридина (**33**).



[282] В сосуд, содержащий **42** (16,19 мг, 0,041 ммоль), добавляли пиперазин (14,07 мг, 0,163 ммоль), *tris*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,74 мг, 4,08 мкмоль), RuPhos (3,81 мг, 8,17 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (5,89 мг, 0,061 ммоль). Содержимое сосуда продували азотом и добавляли диоксан (163 мкл). Реакционную смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 10 минут и затем перемешивали при 105°C в течение 50 мин. Темную суспензию фильтровали через слой целита и промывали на фильтре при помощи THF (3 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 45%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (8,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{23}N_7O$ 402,20, найдено 402,1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,06 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89-7,84 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,82 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,49 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,91 (с, 3H).

[283] **Пример 10:** Синтез 2-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**105**).

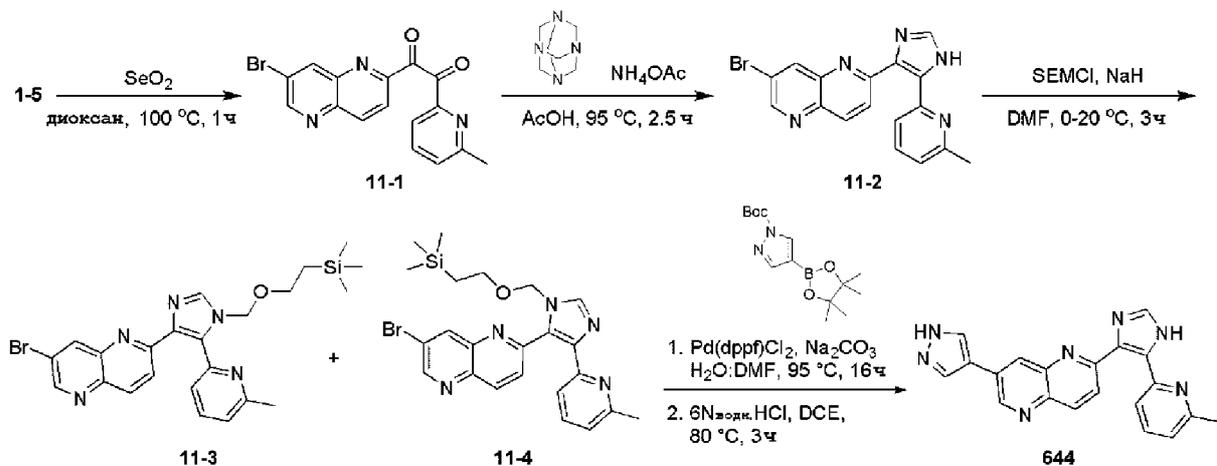


[284] Стадия А: В сосуд, содержащий **42** (100 мг, 0,252 ммоль), добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (7,20 мг, 0,038 ммоль) с последующим добавлением DMF (1,2 мл). Полученную желтую суспензию обрабатывали 3,4-дигидро-2H-пираном (0,115 мл, 1,262 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Затем добавляли триэтиламин (10,55 мкл, 0,076 ммоль) и полученную смесь концентрировали и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (0 до 100% ЕА в гексане) с получением желаемого промежуточного соединения 7-бром-2-(5-метокси-3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**10-1**) (32 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{22}BrN_5O_2$ 480,10, найдено 480,0.

[285] Стадия В: В сосуд, содержащий пиридин-3-бороновую кислоту (4,98 мг, 0,031 ммоль), добавляли ацетат палладия (II) (0,935 мг, 4,16 мкмоль), XPhos (3,97 мг, 8,33

мкмоль) и карбонат цезия (20,35 мг, 0,062 ммоль). Содержимое сосуда продували азотом, затем добавляли раствор **10-1** (10 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (95 мкл) и воду (9,46 мкл). Смесь перемешивали при 105°C в течение 3,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали 2 мл THF. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток обрабатывали 0,7 мл TFA при 50 в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (15 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{18}N_6O$ 395,15, найдено 395,3.

[286] **Пример 11:** Синтез 2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**644**).



[287] Стадия А: Получение 1-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1,2-диона (**11-1**). Раствор **1-5** (7,0 г, 20,5 ммоль), SeO_2 (6,8 г, 61,5 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **11-1** (7,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{10}BrN_3O_2$ 356,00, найдено 356,1.

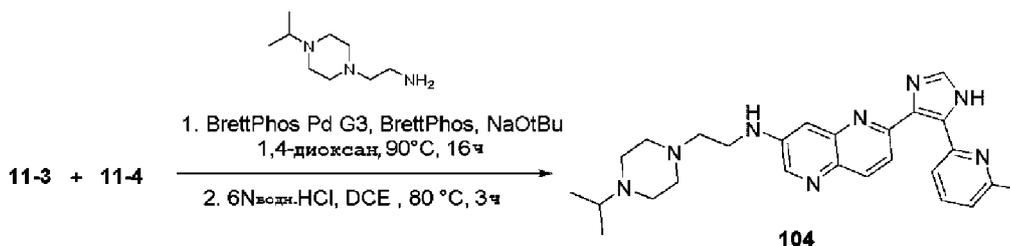
[288] Стадия В: Получение 7-бром-2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**11-2**). Раствор неочищенного **11-1** (7,0 г, 19,7 ммоль), гексамина (8,3 г, 59,1 ммоль) и NH_4OAc (9,1 г, 118 ммоль) в $AcOH$ (100 мл) перемешивали при 95°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) до $pH=9$. Смесь экстрагировали ЕА (400 мл $\times 3$). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (400 мл $\times 2$), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ЕА:MeOH=1:0 до 10:1) с получением **11-2** (3,6 г, выход 39%, чистота 74%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{12}BrN_5$ 366,03, найдено 366,2.

[289] Стадия С: Получение 7-бром-2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**11-3**) и 7-бром-2-(4-

(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (**11-4**). К раствору **11-2** (3,3 г, 9,01 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NaN (469 мг, 11,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли SEMCl (1,8 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл), экстрагировали при помощи EA (200 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (200 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=10:1~1:1) с получением смеси изомеров **11-3** и **11-4** (2,0 г, выход 43%, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₆BrN₅OSi 496,11, найдено 496,3.

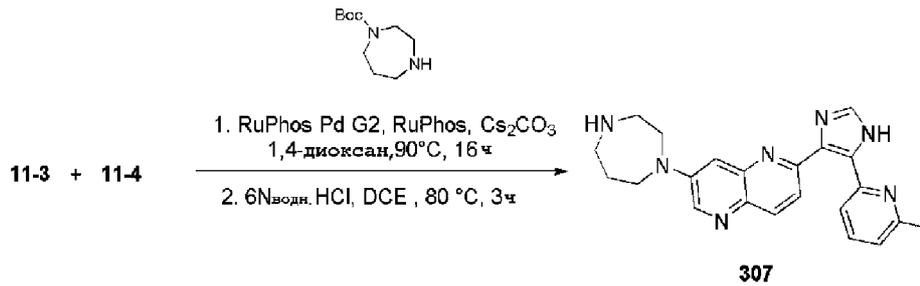
[290] Стадия D: Получение 2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**644**). Сосуд, содержащий пинаколовый эфир 1-воспиразол-4-бороновой кислоты (28,5 мг, 0,097 ммоль), **11-3** и **11-4** (40,0 мг, 0,081 ммоль), карбонат натрия (34,2 мг, 0,322 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (11,8 мг, 0,016 ммоль) в дегазированной воде (161 мкл):DMF (645 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 M водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 95%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (14,3 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₀H₁₅N₇ 354,14, найдено 354,1.

[291] **Пример 12:** Синтез N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**104**).



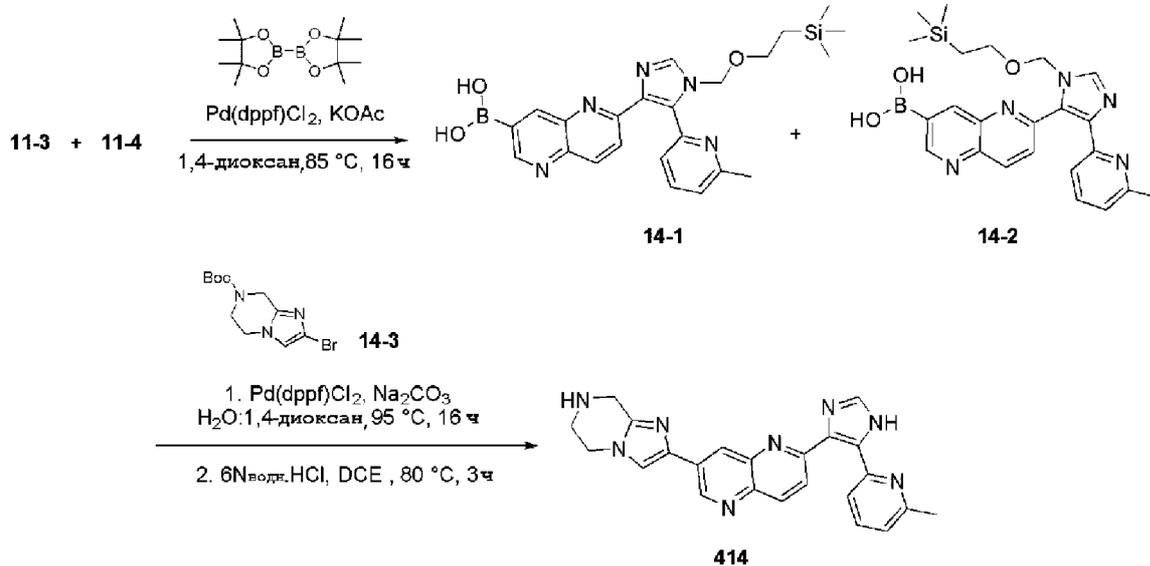
[292] Сосуд, содержащий **11-3** и **11-4** (19,0 мг, 0,038 ммоль), 2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-этиламин (24,69 мг, 0,144 ммоль), трет-бутоксид натрия (11,03 мг, 0,115 ммоль), BrettPhos (2,05 мг, 3,83 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (3,47 мг, 3,83 мкмоль) в дегазированном 1,4-диоксане (382 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 M водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (7,4 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₃₂N₈ 457,28, найдено 457,3.

[293] **Пример 13:** Синтез 7-(1,4-дiazепан-1-ил)-2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**307**).



[294] Сосуд, содержащий **11-3** и **11-4** (19 мг, 0,038 ммоль), RuPhos (3,57 мг, 7,65 мкмоль), 1-Вос-гексагидро-1,4-дiazепин (30,7 мг, 0,153 ммоль), трет-бутоксид натрия (11,03 мг, 0,115 ммоль) и RuPhos Pd G2 (5,94 мг, 7,65 мкмоль) в 1,4-диоксане (250 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,7 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₃N₇ 386,20, найдено 386,2.

[295] **Пример 14:** Синтез 2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)-1,5-нафтиридина (**414**).

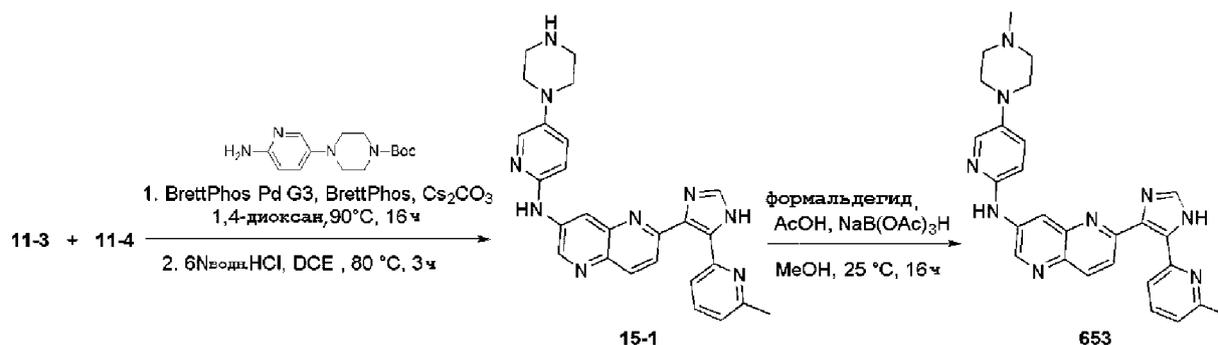


[296] Стадия А: Получение 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)бороновой кислоты и (6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)бороновой кислоты. Сосуд, содержащий **11-3** и **11-4** (50 мг, 0,101 ммоль), бис(пинаколато)дибор (33,2 мг, 0,131 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (14,74 мг, 0,020 ммоль) и ацетат калия (29,7 мг, 0,302 ммоль) в 1,4-диоксане (0,480 мл), продували N₂ в течение 5 минут, затем нагревали до 85°C в течение 16 ч. Неочищенные **14-1** и **14-2**

использовали непосредственно в виде 0,21 М раствора в диоксане в последующей реакции. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{28}BN_5O_3Si$ 462,21, найдено 462,0.

[297] Стадия В: Получение 2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-7-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)-1,5-нафтиридина (**414**). Сосуд, содержащий **14-1** и **14-2** (480 мкл, 0,101 ммоль, неочищенные, 0,21 М в диоксане), **14-3** (30,5 мг, 0,101 ммоль), карбонат натрия (32,1 мг, 0,303 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (14,78 мг, 0,020 ммоль) в воде (240 мкл), продували N_2 в течение 10 минут, затем нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (12,4 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{20}N_8$ 409,18, найдено 409,2.

[298] **Пример 15:** Синтез N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**653**).

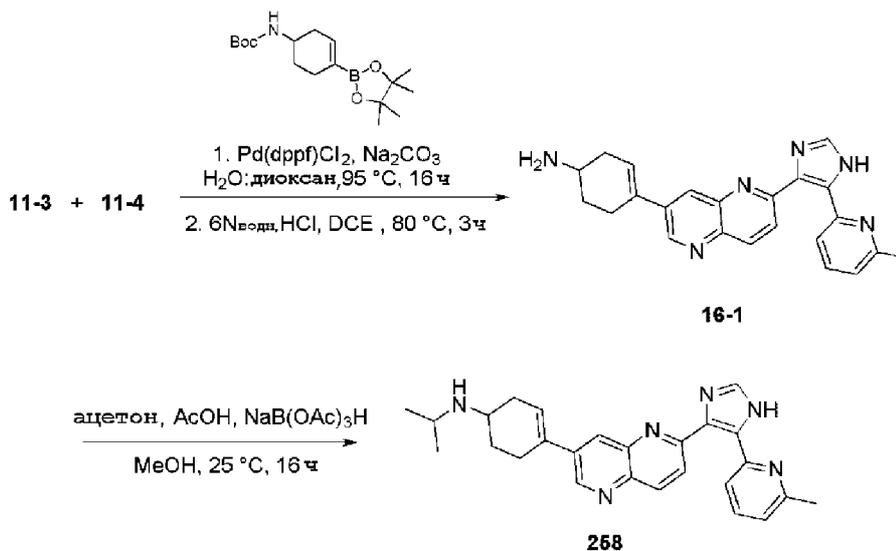


[299] Стадия А: Получение 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**15-1**). Сосуд, содержащий **11-3** и **11-4** (50,1 мг, 0,101 ммоль), *трет*-бутил 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (33,7 мг, 0,121 ммоль), карбонат цезия (99,0 мг, 0,303 ммоль), BrettPhos (10,83 мг, 0,020 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (18,6 мг, 0,020 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (673 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 80%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли **15-1** (44,6 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{25}N_9$ 464,22, найдено 464,2.

[300] Стадия В: Получение N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**653**). Сосуд, содержащий **15-1** (10,38 мг, 0,022 ммоль), формальдегид 37% масс. в H_2O (3,33 мкл, 0,045 ммоль) и AcOH (1,28 мкл, 0,022 ммоль) в метаноле (0,2 мл), перемешивали при 25°C в

течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (16,67 мг, 0,079 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (0,2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,8 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₇N₉ 478,24, найдено 478,1.

[301] **Пример 16:** Синтез N-изопропил-4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-амина (**258**).

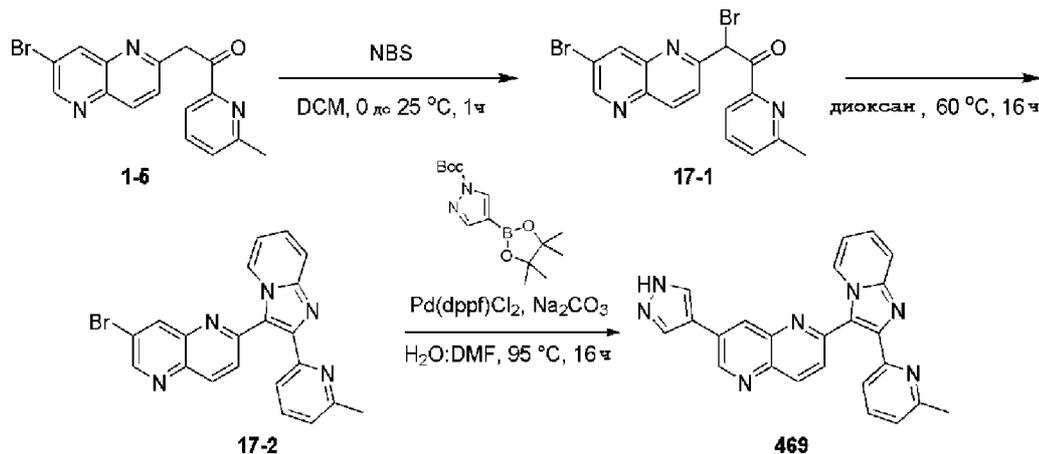


[302] Стадия А: Получение 4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-амина (**16-1**). Смесь пинаколового эфира 4-(N-Вос-амино)циклогекс-1-енил-1-бороновой кислоты (33,9 мг, 0,105 ммоль), **11-3** и **11-4** (40,0 мг, 0,081 ммоль), карбоната натрия (34,2 мг, 0,322 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (11,8 мг, 0,016 ммоль) в дегазированной воде (130 мкл):диоксане (300 мкл) нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли **16-1** (45,5 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₂N₆ 383,19, найдено 383,2.

[303] Стадия В: Сосуд, содержащий **16-1** (10,0 мг, 0,026 ммоль), ацетон (3,85 мкл, 0,052 ммоль) и AcOH (1,50 мкл, 0,061 ммоль) в метаноле (0,2 мл), перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (16,67 мг, 0,079 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (0,2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (6,0 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₈N₆ 425,24, найдено 425,1.

[304] **Пример 17:** Синтез 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**469**).

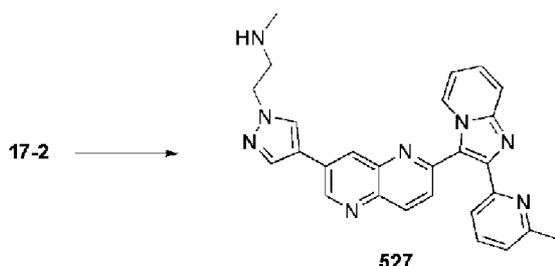


[305] Стадия А: Получение 2-бром-2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-она (**17-1**). Смесь **1-5** (2,3 г, 6,9 ммоль) в DCM (50 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли NBS (1,2 г, 6,9 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=3/1) с получением **17-1** (2,6 г, выход 81%, чистота 91%) в виде коричневого масла. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{11}Br_2N_3O$ 421,92, найдено 421,8.

[306] Стадия В: Получение 7-бром-2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**17-2**). К смеси **17-1** (2,6 г, 6,17 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 2-аминопиридин (1,8 г, 18,52 ммоль), смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь растирали в порошок с EA (50 мл), фильтровальную лепешку собирали и сушили в вакууме с получением **17-2** (1,7 г, выход 63%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{14}BrN_5$ 416,04, найдено 415,9.

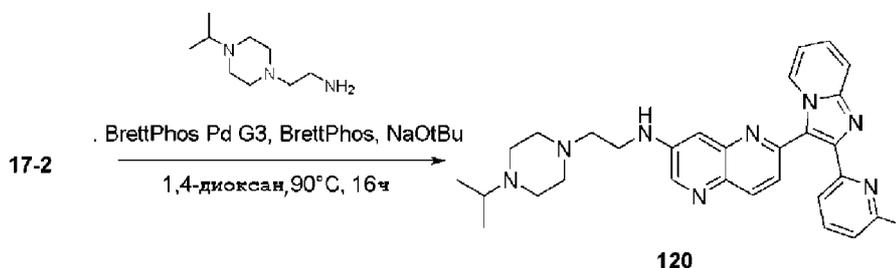
[307] Стадия С: Получение 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**469**). Сосуд, содержащий пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (14,13 мг, 0,048 ммоль), **17-2** (10,0 мг, 0,024 ммоль), карбонат натрия (7,64 мг, 0,072 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (3,92 мг, 4,80 мкмоль) в дегазированной воде (200 мкл):DMF (400 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Вос группу удаляли в процессе реакции Сузуки. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (2,7 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{17}N_7$ 404,15, найдено 404,2.

[308] **Пример 18:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (**527**).



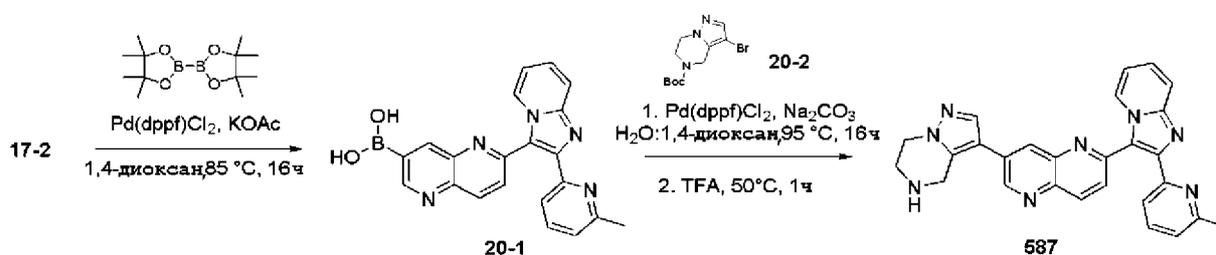
[309] Для получения указанного в заголовке соединения использовали процедуру Примера 17 с дополнительной стадией удаления Вос-защиты. TFA (300 мкл) добавляли к остатку и нагревали до 50°C в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме перед очисткой. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{24}N_8$ 461,21, найдено 461,2.

[310] **Пример 19:** Синтез N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (120).



[311] Сосуд, содержащий 17-2 (30 мг, 0,072 ммоль), 2-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-этиламин (24,69 мг, 0,144 ммоль), трет-бутоксид натрия (20,78 мг, 0,216 ммоль), BrettPhos (3,87 мг, 7,21 мкмоль) и BrettPhos Pd G3 (6,53 мг, 7,21 мкмоль) в дегазированном 1,4-диоксане (360 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (36,1 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{34}N_8$ 507,29, найдено 507,2.

[312] **Пример 20:** Синтез 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиперазин-3-ил)-1,5-нафтиридина (587).

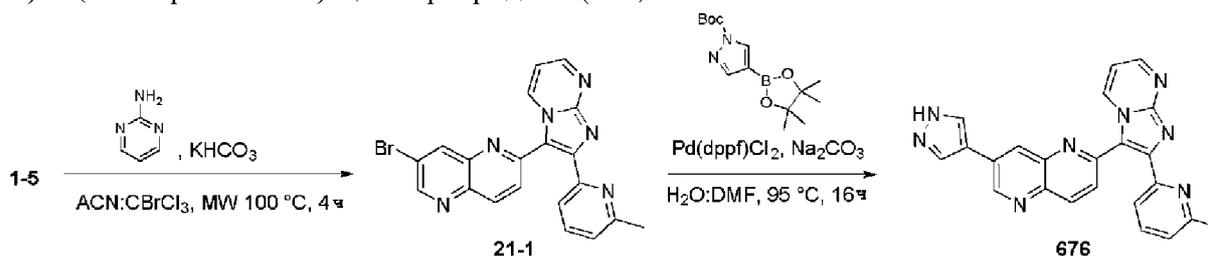


[313] Стадия А: Получение (6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)бороновой кислоты (20-1). Сосуд, содержащий 17-2 (550 мг, 1,32 ммоль), бис(пинаколато)дифтор (671 мг, 2,64 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (193 мг, 0,264 ммоль) и ацетат калия (389 мг, 3,96 ммоль) в 1,4-диоксане (6,30 мл), продували N₂ в течение 5 минут, затем нагревали до 85°C в течение 16 ч. Неочищенный 20-1 использовали

непосредственно в последующей реакции в виде 0,21 М раствора в диоксане. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{16}BN_5O_2$ 382,14, найдено 382,0.

[314] Стадия В: Получение 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**587**). Сосуд, содержащий **20-1** (15 мг, 0,039 ммоль, неочищенный, 0,21 М в диоксане), **20-2** (17,84 мг, 0,059 ммоль), карбонат натрия (8,34 мг, 0,079 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (5,76 мг, 7,87 мкмоль) в воде (65,6 мкл):1,4-диоксане (131 мкл), продували N_2 в течение 10 минут, затем нагревали до $95^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до $50^\circ C$ в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (23,5 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{22}N_8$ 459,20, найдено 459,2. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,45 (дт, $J=7,1, 1,2$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=2,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J=8,8, 0,8$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99-7,83 (м, 4H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38 (тд, $J=6,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,57 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,90 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,59 (с, 3H).

[315] **Пример 21:** Синтез 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**676**).

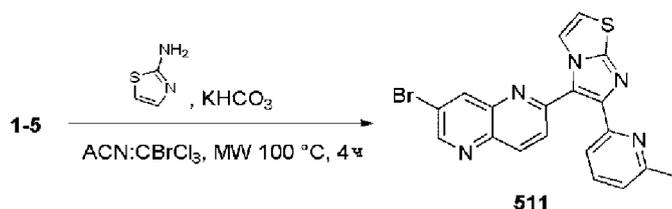


[316] Стадия А: Получение 7-бром-2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-1,5-нафтиридина (**21-1**). Сосуд, содержащий **1-5** (100 мг, 0,292 ммоль), пиримидин-2-амин (30,6 мг, 0,321 ммоль) и бикарбонат калия (29,3 мг, 0,292 ммоль) в 9:1 ацетонитриле (526 мкл): $CBBrCl_3$ (58,4 мкл), нагревали до $100^\circ C$ в течение 4 ч в микроволновой печи (MW). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 10% MeOH в DCM) с получением **21-1** (53,6 мг, выход 44,1%) в виде бежевого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{13}BrN_6$ 417,04, найдено 416,9.

[317] Стадия В: Получение 2-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**676**). Сосуд, содержащий пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (17,48 мг, 0,059 ммоль), **21-1** (12,4 мг, 0,030 ммоль), карбонат натрия (9,45 мг, 0,089 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4,85 мг, 5,94 мкмоль) в дегазированной воде (200 мкл):DMF (400 мкл), нагревали до $95^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Вос группу удаляли в процессе реакции Сузуки. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной

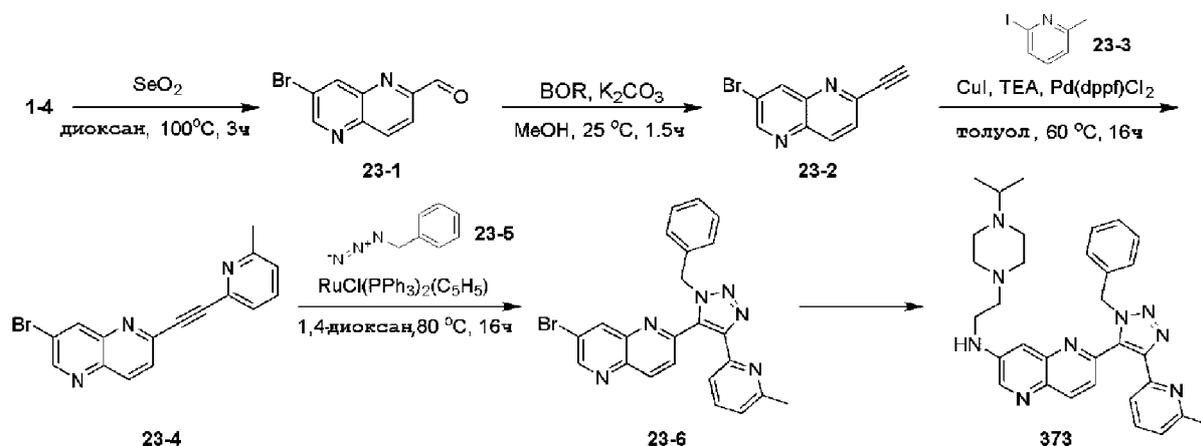
кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (3,4 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{16}N_8$ 405,15, найдено 405,0.

[318] **Пример 22:** Синтез 5-(7-Бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-6-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазола (**511**).



[319] Сосуд, содержащий **1-5** (100 мг, 0,292 ммоль), 2-амино-1,3-тиазол (32,2 мг, 0,321 ммоль) и бикарбонат калия (29,3 мг, 0,292 ммоль) в 9:1 ацетонитриле (526 мкл): $CBrCl_3$ (58,4 мкл), нагревали до 100°C в течение 4 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (20 до 80%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,3 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{12}BrN_5S$ 422,00, найдено 421,9.

[320] **Пример 23:** Синтез 6-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**373**).



[321] Стадия А: Получение 7-бром-1,5-нафтиридин-2-карбальдегида (**23-1**). К раствору **1-4** (16,0 г, 71,7 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли SeO_2 (9,5 г, 86,1 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~5/1) с получением **23-1** (12,8 г, выход 54%, чистота 72%) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_5BrN_2O$ 236,96, найдено 236,9.

[322] Стадия В: Получение 7-бром-2-этинил-1,5-нафтиридина (**23-2**). К раствору **23-1** (7,8 г, 32,5 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли K_2CO_3 (9,0 г, 65,0 ммоль) и BOR (7,5 г, 39,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли H_2O (300 мл), водную фазу экстрагировали при помощи EA (300 мл*3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной

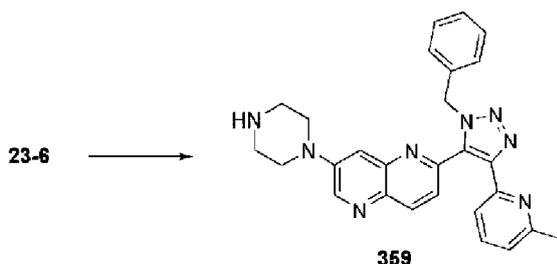
ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 250*50мм*10 мкм, вода (0,1%TFA)-ACN) и колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~1/1) с получением **23-2** (5,8 г, выход 46%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{10}H_5BrN_2$ 232,96, найдено 233,0.

[323] Стадия С: Получение 7-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-1,5-нафтиридина (**23-4**). Смесь **23-2** (2,9 г, 12,5 ммоль) и **23-3** (3,6 г, 16,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (455 мг, 0,62 ммоль), CuI (237 мг, 1,25 ммоль) и TEA (2,5 г, 24,9 ммоль) в толуоле (80 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли H₂O (100 мл), водную фазу экстрагировали при помощи EA (80 мл*3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали на колонке (PE/EA=10/1~1/1) с получением **23-4** (2,0 г, выход 48%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{10}BrN_3$ 324,01, найдено 323,9.

[324] Стадия D: Получение 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-бром-1,5-нафтиридина (**23-6**). Сосуд, содержащий **23-4** (300 мг, 0,925 ммоль), пентаметилциклопентадиенилбис-(трифенилфосфин)рутений(II) хлорид, (36,8 мг, 0,046 ммоль) и **23-5** (2036 мкл, 1,018 ммоль) в 1,4-диоксане (9,25 мл), дегазировали в течение 10 минут. Реакционную смесь затем герметично закрывали, нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (EA/гексан 0%-70%) с получением **23-6** (211 мг, выход 50%) в виде смеси обоих возможных изомеров. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{17}BrN_6$ 457,07, найдено 457.

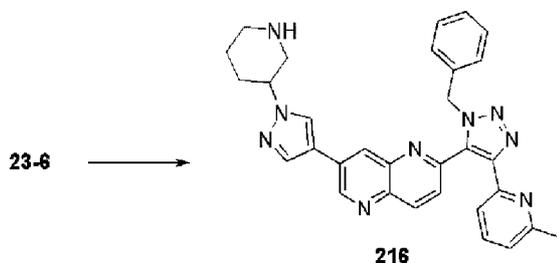
[325] Стадия E: Получение 6-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**373**). К 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-бром-1,5-нафтиридину (**23-6**) (в виде смеси обоих изомеров триазола) (30 мг, 0,066 ммоль) и 2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этан-1-амину (33,7 мг, 0,197 ммоль) добавляли BrettPhos, (3,52 мг, 6,56 мкмоль), BrettPhos Pd G3 (5,95 мг, 6,56 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (18,91 мг, 0,197 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (328 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали (и отделяли от нежелательного региоизомера триазола) препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (9,8 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{32}H_{37}N_9$ 548,32 найдено 548,2.

[326] **Пример 24:** Синтез 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридина (**359**).



[327] В сосуд, содержащий 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-бром-1,5-нафтиридин (**23-6**) (в виде смеси обоих изомеров триазола) (30 мг, 0,066 ммоль) и 1-Вос-пиперазин (48,9 мг, 0,262 ммоль), добавляли RuPhos, (6,12 мг, 0,013 ммоль), RuPhos Pd G2 (10,19 мг, 0,013 ммоль) и трет-бутоксид натрия, (18,91 мг, 0,197 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (219 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1 мл TFA и перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали (и отделяли от нежелательного региоизомера триазола) препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (11,1 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{26}N_8$ 463,23 найдено 462,1.

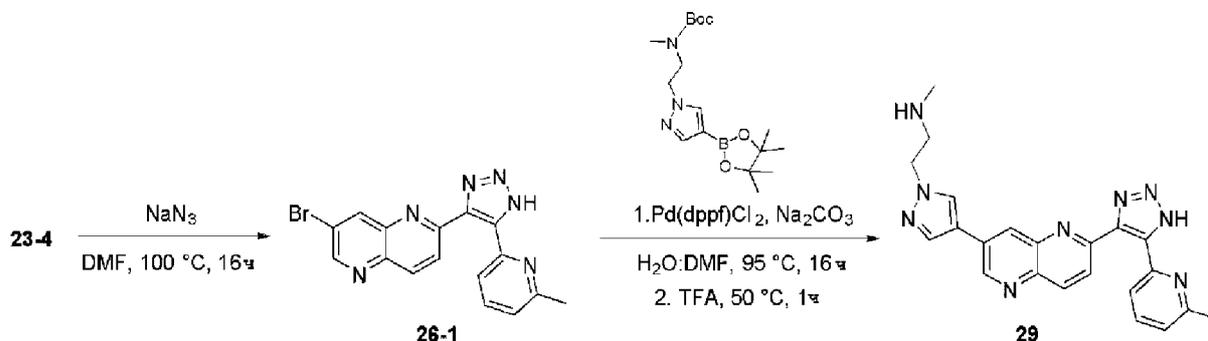
[328] **Пример 25:** Синтез 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**216**).



[329] В сосуд, содержащий 2-(1-бензил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-бром-1,5-нафтиридин (**23-6**) (в виде смеси обоих изомеров триазола) (30 мг, 0,067 ммоль), добавляли 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин HCl (41,1 мг, 0,131 ммоль) с последующим добавлением карбоната натрия (20,86 мг, 0,197 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (10,71 мг, 0,013 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (164 мкл) и DMF (325 мкл). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, фильтровали через слой целита, промывали при помощи THF (5 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 0,3 мл TFA и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали (и отделяли от нежелательного региоизомера триазола) препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (15 до 55%) ацетонитрила в

воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (9,1 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{23}N_7$ 410,20 найдено 410,1.

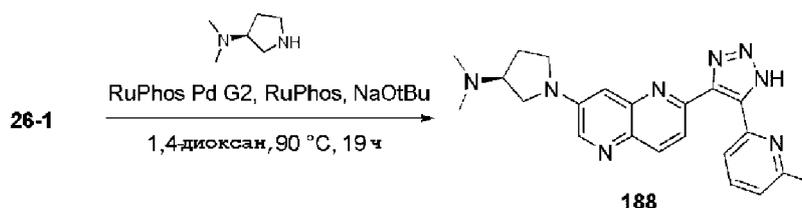
[330] **Пример 26:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амина (**29**).



[331] Стадия А: Получение 7-бром-2-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**26-1**). Сосуд, содержащий **23-4** (300 мг, 0,925 ммоль) и азид натрия (180 мг, 2,78 ммоль) в DMF (9,25 мл), нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (30 мл ×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 20% MeOH в DCM) с получением **26-1** (311 мг, выход 92%) в виде бежевого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{11}BrN_6$ 367,02, найдено 367,0.

[332] Стадия В: Получение N-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амина (**29**). Сосуд, содержащий трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (57,4 мг, 0,163 ммоль), **26-1** (30 мг, 0,082 ммоль), карбонат натрия (26,0 мг, 0,245 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (13,34 мг, 0,016 ммоль) в дегазированной воде (272 мкл):DMF (545 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (16,9 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{21}N_9$ 412,19, найдено 412,1.

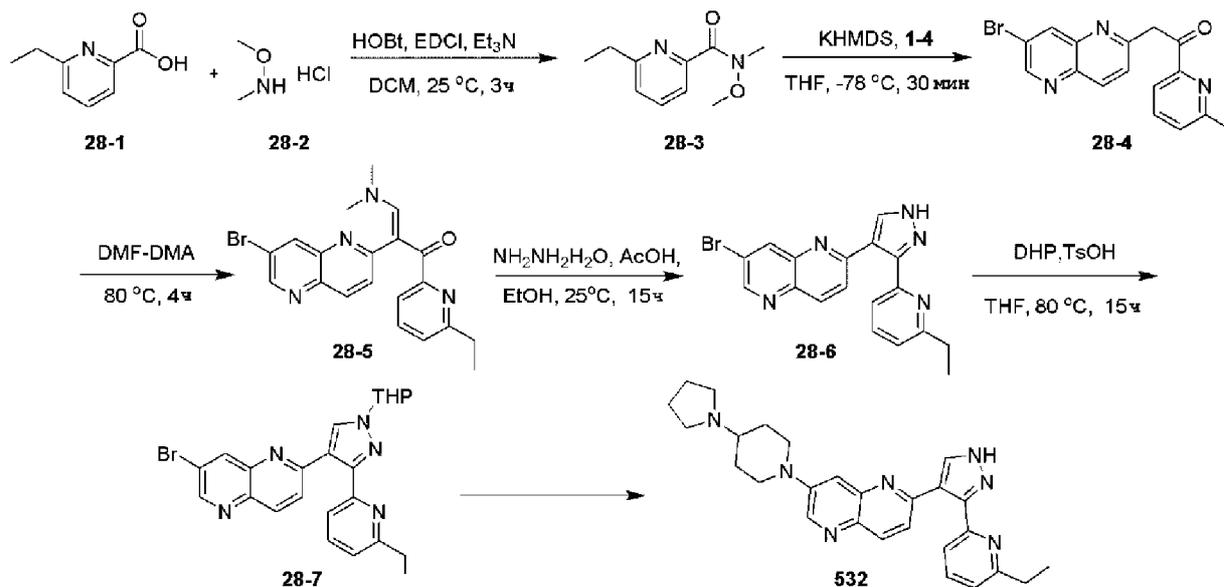
[333] **Пример 27:** Синтез (S)-N,N-диметил-1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)пирролидин-3-амина (**188**).



[334] Сосуд, содержащий **26-1** (30 мг, 0,082 ммоль), (S)-(-)-3-(диметиламино)пирролидин (18,66, 0,163 ммоль), RuPhos (7,62 мг, 0,016 ммоль), трет-

бутоксид натрия (23,55 мг, 0,245 ммоль) и RuPhos Pd G2 (63,4 мг, 0,064 ммоль) в 1,4-диоксане (272 мкл) (дегазированный при помощи N₂), нагревали до 90°C в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (20,1 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₄N₈ 401,21, найдено 401,3.

[335] **Пример 28:** Синтез 2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1,5-нафтиридина (**532**).



[336] Стадия А: Получение 6-этил-N-метокси-N-метилпиколинамида (**28-3**). К раствору **28-1** (850 мг, 5,62 ммоль), **28-2** (822 мг, 8,43 ммоль), HOBT (911 мг, 6,74 ммоль) и EDCI (1,3 г, 6,74 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли Et₃N (2,3 г, 22,5 ммоль) по каплям при 25°C. Смесь затем перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали при помощи DCM (50 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке (PE:EA= 10:1~1:1) с получением **28-3** (800 мг, выход 73%, чистота 85%) в виде желтого масла. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₄N₂O₂ 195,11, найдено 195,3.

[337] Стадия В: Получение 2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(6-этилпиридин-2-ил)этан-1-она (**28-4**). К смеси **1-4** (765 мг, 3,43 ммоль) и **28-3** (800 мг, 4,12 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли KHMDS (6,9 мл, 6,86 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 143 мг **1-4**) и затем гасили при помощи H₂O (30 мл) и экстрагировали при помощи EA (50 мл ×3). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта **28-4** (1,6 г) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₄BrN₃O 356,03, найдено 356,2.

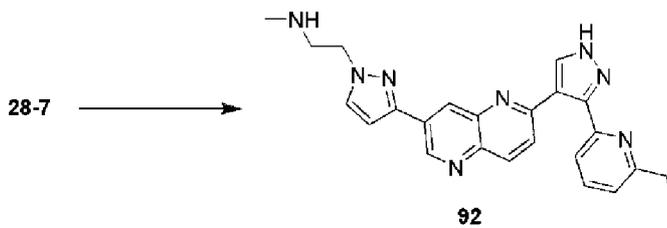
[338] Стадия С: Получение (Е)-2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-3-(диметиламино)-1-(6-этилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**28-5**). Раствор **28-4** (1,5 г, 4,21 ммоль) в DMF-DMA (20 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток **28-5** (1,5 г) использовали непосредственно на следующей стадии. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{19}BrN_4O$ 411,08, найдено 413,3.

[339] Стадия D: Получение 7-бром-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**28-6**). К раствору **28-5** (1,5 г, 2,70 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли AcOH (1,2 г, 19,2 ммоль) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (746 мг, 14,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 25°C. Смесь (объединенная с другой партией той же самой реакции, исходя из 100 мг **28-5**) концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке (PE:EA=6/1~1:1) с получением **28-6** (780 мг, выход 71%, чистота 95%) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{14}BrN_5$ 380,04, найдено 380,2.

[340] Стадия E: Получение 7-бром-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**28-7**). К раствору **28-6** (680 мг, 1,79 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DHP (1,5 г, 17,9 ммоль) и TsOH (31 мг, 0,179 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. Реакционную смесь (объединенная с другой партией той же самой реакции, исходя из 100 мг **28-6**) разбавляли H_2O (100 мл), подщелачивали твердым $NaHCO_3$ до pH=9 и экстрагировали при помощи EA (200 мл \times 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (200 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (PE:EA=10:1~3:1) с получением **28-7** (260 мг, выход 27%, чистота 94%) в виде желтого масла. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{22}BrN_5O$ 464,10, найдено 466,3.

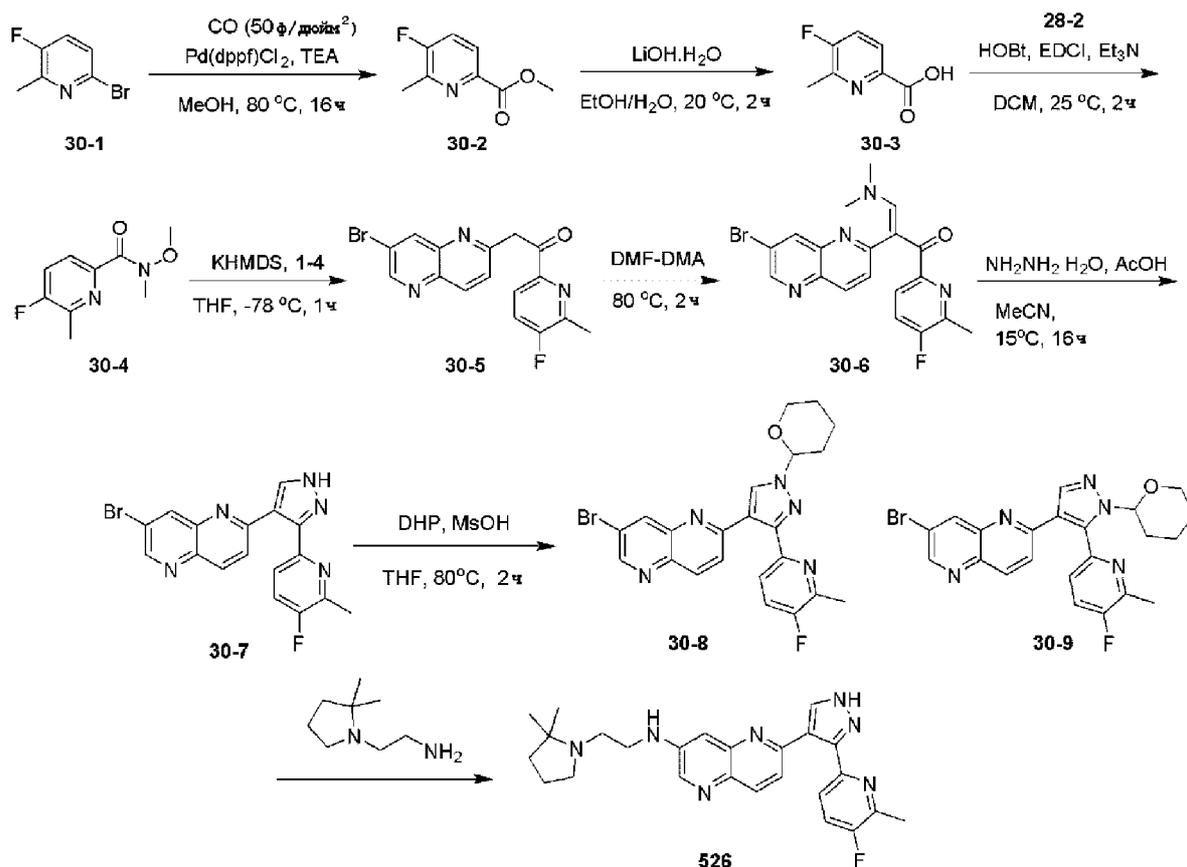
[341] Стадия F: Получение 2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1,5-нафтиридина (**532**). В сосуд, содержащий 7-бром-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (**28-7**) (21 мг, 0,044 ммоль) и 4-(1-пирролидинил)-пиперидин (10 мг, 0,066 ммоль), добавляли RuPhos, (2,05 мг, 4,40 мкмоль), RuPhos Pd G2 (3,42 мг, 4,40 мкмоль) и трет-бутоксид натрия, (13 мг, 0,132 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (400 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 105°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1 мл TFA и перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 43%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (8,2 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{31}N_7$ 454,26 найдено 454,2.

[342] **Пример 29**: Синтез 2-(3-(6-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (**92**).



[343] В сосуд, содержащий 7-бром-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (**28-7**) (35 мг, 0,075 ммоль), добавляли трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамат (30,5 мг, 0,087 ммоль) с последующим добавлением трехосновного фосфата калия (48 мг, 0,226 ммоль), Xphos Pd G4 (6,49 мг, 7,54 мкмоль) и Xphos (3,59 мг, 7,54 мкмоль). Полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (151 мкл) и 1,4-диоксан (151 мкл). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 105°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, фильтровали через слой целита, промывали при помощи THF (5 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1 мл TFA и перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (21,1 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₄N₈ 425,21 найдено 425,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,91-8,84 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,64 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 8,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 2H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,49 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,53 (т, J=7,6 Гц, 3H).

[344] **Пример 30:** N-(2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил)-6-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**526**).



[345] Стадия А: Получение метил 5-фтор-6-метилпиколината (**30-2**). К раствору **30-1** (29,0 г, 153 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (3,5 г, 4,58 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли TEA (46,3 г, 458 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч под давлением CO (50 ф/дюйм² (3,515 кг/см²)). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0~20% EA в PE) с получением **30-2** (24,4 г, выход 94%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

[346] Стадия В: Получение 5-фтор-6-метилпиколиновой кислоты (**30-3**). К раствору **30-2** (13,8 г, 81,6 ммоль) в EtOH (150 мл) и H₂O (50 мл) добавляли LiOH·H₂O (17,1 г, 408 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Смесь объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 13,8 г **30-2**). 2M HCl добавляли к pH=6, EtOH удаляли при пониженном давлении. Смесь экстрагировали при помощи EA (400 мл*3). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением **30-3** (20,7 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

[347] Стадия С: Получение 5-фтор-N-метокси-N,6-диметилпиколинамида (**30-4**). К раствору **30-3** (19,7 г, 127 ммоль), **28-2** (18,6 г, 190 ммоль), HOBT (20,6 г, 152 ммоль) и EDCI (29,2 г, 152 ммоль) в DCM (800 мл) добавляли Et₃N (51,4 г, 508 ммоль) по каплям, смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Смесь объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 1,0 г **30-3**). Объединенную смесь разбавляли H₂O (800 мл), DCM слой отделяли, водный слой экстрагировали при помощи EA (80 мл*2), DCM слой объединяли с органическим слоем, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (0~20% EA в PE) с получением **30-4** (15,3 г, выход 55%, чистота 95%) в виде светло-желтого масла. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_{11}FN_2O_2$ 199,08, найдено 199,1.

[348] Стадия D: Получение 2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)этан-1-она (**30-5**). К смеси **1-4** (1,25 г*2, 5,60 ммоль*2) и **30-4** (1,33 г*2, 6,72 ммоль*2) в THF (30 мл*2) добавляли KHMDS (11,2 мл*2, 11,2 ммоль*2) при -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,0 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл*2) при -78°C. Смесь объединяли с 7 другими партиями той же самой реакции (исходя из 1,0 г **30-4** каждой). Объединенную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали при помощи EA (300 мл*3), объединенную органическую фазу объединяли с фильтровальной лепешкой. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении, сушили в вакууме с получением неочищенного **30-5** (14,0 г, выход 50%, чистота 52%) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{11}BrFN_3O$ 360,01, найдено 360,1.

[349] Стадия E: Получение (E)-2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-3-(диметиламино)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**30-6**). Раствор **30-5** (13,0 г*2, 16,3*2 ммоль) в DMF·DMA (130*2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением неочищенного **30-6** (15,0 г, выход 79%, чистота 41%) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{16}BrFN_4O$ 415,05, найдено 415,1.

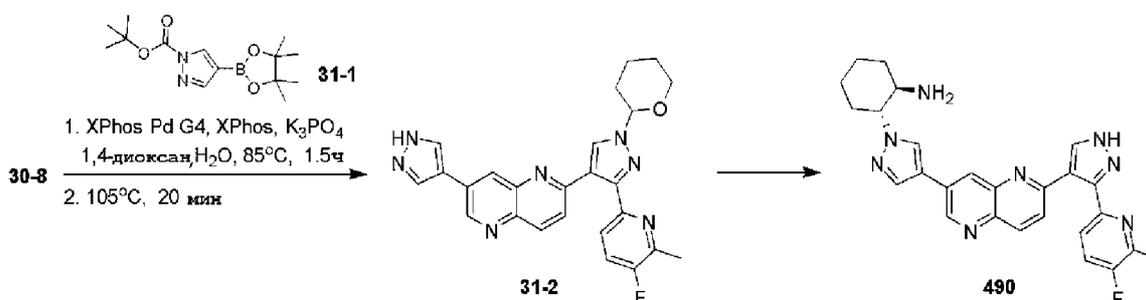
[350] Стадия F: Получение 7-бром-2-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**30-7**). К раствору **30-6** (15,0 г, 14,8 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли AcOH (6,3 г, 105 ммоль) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (4,1 г, 81,5 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь объединяли с 2 другими партиями той же самой реакции (исходя из 1,0 г и 1,5 г **30-6**). Объединенную смесь фильтровали, фильтровальную лепешку промывали H_2O (50 мл*3), фильтрат подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH=8. Фильтрат разбавляли H_2O (300 мл), экстрагировали при помощи EA (500 мл*3), объединенную смесь сушили над Na_2SO_4 , объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с фильтровальной лепешкой и сушили в вакууме с получением неочищенного **30-7** (17,6 г) в виде коричневого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{11}BrFN_5$ 384,02, найдено 386,1.

[351] Стадия G: Получение 7-бром-2-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**30-8**). К раствору **30-7** (12,5 г, 32,5 ммоль) в THF (130 мл) добавляли MsOH (50 капель) и DHP (13,7 г, 163 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Смесь объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 100 мг **30-7**). Объединенную смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (200 мл) и насыщенным раствором NaCl (200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (5%~30% EA в PE) с получением **30-8** (4,9 г, выход 22%,

чистота 95%) в виде желтого твердого вещества и смеси **30-8** и **30-9** (0,7 г) в виде желтого масла. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ 468,08, найдено 470,1.

[352] Стадия Н: Получение N-(2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этил)-6-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (526). К 7-бром-2-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридину (**30-8**) (29,3 мг, 0,063 ммоль) и 2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)этан-1-амину (11,6 мг, 0,081 ммоль) добавляли BrettPhos, (6,72 мг, 0,013 ммоль), BrettPhos Pd G4 (11,52 мг, 0,013 ммоль) и трет-бутоксид натрия (18,04 мг, 0,188 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (417 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали TFA (0,5 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 45%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (17,5 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{28}FN_7$ 446,24 найдено 446. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,86 (с, 1H), 8,73-8,63 (м, 2H), 8,28 (дд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,78 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,86 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,17 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

[353] **Пример 31**: Синтез (1R,2R)-2-(4-(6-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-амин (490).

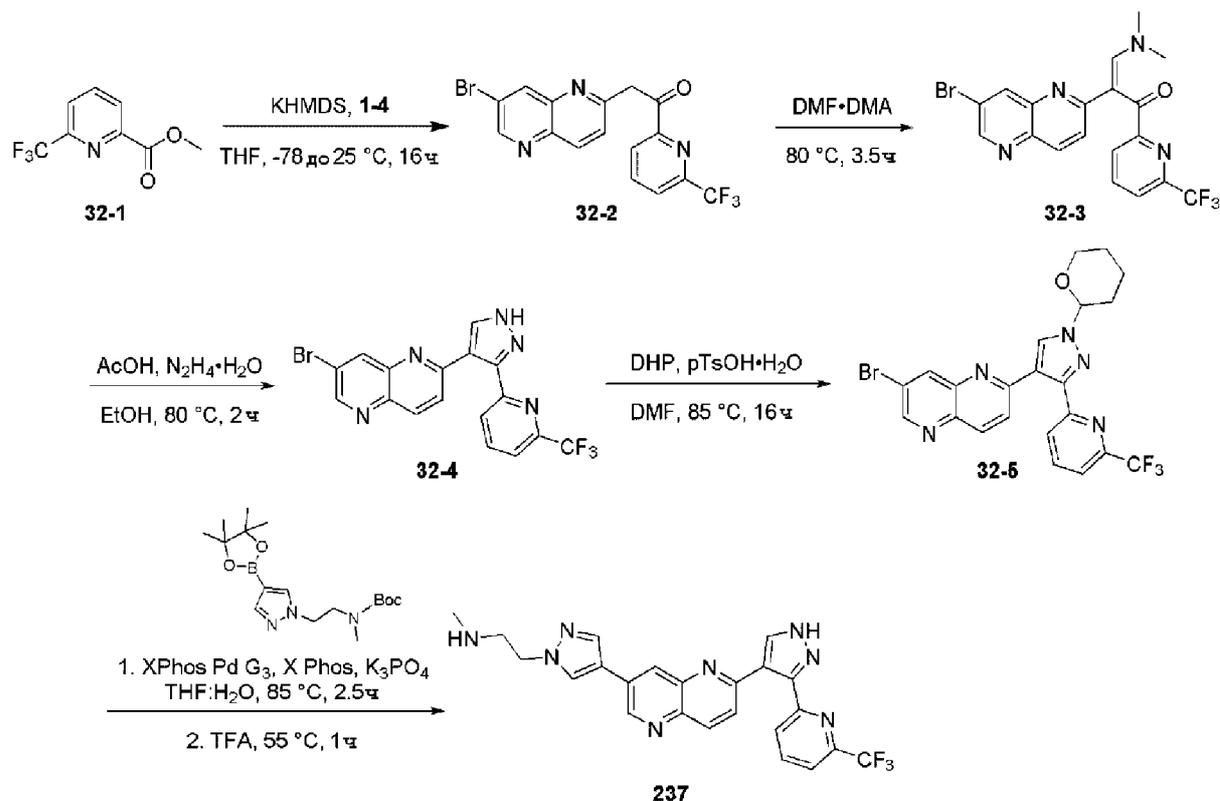


[354] Стадия А: Получение 2-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**31-2**). В сосуд, содержащий **30-8** (150 мг, 0,320 ммоль), добавляли **31-1** (122 мг, 0,416 ммоль) с последующим добавлением трехосновного фосфата калия (204 мг, 0,384 ммоль), Xphos Pd G4 (27,6 мг, 0,032 ммоль) и Xphos (15,27 мг, 0,032 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (650 мкл) и 1,4-диоксан (650 мкл). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. Afterwards, реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (0%~15% MeOH в DCM) с получением **31-2** (117 мг, выход 72%, чистота 90%). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{22}FN_7O$ 456,19 найдено 456.

[355] Стадия В: Получение (1R,2S)-2-(4-(6-(3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-

пирозол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1Н-пирозол-1-ил)циклогексан-1-амин (490). В сосуд, содержащий (1R,2R)-транс-N-Вос-2-аминоциклогексанол (35,4 мг, 0,165 ммоль), добавляли DCM (1 мл) и триэтиламин (0,038 мл, 0,274 ммоль) и полученную смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,015 мл, 0,198 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали при 0°C и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщенный) и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. К полученному белому твердому веществу добавляли карбонат цезия (71,5 мг, 0,220 ммоль) с последующим добавлением раствора, содержащего **31-2** (50 мг, 0,110 ммоль) в ацетонитриле (1000 мкл), и полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 1 мл TFA и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (40,4 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₅FN₈ 469,22 найдено 469,2. Стереохимия продукта была подтверждена методом NOE.

[356] **Пример 32:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1Н-пирозол-1-ил)этан-1-амин (237).



[357] Стадия А: Получение 2-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (**32-2**). Раствор, в атмосфере азота, содержащий **32-1** (36,8 мг, 0,179 ммоль) и **1-4** (40 мг, 0,179 ммоль) в безводном THF (897 мкл),

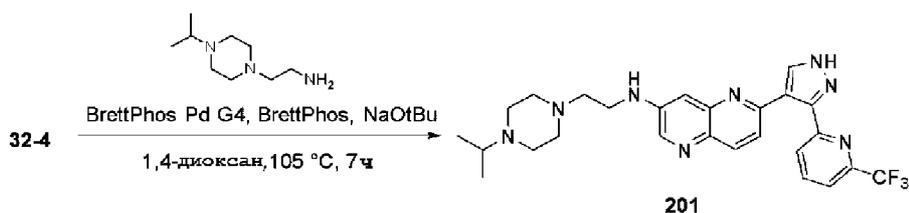
охлаждали до -78°C . Через 15 минут добавляли по каплям раствор 1,0 М KHMDS в THF (215 мкл, 0,215 ммоль). Полученную смесь оставляли медленно нагреваться до 25°C и перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 200 мкл H_2O . Добавляли MeOH (2 мл) и смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 до 100% EA в гексане) с получением **32-2** (49,2 мг, выход 69,3%). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}$ 395,99, найдено 396,0.

[358] Стадия В: Получение 7-бром-2-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**32-4**). В сосуд, содержащий **32-2** (49,2 мг, 0,124 ммоль), добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (412 мкл, 3,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного **32-3**. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ 451,03, найдено 451,0. К раствору неочищенного **32-3** в EtOH (621 мкл) добавляли уксусную кислоту (35,5 мкл, 0,621 ммоль) и гидразин гидрат (31,1 мкл, 0,621 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 до 15% MeOH в DCM) с получением **32-4** (26,5 мг, выход 50,8%). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_5$ 420,00, найдено 420,0.

[359] Стадия С: Получение 7-бром-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (**32-5**). К раствору **32-4** (26,5 мг, 0,063 ммоль) в DMF (420 мкл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,799 мг, 9,46 мкмоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (17,26 мкл, 0,189 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламином (2,198 мкл, 0,016 ммоль) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 до 10% MeOH в DCM) с получением **32-5** (7,3 мг, 23% выход). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}$ 504,06, найдено 504,0.

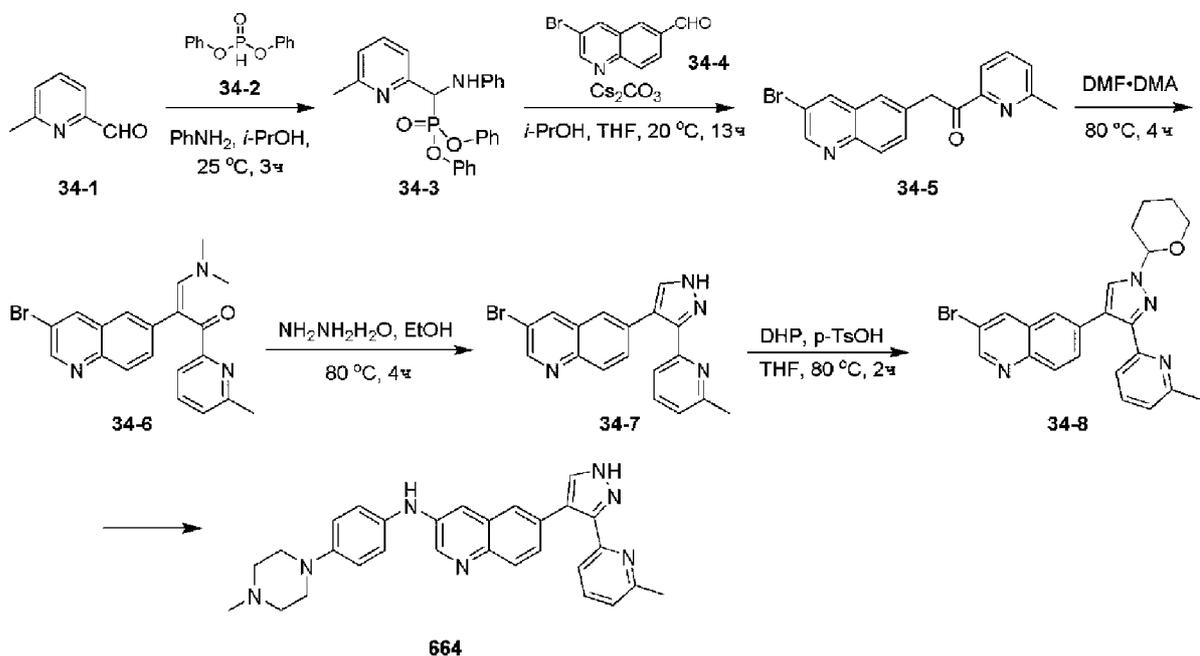
[360] Стадия D: Получение N-метил-2-(4-(6-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (**237**). В сосуд, содержащий **32-5** (6,8 мг, 0,013 ммоль) и карбаминую кислоту, трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (7,10 мг, 0,020 ммоль), добавляли XPhos Pd G3 (1,141 мг, 1,348 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (0,643 мг, 1,348 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (10,02 мг, 0,047 ммоль) с последующим добавлением THF (33,7 мкл) и воды (33,7 мкл). Реакционную смесь продували N_2 в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 0,5 мл TFA и перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (3,7 мг). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_8$ 465,17, найдено 465,0.

[361] **Пример 33:** Синтез N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (**201**).



[362] Сосуд, содержащий BrettPhos Pd G4 (6,57 мг, 7,14 мкмоль), BrettPhos (3,83 мг, 7,14 мкмоль), трет-бутоксид натрия (9,15 мг, 0,095 ммоль), 2-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-этиламин (13,00 мкл, 0,071 ммоль) и **32-4** (20 мг, 0,048 ммоль) в диоксане (238 мкл), продували азотом в течение 10 минут и перемешивали при 105°C в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (24,8 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{29}F_3N_8$ 511,25, найдено 511,2.

[363] **Пример 34:** Синтез N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-3-амин (**664**).



[364] Стадия А: Получение дифенил ((6-метилпиридин-2-ил)(фениламино)метил)фосфоната (**34-3**). К смеси **34-1** (20,0 г, 165 ммоль), $PhNH_2$ (18,4 г, 198 ммоль) в *i*-PrOH (500 мл) добавляли **34-2** (67,1 г, 215 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали. Твердое вещество концентрировали в вакууме с получением **34-3** (29,0 г, выход 41%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{23}N_2O_3P$ 431,14, найдено 431,2.

[365] Стадия В: Получение 2-(3-бромхинолин-6-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)этан-

1-она (**34-5**). К смеси **34-3** (18,8 г, 43,6 ммоль), Cs_2CO_3 (21,3 г, 65,4 ммоль) в THF (200 мл) и *i*-PrOH (40 мл) добавляли **34-4** (10,3 г, 43,6 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли 3,0 М HCl (80 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали твердым NaOH до pH=8, экстрагировали при помощи EA (200 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл ×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Одну часть очищали перекристаллизацией с получением **34-5** (9,2 г, чистота 88%) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ 341,02, найдено 342,9. Другую часть очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением **34-5** (6,0 г, выход 40%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ 341,02, найдено 342,9.

[366] Стадия С: Получение (Z)-2-(3-бромхиолин-6-ил)-3-(диметиламино)-1-(6-метилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**34-6**). Раствор **34-5** (11,2 г, 32,8 ммоль) в DMF·DMA (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного **34-6** (17,5 г) в виде красного масла.

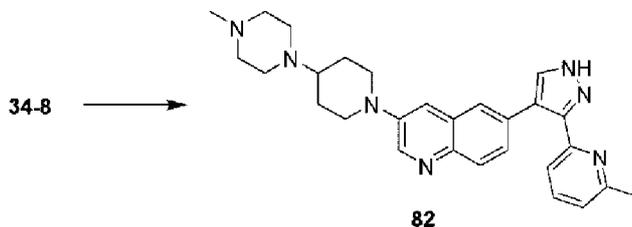
[367] Стадия D: Получение 3-бром-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хиолина (**34-7**). Раствор неочищенного **34-6** (17,5 г, 32,8 ммоль) и $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,2 г, 164 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (20%~60% EA в PE) с получением **34-7** (8,0 г, 66% выход (за 2 стадии), чистота 91%) в виде красного твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ 365,03, найдено 366,9.

[368] Стадия E: Получение 3-бром-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хиолина (**34-8**). Раствор **34-7** (8,0 г, 21,9 ммоль), DHP (9,2 г, 110 ммоль) и *p*-TsOH (377 мг, 2,19 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию отслеживали методом ТСХ. Смесь концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (10%~60% EA в PE), объединяли с другой партией той же самой реакции (исходя из 460 мг **34-7**) с получением **34-8** (8,0 г, выход 76%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ 449,09, найдено 450,9.

[369] Стадия F: Получение N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хиолин-3-амин (**664**). К 3-бром-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хиолину (**34-8**) (20 мг, 0,045 ммоль) и 4-(4-метил-1-пиперазинил)анилину (17,03 мг, 0,089 ммоль) добавляли BrettPhos, (2,389 мг, 4,45 мкмоль), BrettPhos Pd G4 (4,10 мг, 4,45 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (12,83 мг, 0,089 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (223 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали TFA (0,3 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме

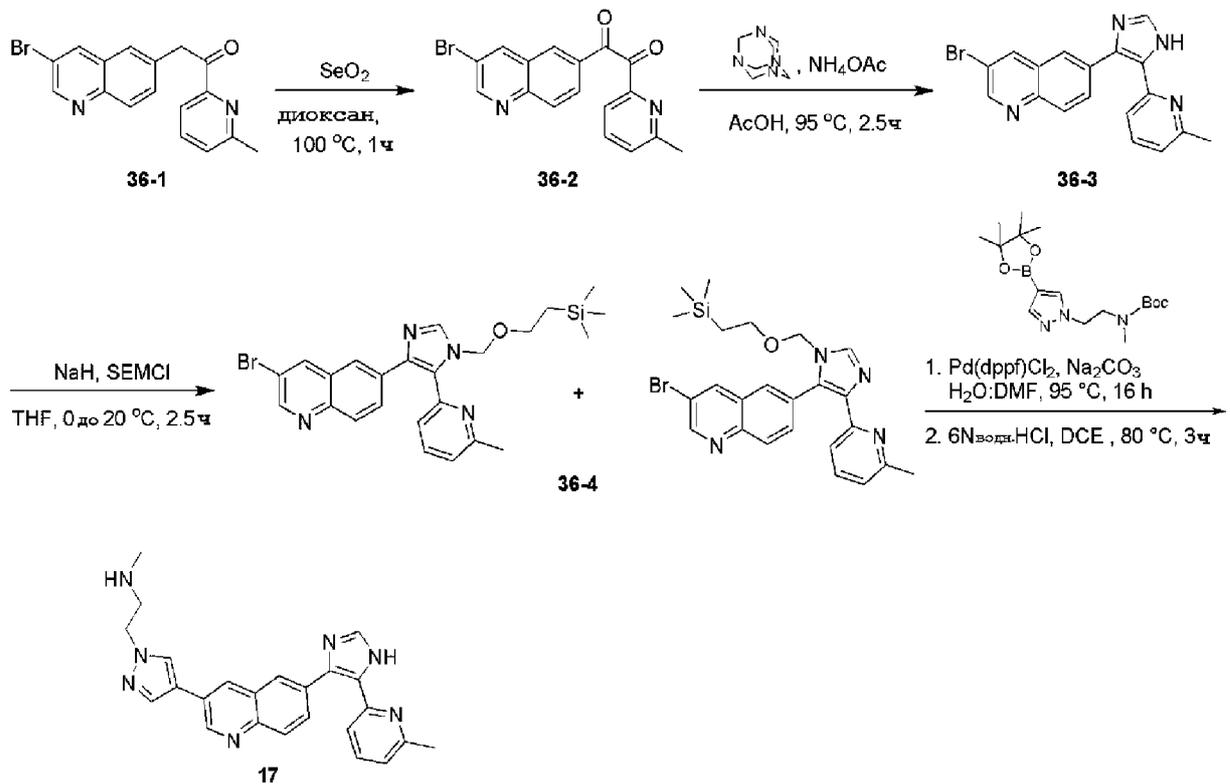
и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (21,5 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{29}N_7$ 476,25 найдено 476,2.

[370] **Пример 35:** Синтез 3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина (**82**).



[371] В сосуд, содержащий 3-бром-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин (**34-8**) (30 мг, 0,067 ммоль) и 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин (49,0 мг, 0,267 ммоль), добавляли RuPhos (6,23 мг, 0,013 ммоль), RuPhos Pd G2 (10,37 мг, 0,013 ммоль) и трет-бутоксид натрия, (19,25 мг, 0,200 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (223 мкл) и затем продували азотом в течение 5 мин. Полученную желтую реакцию смесь закрывали крышкой и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 0,5 мл TFA и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 30%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (11,2 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{31}FN_8$ 487,27 найдено 487,2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,03 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,21-8,12 (м, 3H), 8,05-7,98 (м, 2H), 7,72 (дд, $J=8,9, 1,7$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,50 (с, 4H), 3,41 (с, 4H), 3,24 (тт, $J=11,6, 3,7$ Гц, 1H), 3,07 (тд, $J=12,7, 2,3$ Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,26-2,17 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 2H).

[372] **Пример 36:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (**17**).



[374] Стадия А: Получение 1-(3-бромхинолин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1,2-диона (**36-2**). Смесь **36-1** (7,0 г, 20,5 ммоль) и SeO_2 (4,6 г, 41,0 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **36-2** (9,5 г, чистота 70%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 355,00, найдено 355,0.

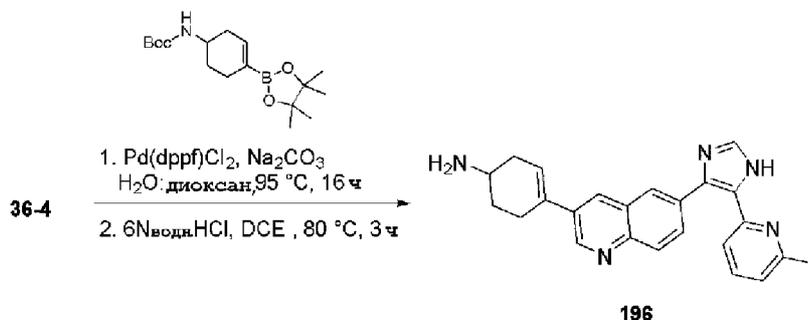
[374] Стадия В: Получение 3-бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолина (**36-3**). Смесь **36-2** (9,5 г, 18,7 ммоль), гексамина (7,9 г, 56,2 ммоль) и NH_4OAc (8,6 г, 112 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали при 95°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме до около 40 мл. Остаток разбавляли H_2O (100 мл), подщелачивали твердым NaOH при 0°C до $\text{pH}=7$. Смесь экстрагировали при помощи DCM (150 мл $\times 3$). Объединенные органические слои сушили в вакууме с получением остатка. Остаток очищали на колонке (0 до 10% MeOH в EA) с получением **36-3** (3,4 г, выход 40%, чистота 80%) в виде коричневого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ 365,03, найдено 364,9.

[375] Стадия С: Получение 3-бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолина и 3-бром-6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)хинолина (**36-4**). К раствору **36-3** (3,3 г, 9,04 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaH (723 мг, 18,1 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли SEMCl (2,3 г, 13,6 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали при помощи EA (100 мл $\times 3$). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

очищали на колонке (0 до 100% ЕА (содержащий 25% DCM) в РЕ) с получением **36-4** (1,9 г, выход 43%, чистота 98%, 2 изомера вместе взяты) в виде коричневого масла. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{27}BrN_4OSi$ 495,11, найдено 495,0.

[376] Стадия D: Получение N-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амина (**17**). Сосуд, содержащий трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (25,1 мг, 0,072 ммоль), **36-4** (27,3 мг, 0,055 ммоль), карбонат натрия (17,49 мг, 0,165 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (8,98 мг, 0,011 ммоль) в дегазированной воде (137 мкл):DMF (274 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (32,7 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{23}N_7$ 410,20, найдено 410,2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,67 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22-8,12 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (ддт, J=9,5, 7,8, 0,8 Гц, 2H), 4,65-4,57 (м, 2H), 3,63-3,51 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).

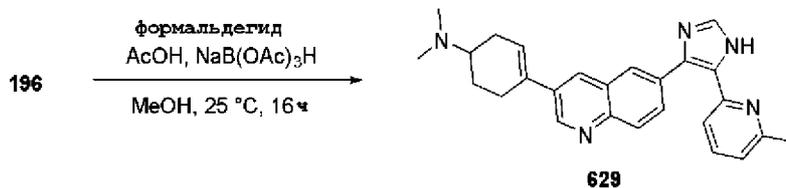
[377] **Пример 37**: Синтез 4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-амина (**196**).



[378] Смесь пинакольного эфира 4-(N-вос-амино)циклогекс-1-енил-1-бороновой кислоты (33,9 мг, 0,105 ммоль), **36-4** (40,1 мг, 0,081 ммоль), карбоната натрия (34,2 мг, 0,322 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (11,8 мг, 0,016 ммоль) в дегазированной воде (130 мкл):диоксане (300 мкл) нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли соединения **196** (48,2 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{23}N_5$ 382,20, найдено 382,1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23-8,14

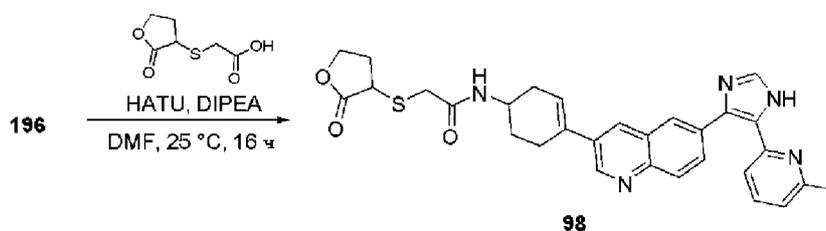
(м, 1H), 7,94 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (ддт, J=21,7, 7,9, 0,8 Гц, 2H), 6,47 (тд, J=3,2, 1,6 Гц, 1H), 3,61-3,47 (м, 1H), 2,85-2,71 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,48-2,22 (м, 2H), 1,95 (дддд, J=12,6, 10,7, 8,5, 7,1 Гц, 1H).

[379] **Пример 38:** Синтез N,N-диметил-4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-амина (**629**).



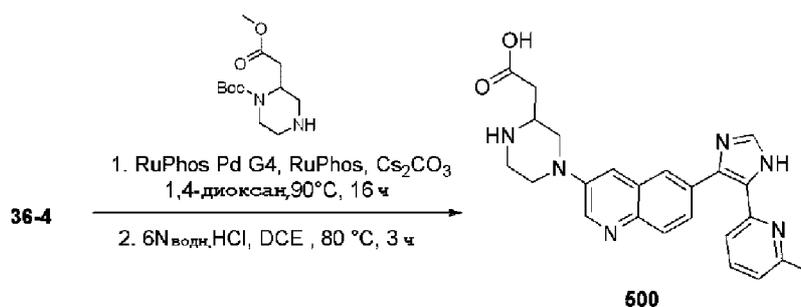
[380] Сосуд, содержащий **196** (10,0 мг, 0,026 ммоль), формальдегид 37% масс. в H₂O (3,90 мкл, 0,052 ммоль) и AcOH (1,50 мкл, 0,061 ммоль) в метаноле (0,2 мл), перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16,67 мг, 0,079 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (0,2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (5,1 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₇N₅ 410,23, найдено 410,1.

[381] **Пример 39:** Синтез N-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)-2-((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)тио)ацетамида (**98**).



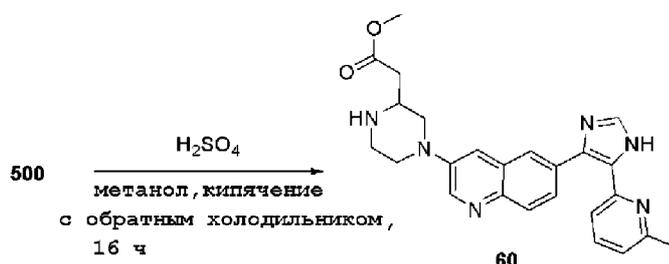
[382] Сосуд, содержащий 2-[(2-оксооксолан-3-ил)сульфанил]уксусную кислоту (10 мг, 0,057 ммоль), DIPEA (39,7 мкл, 0,227 ммоль) и HATU (21,58 мг, 0,057 ммоль) в DMF (568 мкл), перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли **196** (25 мг, 0,041 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (2,2 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₃₀H₂₉N₅O₃S 540,20, найдено 540,1.

[383] **Пример 40:** Синтез 2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперазин-2-ил)уксусной кислоты (**500**).



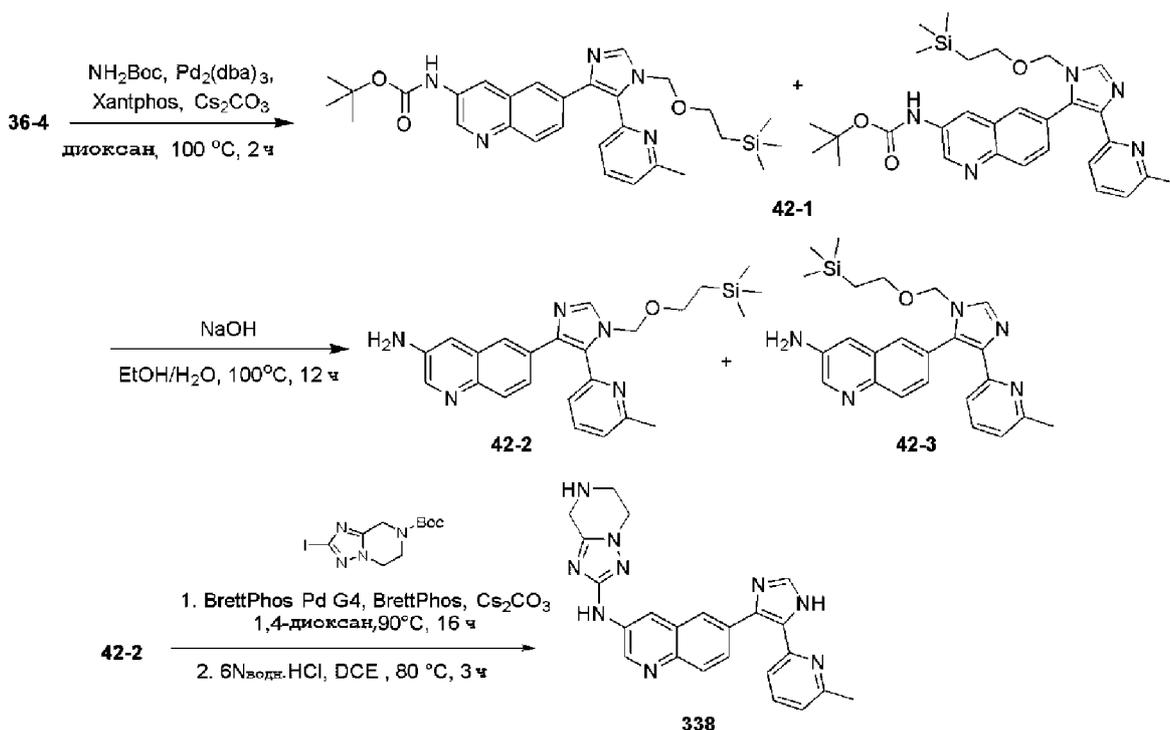
[384] Сосуд, содержащий **36-4** (80 мг, 0,161 ммоль), RuPhos (15,07 мг, 0,032 ммоль), 1-Вос-2-метоксикарбонилметилпиперазин (50,0 мг, 0,194 ммоль), карбонат цезия (158 мг, 0,484 ммоль) и RuPhos Pd G4 (13,73 мг, 0,016 ммоль) в 1,4-диоксане (807 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, и 2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперазин-2-ил)уксусную кислоту использовали непосредственно в последующей реакции. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₄N₆O₂ 429,20, найдено 429,0.

[385] **Пример 41:** Синтез метил 2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперазин-2-ил)ацетата (**60**).



[386] Смесь неочищенной 2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперазин-2-ил)уксусной кислоты (**500**) (23 мг, 0,054 ммоль) и серной кислоты (2,86 мкл, 0,054 ммоль) в MeOH (0,5 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (12,2 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₆N₆O₂ 443,21, найдено 443,1.

[387] **Пример 42:** Синтез 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиперазин-2-ил)хинолин-3-амин (**338**).



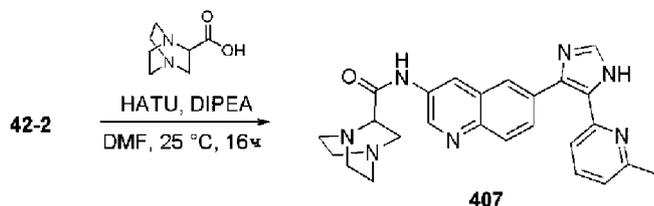
[388] Стадия А: Получение *трет*-бутил (6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)карбамата и *трет*-бутил (6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)хиолин-3-ил)карбамата (**42-1**). Смесь **36-4** (3,7 г, 7,47 ммоль), NH_2Boc (1,3 г, 11,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (684 мг, 0,747 ммоль), Xantphos (432 мг, 0,747 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,3 г, 22,4 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Смесь объединяли с второй реакцией. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (20 до 100% ЕА в РЕ) с получением **42-1** (1,7 г, чистота 92%, 2 изомера вместе взятые) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ 532,27, найдено 532,4.

[389] Стадия В: Получение 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хиолин-3-амин (**42-2**) и 6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)хиолин-3-амин (**42-3**). Смесь **42-1** (1,1 г, 2,07 ммоль) и NaOH (828 мг, 20,7 ммоль) в EtOH (40 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь объединяли с второй реакцией. Объединенную смесь подкисляли при помощи AcOH до $\text{pH}=6$. EtOH удаляли при пониженном давлении. Смесь экстрагировали при помощи ЕА (20 мл $\times 3$), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (22 до 52%) ацетонитрила в воде с 0,25% трифторуксусной кислоты с получением **42-2** (730 мг, чистота 56%, выход 99%) в виде желтого твердого вещества и **42-3** (220 мг, чистота 17%, чистота 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OSi}$ 432,21, найдено 432,3.

[390] Стадия С: Получение 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-

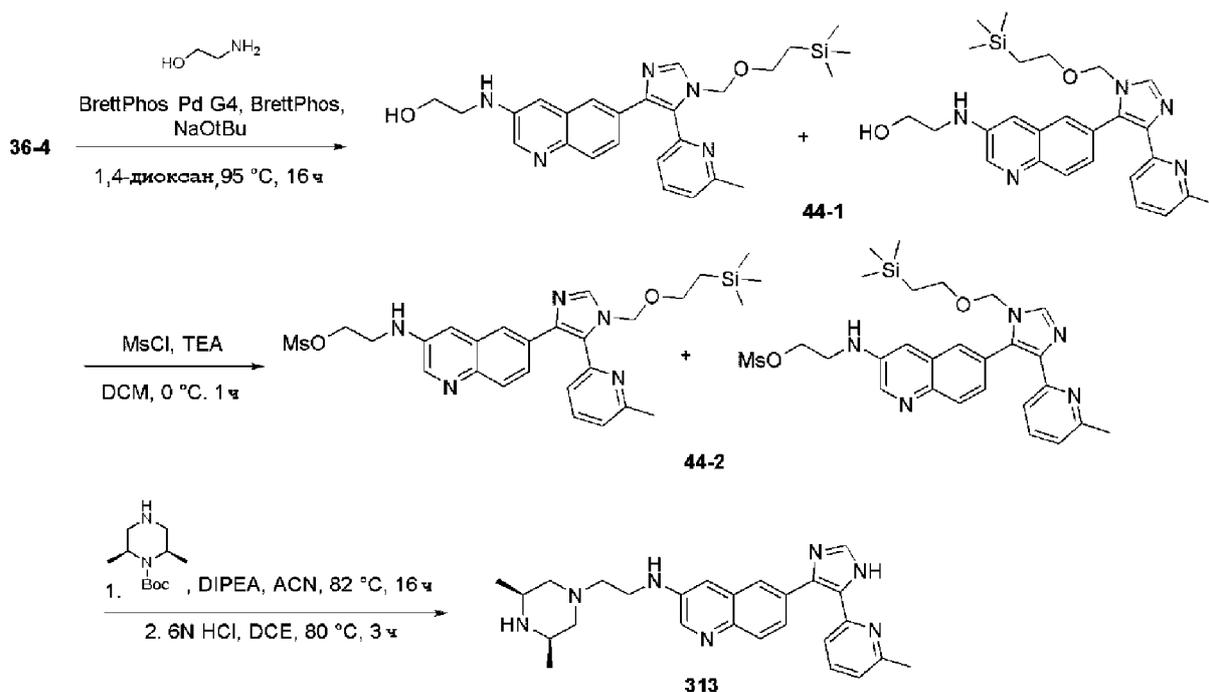
(5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хинолин-3-амин (338). Сосуд, содержащий *трет*-бутил-2-иод-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат (26,8 мг, 0,076 ммоль), **42-2** (30 мг, 0,070 ммоль), BrettPhos (7,46 мг, 0,014 ммоль), BrettPhos Pd G4 (12,80 мг, 0,014 ммоль) и карбонат цезия (67,9 мг, 0,209 ммоль) в 1,4-диоксане (695 мкл), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 60%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (3,5 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₁N₉ 424,19, найдено 424,1.

[391] **Пример 43:** Синтез (R)-N-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамида (**407**).



[392] Раствор (1S,2R,4S)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты (14,11 мг, 0,090 ммоль), DIPEA (60,7 мкл, 0,348 ммоль) и HATU (39,6 мг, 0,104 ммоль) в DMF (348 мкл) оставляли для перемешивания в течение 0,5 ч, затем добавляли **42-2** (30 мг, 0,070 ммоль). Полученную смесь перемешивали 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 20%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (8,2 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₅N₇O 440,21, найдено 440,1.

[393] **Пример 44:** Синтез N-(2-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)хинолин-3-амин (**313**).



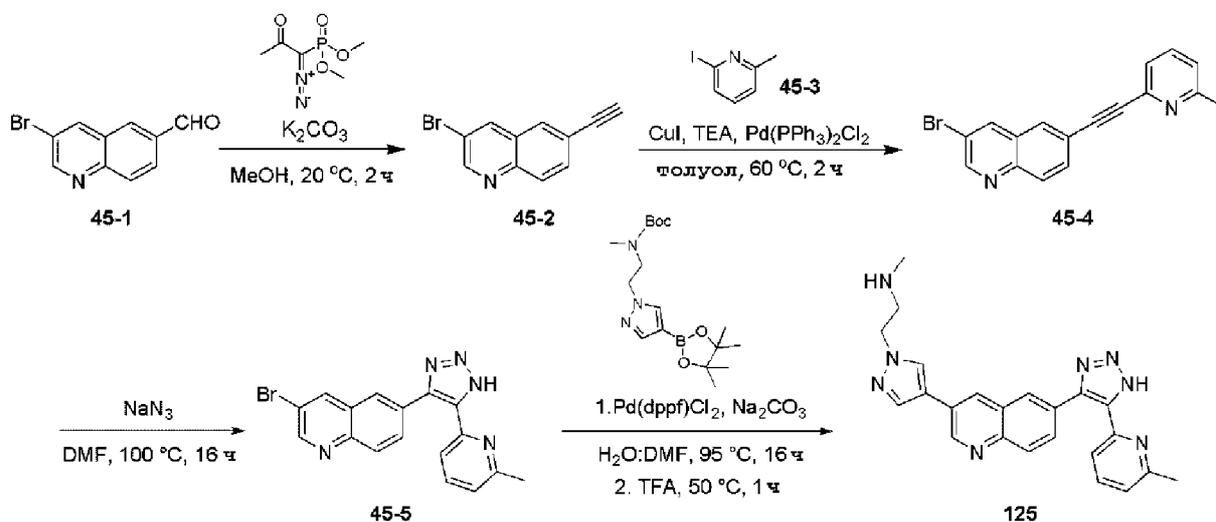
[394] Стадия А: Получение 2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этан-1-ола и 2-((6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)хинолин-3-ил)амино)этан-1-ола. В сосуд, содержащий **36-4** (272 мг, 0,549 ммоль) и этаноламин (132,8 мкл, 2,196 ммоль), добавляли BrettPhos Pd G4 (50,5 мг, 0,055 ммоль), BrettPhos (29,5 мг, 0,055 ммоль) и трет-бутоксид натрия (158 мг, 1,647 ммоль). Полученную смесь продували N_2 и добавляли диоксан (2745 мкл). Полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 95°C в течение 32 ч. ЖХМС анализ показал образование **44-1**. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 15% MeOH в DCM) с получением **44-1** (76 мг, выход 29,1%) в виде желтого масла. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ 476,24, найдено 476,0.

[395] Стадия В: Получение 2-((6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)амино)этилметансульфоната и 2-((6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)хинолин-3-ил)амино)этилметансульфоната (**44-2**). В сосуд, содержащий **44-1** (76 мг, 0,160 ммоль) в DCM (1,6 мл), добавляли TEA (44,5 мкл, 0,320 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C , затем обрабатывали метансульфонилхлоридом (24,73 мкл, 0,320 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением **44-2** (68,5 мг, два изомера вместе взятые, неочищенная смесь) в виде желтого масла. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ 554,22, найдено 554,0. ^1H ЯМР

(400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,92 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=8,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 3H), 7,36 (ддт, $J=21,6, 7,9, 0,8$ Гц, 2H), 3,71-3,55 (м, 6H), 3,24 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,76 (дд, $J=12,9, 11,3$ Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,37 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

[396] Стадия С: Получение *N*-(2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)хинолин-3-амин (313). Раствор неочищенной смеси 44-2 (17 мг, 0,031 ммоль), DIPEA (21,45 мкл, 0,123 ммоль) и (2*R*,6*S*)-трет-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (14,53 мг, 0,068 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 15%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (4,8 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{31}N_7$ 442,26, найдено 442,2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,92 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=8,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 3H), 7,36 (ддт, $J=21,6, 7,9, 0,8$ Гц, 2H), 3,71-3,55 (м, 6H), 3,24 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,76 (дд, $J=12,9, 11,3$ Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,37 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

[397] **Пример 45:** Синтез *N*-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-амин (125).



[398] Стадия А: Получение 3-бром-6-этинилхинолина (45-2). К суспензии 45-1 (2,8 г, 11,86 ммоль) и K_2CO_3 (3,3 г, 23,72 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли по каплям диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (4,6 г, 23,72 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали при помощи EA (100 мл \times 3). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0 до 10% EA в PE) с получением 45-2 (2,2 г, выход 80%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_6BrN$ 231,97, найдено 231,9.

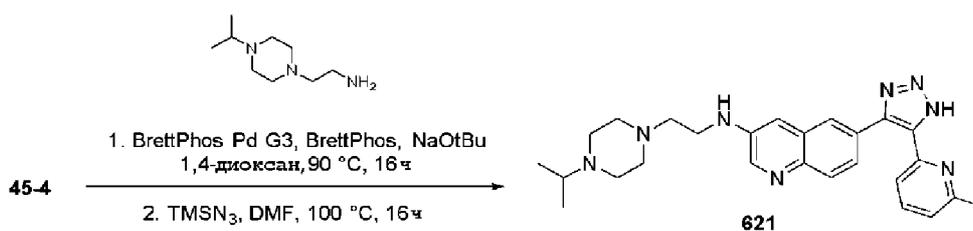
[399] Стадия В: Получение 3-бром-6-((6-метилпиридин-2-ил)этил)хинолина (45-4). Смесь 45-2 (1,0 г, 4,4 ммоль), 45-3 (1,7 г, 5,2 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (300 мг, 0,44 ммоль),

CuI (80 мг, 0,44 ммоль) и TEA (900 мг, 8,8 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0 до 30% EA в PE) с получением **45-4** (2,85 г, выход 75%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₁BrN₂ 323,01, найдено 323,0.

[400] Стадия С: Получение 3-бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хинолина (**45-5**). Сосуд, содержащий **45-4** (100 мг, 0,309 ммоль) и азид натрия (60,3 мг, 0,928 ммоль) в DMF (3,09 мл), нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (20 мл ×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 20% MeOH в DCM) с получением **45-5** (58 мг, выход 51,2%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₂BrN₅ 366,03, найдено 366,0.

[401] Стадия D: Получение N-метил-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (**125**). Сосуд, содержащий трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (55,6 мг, 0,158 ммоль), **45-5** (29 мг, 0,079 ммоль), карбонат натрия (25,2 мг, 0,238 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (12,93 мг, 0,016 ммоль) в дегазированной воде (264 мкл):DMF (528 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (13,2 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₂N₈ 411,20, найдено 411,1.

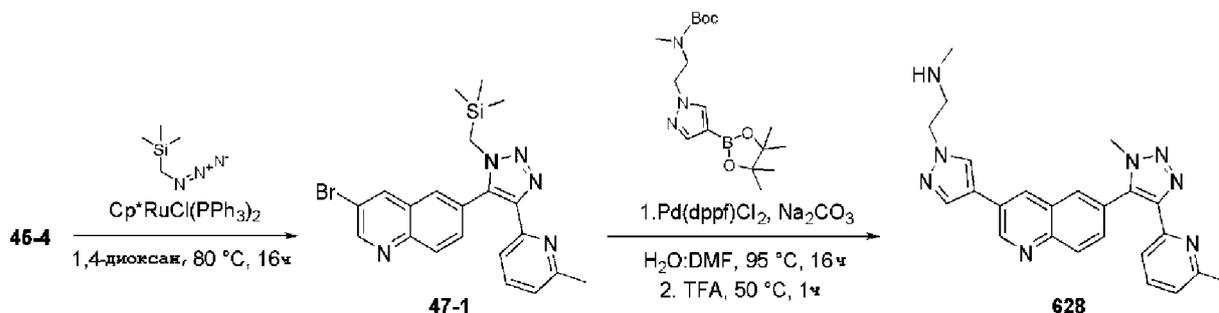
[402] **Пример 46:** Синтез N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хинолин-3-амин (**621**).



[403] Сосуд, содержащий **45-4** (50 мг, 0,155 ммоль), 2-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-этиламин (79 мг, 0,464 ммоль), трет-бутоксид натрия (44,6 мг, 0,464 ммоль), BrettPhos (8,30 мг, 0,015 ммоль), BrettPhos Pd G3 (14,02 мг, 0,015 ммоль) в 1,4-диоксане (774 мкл) (дегазированный при помощи N₂), нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (0 до 70% EA в гексане) с получением N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)хинолин-3-амин (61 мг). N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)хинолин-3-амин (58 мг, 0,140 ммоль) и триметилсилилазид (74,1 мкл, 0,561 ммоль) в DMF (0,815 мл)

нагревали 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (2,1 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{32}N_8$ 457,28, найдено 457,2.

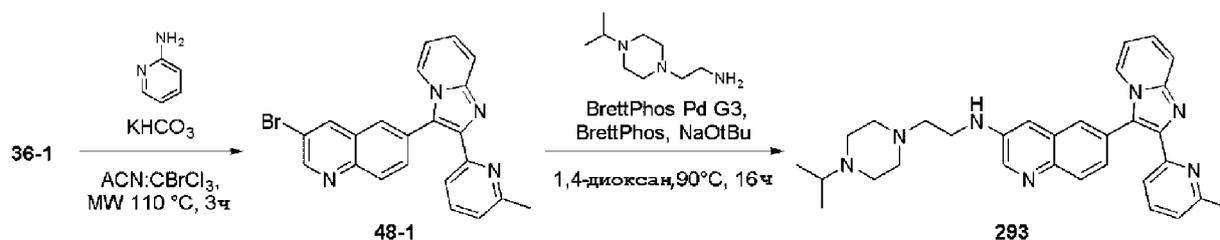
[404] **Пример 47:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(1-метил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (628).



[405] Стадия А: Получение 3-бром-6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)хинолина (47-1). Сосуд, содержащий 45-4 (150 мг, 0,464 ммоль), триметилсилилметилазид (96 мг, 0,743 ммоль) и $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ (37,0 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-диоксане (2,47 мл), продували N_2 в течение 10 минут. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 16 ч. Были получены два изомера. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 85% ЕА в гексане) с получением 47-1 (139 мг, выход 66,2%, два изомера вместе взяты). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{22}BrN_5Si$ 452,08, найдено 452,0.

[406] Стадия В: Получение N-метил-2-(4-(6-(1-метил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (628). Сосуд, содержащий трет-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (40,4 мг, 0,115 ммоль), 47-1 (26 мг, 0,057 ммоль), карбонат натрия (18,27 мг, 0,172 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (9,39 мг, 0,011 ммоль) в дегазированной воде (192 мкл):DMF (383 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. TMS группу удаляли в процессе реакции Сузуки-Мияуры. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. TFA удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (28,4 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{24}N_8$ 425,21, найдено 425,2.

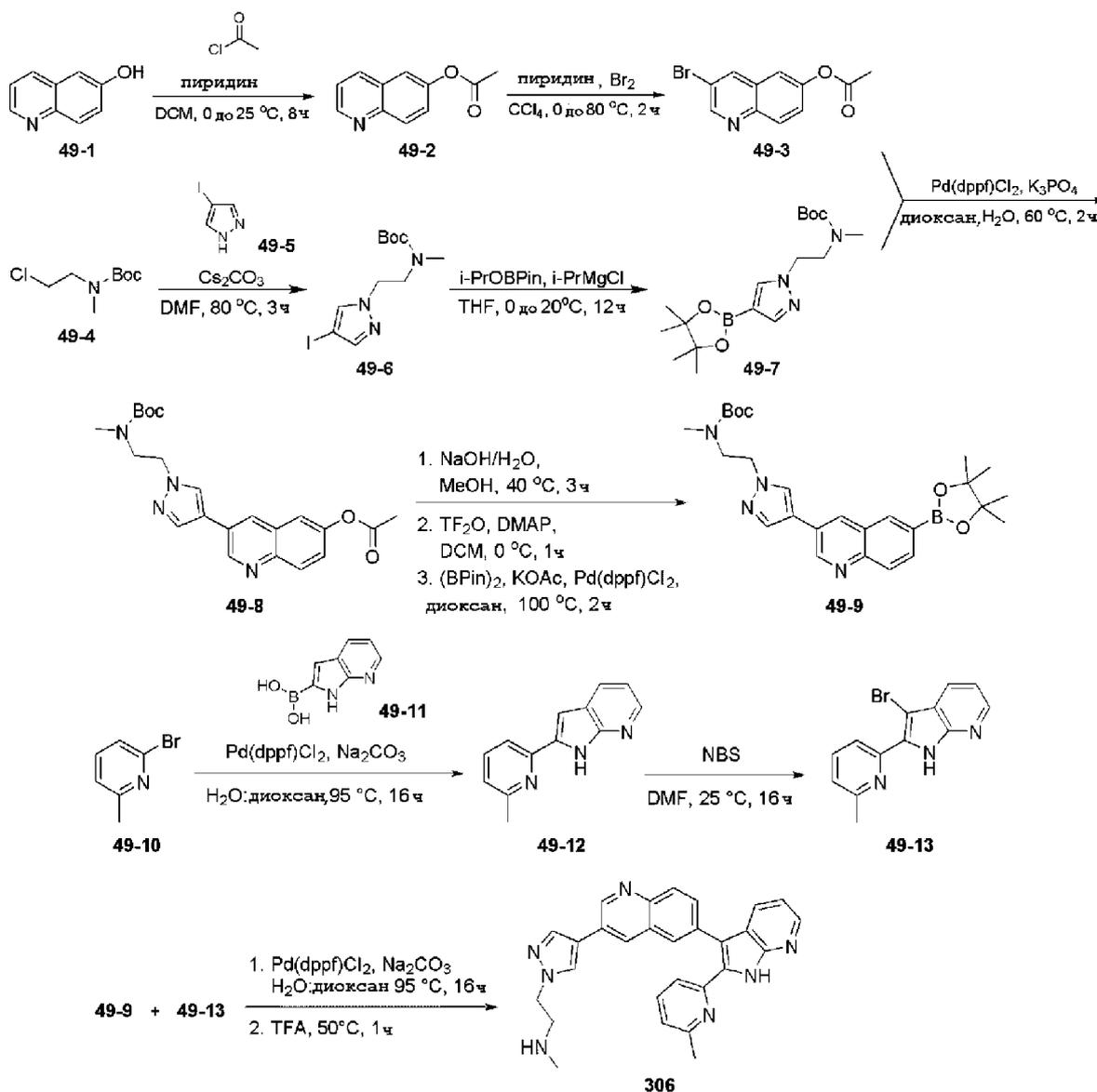
[407] **Пример 48:** Синтез N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-3-амин (293).



[408] Стадия А: Получение 3-бром-6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолина (**48-1**). Сосуд, содержащий **36-1** (200 мг, 0,586 ммоль), 2-аминопиридин (112 мг, 0,645 ммоль) и бикарбонат калия (58,7 мг, 0,586 ммоль) в смеси 9:2 ацетонитрил (1,05 мл):СВrCl₃ (0,117 мл), нагревали до 110°С в течение 3 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 10% MeOH в DCM) с получением **48-1** (222 мг, выход 91%) в виде бежевого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₁₅BrN₄ 415,05, найдено 415,0.

[409] Стадия В: Получение N-(2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этил)-6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хинолин-3-амина (**293**). Сосуд, содержащий **48-1** (30 мг, 0,072 ммоль), 2-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-этиламин (24,72 мг, 0,144 ммоль), трет-бутоксид натрия (20,83 мг, 0,217 ммоль), BrettPhos (3,88 мг, 7,22 мкмоль), BrettPhos Pd G3 (6,55 мг, 7,22 мкмоль) в 1,4-диоксане (346 мкл) (дегазированный при помощи N₂), нагревали до 90°С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (25,8 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₃₁H₃₅N₇ 506,30, найдено 506,1.

[410] **Пример 49:** Синтез N-метил-2-(4-(6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиперазол-1-ил)этан-1-амина (**306**).



[411] Стадия А: Получение хинолин-6-илацетата (**49-2**). К раствору **49-1** (24,0 г, 165 ммоль) и пиридина (15,7 г, 198 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли ацетилхлорид (15,5 г, 198 ммоль) по каплям при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 8 ч в атмосфере N₂. Смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH=8 и экстрагировали при помощи EA (300 мл*2). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (0 до 36% EA в PE) с получением **49-2** (26,8 г, выход 86%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₉NO₂ 188,06, найдено 188,0.

[412] Стадия В: Получение 3-бромхинолин-6-илацетата (**49-3**). К раствору **49-2** (26,8 г, 143 ммоль) и пиридина (24,9 г, 315 ммоль) в CCl₄ (400 мл) добавляли Br₂ (45,7 г, 286 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем растирания в порошок (10% EA в PE (50 мл)) с получением **49-3** (32,8 г, выход 86%, чистота 87%) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₈BrNO₂ 265,97, найдено 265,8.

[413] Стадия С: Получение *трет*-бутил (2-(4-иод-1H-пиразол-1-ил)этил)(метил)карбамата (**49-6**). Смесь **49-5** (24,0 г, 124 ммоль), **49-4** (47,9 г, 247 ммоль) и Cs₂CO₃ (80,5 г, 247 ммоль) в DMF (400 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли насыщенным соевым раствором (1 л) и экстрагировали при помощи EA (500 мл ×2). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (0 до 20% EA в PE) с получением **49-6** (40,0 г, выход 93%, чистота 97%) в виде желтого масла. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₈INO₂ 352,04, найдено 351,9.

[414] Стадия D: Получение *трет*-бутил метил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (**49-7**). К смеси **49-6** (40,0 г, 114 ммоль), *i*-PrOBPin (31,8 г, 171 ммоль) в THF (300 мл) добавляли *i*-PrMgCl (114 мл, 228 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **49-7** (91,0 г, чистота 51%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно как таковое. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₃₀BN₃O₄ 352,23, найдено 352,0.

[415] Стадия E: Получение 3-(1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-6-илацетата (**49-8**). К раствору **49-3** (9,2 г, 34,6 ммоль), **49-7** (30,0 г, 38,1 ммоль) и K₃PO₄ (14,7 г, 69,3 ммоль) в диоксане (160 мл) и H₂O (32 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,5 г, 3,46 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40% до 80% EA в PE) с получением **49-8** в виде черного масла (6,3 г, выход 41%).

[416] Стадия F: Получение *трет*-бутил (2-(4-(6-гидроксихинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)(метил)карбамата. Раствор **49-8** (6,3 г, 15,3 ммоль) в NaOH/H₂O (14 мл, 40%) и MeOH (80 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 ч. ТСХ анализ показал, что исходное вещество израсходовано. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли при помощи HCl (2 M) до pH=7. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали при помощи EA (100 мл*3). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 до 90% EA в PE) с получением указанного в заголовке спирта (4,6 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

[417] Стадия G: Получение 3-(1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-6-ил трифторметансульфоната. К раствору *трет*-бутил (2-(4-(6-гидроксихинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)(метил)карбамата (4,6 г, 12,5 ммоль) и DMAP (3,1 г, 25,0 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (4,2 г, 15,0 ммоль) в течение 0,5 ч при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. ТСХ анализ показал, что исходное вещество израсходовано. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30 до 60% EA в PE) с получением указанного в заголовке трифлата (4,0 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

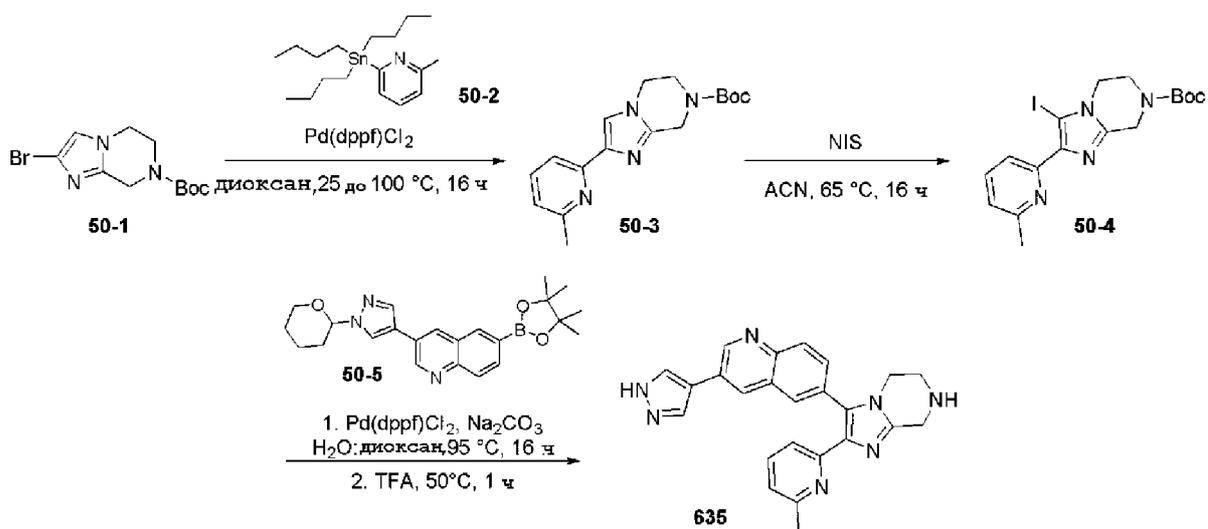
[418] Стадия Н: Получение *трет*-бутил метил(2-(4-(6-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамата (**49-9**). К смеси 3-(1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-6-ил трифторметансульфоната (4,0 г, 7,99 ммоль) и (BPin)₂ (2,4 г, 9,59 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (584 мг, 0,799 ммоль) и KOAc (1,6 г, 16,0 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30 до 70% EA в PE) с получением **49-9** (4,1 г, выход 76%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

[419] Стадия I: Получение 2-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**49-12**). Смесь **49-10** (60,8 мкл, 0,535 ммоль), **49-11** (66,6 мг, 0,411 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (60,2 мг, 0,082 ммоль) и карбоната натрия (131 мг, 1,234 ммоль) в воде (686 мкл):1,4-диоксане (1371 мкл) продували N₂ в течение 5 минут, затем нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением соединения **49-12** (86 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₁N₃ 210,10, найдено 210,0.

[420] Стадия J: Получение 3-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**49-13**). К раствору **49-12** (86 мг, 0,411 ммоль, неочищенн) в безводном DMF (2,0 мл) добавляли N-бромсукцинимид (117 мг, 0,658 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (5 до 80% EA в гексане) с получением **49-13** (21 мг, выход 17,7%) в виде бежевого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₀BrN₃ 288,01, найдено 288,0.

[421] Стадия K: Получение N-метил-2-(4-(6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)хинолин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-амин (**306**). Сосуд, содержащий **49-9** (16,50 мг, 0,042 ммоль), **49-13** (10,0 мг, 0,035 ммоль), карбонат натрия (14,7 мг, 0,139 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (5,1 мг, 6,94 мкмоль) в дегазированной воде (69 мкл):1,4-диоксане (278 мкл), нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до 50°C в течение 1 часа. TFA удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (4,4 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₅N₇ 460,22, найдено 460,1.

[422] **Пример 50:** Синтез 6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)хинолина (**635**).

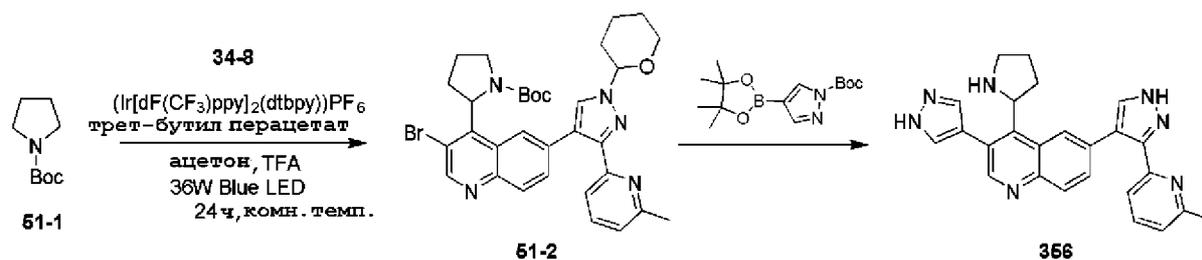


[423] Стадия А: Получение *трет*-бутил 2-(6-метилпиридин-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилата (**50-3**). Сосуд, содержащий **50-1** (80 мг, 0,265 ммоль), **50-2** (172 мг, 0,450 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (38,7 мг, 0,053 ммоль) в 1,4-диоксане (1324 мкл), продували N₂ в течение 10 минут, затем оставляли для перемешивания в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем нагревали до 100 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли SilaMetS® Цистеин (0,691 ммоль) и оставляли для перемешивания в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (0 до 20% MeOH в DCM) с получением **50-3** (55 мг, выход 66,1%). [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₂N₄O₂ 315,17, найдено 315,0.

[424] Стадия В: Получение *трет*-бутил 3-иод-2-(6-метилпиридин-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилата (**50-4**). В сосуд, содержащий **50-3** (55 мг, 0,175 ммоль) в ACN (875 мкл), добавляли N-иодсукцинимид (55,1 мг, 0,245 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 16 ч при 65 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (0 до 10% MeOH в DCM) с получением **50-4** (37 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₁IN₄O₂ 441,07, найдено 441,0.

[425] Стадия С: Получение 6-(2-(6-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)хинолина (**635**). Сосуд, содержащий **50-5** (44,3 мг, 0,109 ммоль), **50-4** (37,0 мг, 0,084 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (12,3 мг, 0,017 ммоль) и карбонат натрия (26,7 мг, 0,252 ммоль) в 1,4-диоксане (336 мкл):воде (84 мкл), продували N₂ в течение 10 минут, затем нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (300 мкл) и нагревали до 50 °С в течение 1 часа. TFA удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 20%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (6,4 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₁N₇ 408,19, найдено 408,1.

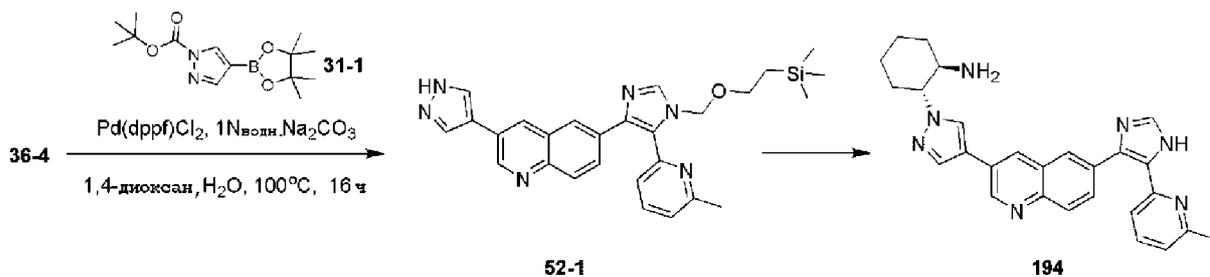
[426] **Пример 51:** Синтез N-метил-1-(6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)метанамина (**356**).



[427] Стадия А: Получение трет-бутил 2-(3-бром-6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**51-2**). В сосуд, содержащий **34-8** (15,06 мг, 0,034 ммоль), добавляли **51-1** (14,35 мг, 0,084 ммоль), $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy}))\text{PF}_6$ (0,752 мг, 0,670 мкмоль), ацетон (335 мкл), TFA (5,16 мкл, 0,067 ммоль) и трет-бутилпероацетат, 50% масс. раствор в не имеющем запаха уайт-спирите (21,40 мкл, 0,067 ммоль). Полученную желтую смесь продували азотом в течение 1 минуты и затем герметично закрывали и оставляли перемешиваться в условиях облучения 36Вт синим светодиодом при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь обрабатывали TEA (23,36 мкл, 0,168 ммоль) и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM=0%~10%) с получением **51-2** (12,6 мг, выход 55%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 618,10, найдено 618.

[428] Стадия В: Получение N-метил-1-(6-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)метанамина (**356**). В сосуд, содержащий **51-2** (12,6 мг, 0,020 ммоль), добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (15,45 мг, 0,053 ммоль) с последующим добавлением трехосновного фосфата калия (16,7 мг, 0,079 ммоль), Xphos (1,25 мг, 2,63 мкмоль) и Xphos Pd G4 (2,26 мг, 2,63 мкмоль). Полученную смесь продували азотом, затем добавляли дегазированную воду (13 мкл) и 1,4-диоксан (118 мкл). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 0,3 мл TFA и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 40%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (2,3 мг). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7$ 422,20 найдено 422,1.

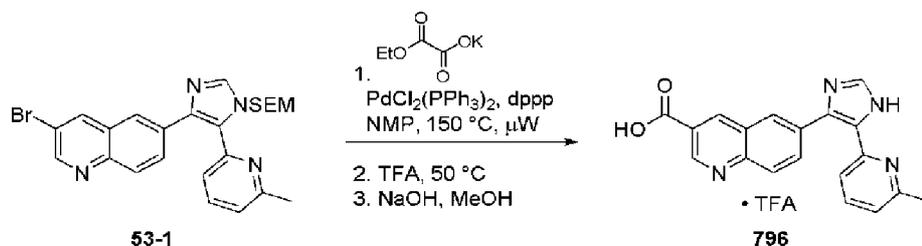
[429] **Пример 52:** Синтез (1R,2R)-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-амина (**194**).



[430] Стадия А: Получение 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)хинолина (**52-1**). В сосуд, содержащий **36-4** (303 мг, 0,612 ммоль), добавляли **31-1** (234 мг, 0,795 ммоль) с последующим добавлением 1 N водного раствора карбоната натрия (3,06 мл, 3,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0,061 ммоль). Полученную смесь продували N₂, затем добавляли 1,4-диоксан (3,06 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (0 до 10% MeOH в DCM) с получением **52-1** (238 мг) в виде коричневого масла. [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₀N₆OSi 483,23 найдено 483,1.

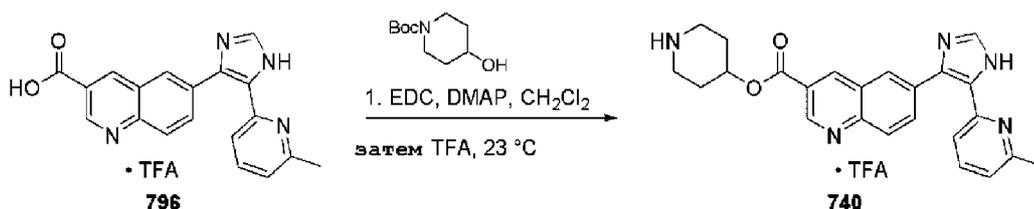
[431] Стадия В: Получение (1R,2R)-2-(4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-амин (**194**). В сосуд, содержащий (1R,2R)-транс-N-Вос-2-аминоциклогексанол (194 мг, 0,902 ммоль), добавляли DCM (4,51 мл) и триэтиламин (0,314 мл, 2,25 ммоль) и полученную смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,126 мл, 1,624 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали при 0°C и оставляли медленно нагреваться до 25°C в течение 7 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщенный) и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. К полученному белому твердому веществу добавляли карбонат цезия (399 мг, 1,22 ммоль) с последующим добавлением раствора, содержащего **52-1** (295 мг, 0,612 ммоль) в ацетонитриле (3,06 мл), и полученную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали 5 мл TFA и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 75%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (103,8 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₇N₇ 450,23 найдено 450,2. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,65 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24-8,14 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (ддт, J=16,8, 7,9, 0,8 Гц, 2H), 4,41-4,29 (м, 1H), 3,72 (тд, J=11,2, 4,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,30-2,17 (м, 2H), 1,96 (кв., J=9,0, 7,0 Гц, 4H), 1,55 (кв., J=11,1, 9,9 Гц, 2H). Стереохимия продукта была подтверждена методом NOE.

[432] **Пример 53:** Синтез 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоновой кислоты (**796**).



[433] 3-Бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин (1,25 г, 2,52 ммоль), этилоксалат калия 5 г (0,492 г, 3,15 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,031 г, 0,076 ммоль) и *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (0,035 г, 0,050 ммоль) добавляли в 0,5-2,0-мл микроволновой (μW) сосуд и помещали в вакуум на 2 мин. Сосуд снова заполняли N_2 , затем добавляли N-метил-2-пирролидинон (5,05 мл) и полученную смесь дегазировали путем помещения в вакуум/повторного заполнения N_2 (5x), герметично закрывали и нагревали до 150°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в TFA (10 мл) и нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×5 мл), затем растворяли в MeOH (25 мл). Добавляли NaOH (10 мл, 3,0 M, 30,0 ммоль) и смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. По данным ЖХМС реакция считалась завершенной, и смесь подкисляли при помощи TFA (1,0 мл), затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (1,01 г, выход 90%) в виде желтого порошка.

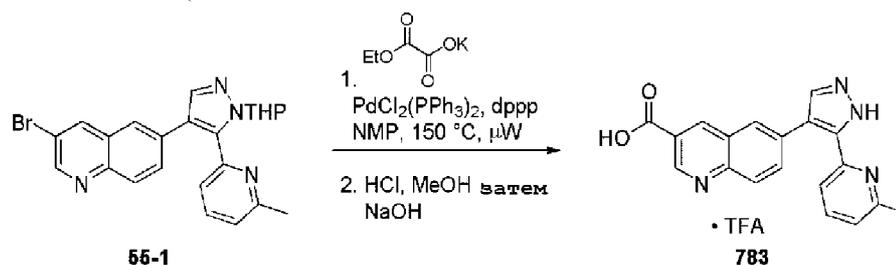
[434] **Пример 54:** Синтез пиперидин-4-ил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилата (**740**).



[435] В сосуд, содержащий 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоновую кислоту (**796**), TFA (15,0 мг, 0,034 ммоль), добавляли 1-Вос-4-гидроксипиперидин (10,2 мг, 0,051 ммоль) с последующим добавлением раствора гидрохлорида *n*-(3-диметиламинопропил)-*n*'-этилкарбодиимида (9,71 мг, 0,051 ммоль) и DMAP (0,825 мг, 6,75 мкмоль) в CH_2Cl_2 (300 мкл). Сосуд герметично закрывали и реакцию осуществляли при 23°C в течение 3 дней. Добавляли TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого сложного эфира (9,9 мг, выход 53%) в виде бледно-желтого порошка.

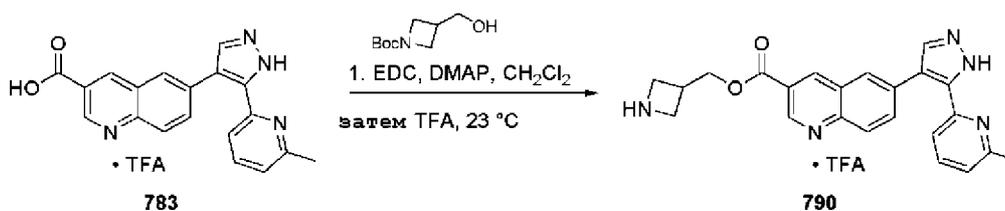
[436] **Пример 55:** Синтез 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин-3-

карбоновой кислоты (**783**).



[437] 3-Бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)хинолин (0,300 г, 0,668 ммоль), этилоксалат калия (0,130 г, 0,835 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (8,26 мг, 0,020 ммоль) и *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (9,37 мг, 0,013 ммоль) добавляли в 0,5-2,0-мл микроволновой (μW) сосуд и помещали в вакуум на 2 мин. Сосуд снова заполняли N_2 , затем добавляли N-метил-2-пирролидинон (1,34 мл) и полученную смесь дегазировали путем помещения в вакуум/повторного заполнения N_2 (5х), герметично закрывали, и нагревали до 150°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество растворяли в TFA (5,0 мл) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, подвергали азеотропной перегонке с PhMe (3×5 мл). Неочищенный остаток растворяли в MeOH (5,0 мл) и добавляли NaOH (3,20 мл, 9,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли TFA (1,0 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (0,175 г, выход 59%) в виде желтого порошка.

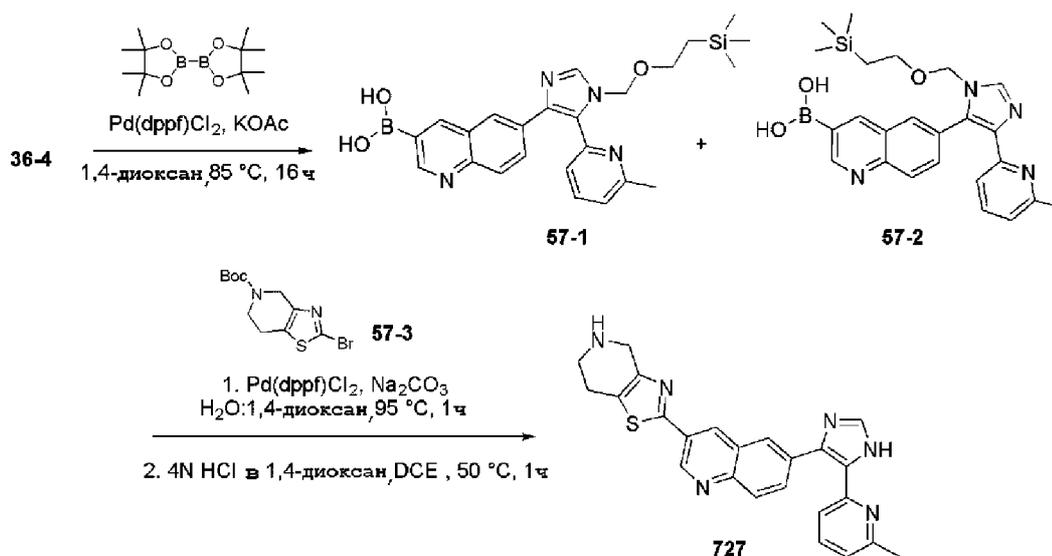
[438] **Пример 56:** Синтез азетидин-3-илметил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоксилата (**790**).



[439] В сосуд, содержащий 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-3-карбоновую кислоту (**783**), TFA (15,0 мг, 0,034 ммоль), добавляли 1-Вос-азетидин-3-ил-метанол (9,5 мг, 0,051 ммоль) с последующим добавлением раствора гидрохлорида *n*-(3-диметиламинопропил)-*n*'-этилкарбодиимида (9,71 мг, 0,051 ммоль) и DMAP (0,825 мг, 6,75 мкмоль) в CH_2Cl_2 (300 мкл). Сосуд герметично закрывали и реакцию осуществляли при 23°C в течение 3 дней. Добавляли TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого сложного эфира (4,6 мг, выход 20%) в виде бледно-желтого порошка.

[440] **Пример 57:** Синтез 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-

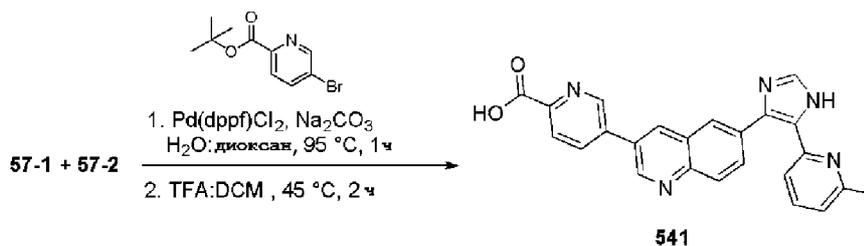
ил)хиолин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-с]пиридина (**727**).



[441] Стадия А: Получение (6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)бороновой кислоты и (6-(4-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)хиолин-3-ил)бороновой кислоты. Сосуд, содержащий **36-4** (65 мг, 0,131 ммоль), бис(пинаколато)дибор (43,3 мг, 0,171 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (19,20 мг, 0,026 ммоль) и ацетат калия (38,6 мг, 0,394 ммоль) в 1,4-диоксане (0,625 мл), продували N_2 в течение 5 минут, затем нагревали до 85°C в течение 16 ч. Неочищенные **57-1** и **57-2** использовали непосредственно в последующей реакции в виде 0,21 М раствора в диоксане. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_3\text{Si}$ 461,21, найдено 461,0.

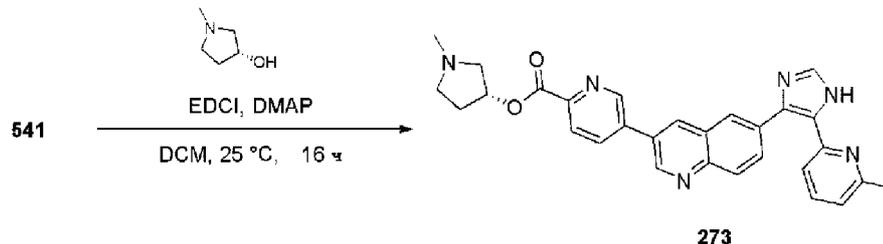
[442] Стадия В: Получение 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-с]пиридина (**727**). Сосуд, содержащий неочищенные **57-1** и **57-2** (71,0 мг, 0,131 ммоль, 0,21 М в диоксане), **57-3** (50,0 мг, 0,157 ммоль), карбонат натрия (42,0 мг, 0,393 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (19,0 мг, 0,026 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (0,524 мл) и воды (0,131 мл), продували в течение 10 минут N_2 , затем нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество обрабатывали раствором 4 N HCl/диоксан (0,426 мл) и добавляли EtOH (0,421 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (46,8 мг). $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}$ 425,15, найдено 425,1.

[443] Пример 58: Синтез 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-имидазол-4-ил)хиолин-3-ил)пиколиновой кислоты (**541**).



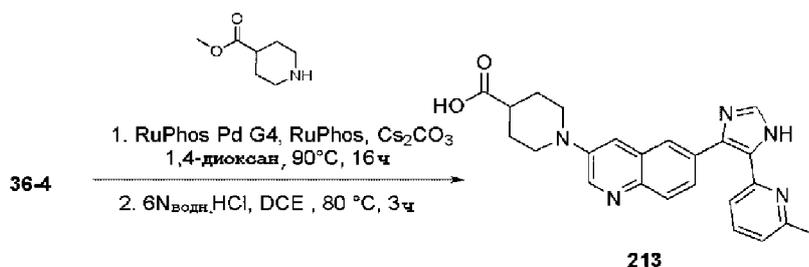
[444] Сосуд, содержащий неочищенные **57-1** и **57-2** (350 мг, 0,645 ммоль, 0,21 М в диоксане), *трет*-бутил 5-бромпиколинат (183 мг, 0,710 ммоль), карбонат натрия (205 мг, 1,93 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (94 мг, 0,129 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2,58 мл) и воды (0,645 мл), продували в течение 10 минут N₂, затем нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (0 до 15% MeOH в DCM). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли смесь TFA (1,16 мл):DCM (1,36 мл) и осторожно нагревали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (26 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₁₇N₅O₂ 408,14, найдено 408,1.

[445] **Пример 59:** Синтез (R)-1-метилпирролидин-3-ил 5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиколината (**273**).



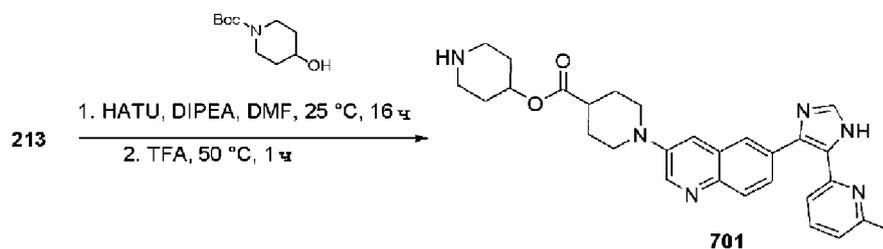
[446] К раствору **541** (50,0 мг, 0,079 ммоль) и EDCI (22,63 мг, 0,118 ммоль), растворенных в DCM (0,500 мл), добавляли DMAP (1,92 мг, 0,016 ммоль) и (R)-(-)-1-метил-3-пирролидинол (11,94 мг, 0,118 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (21,6 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₂₆N₆O₂ 491,21, найдено 491,1.

[447] **Пример 60:** Синтез 1-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (**213**).



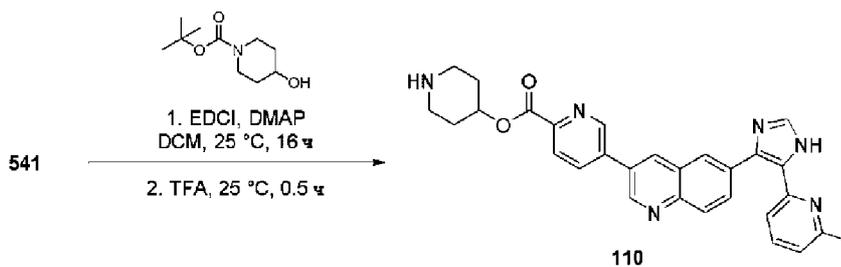
[448] В сосуд, содержащий **36-4** (100 мг, 0,202 ммоль) и метил изонипеконат (87 мг, 0,605 ммоль), добавляли RuPhos (18,8 мг, 0,040 ммоль), RuPhos Pd G4 (34,3 мг, 0,040 ммоль) и карбонат цезия (263 мг, 0,807 ммоль). К полученной смеси добавляли диоксан (1,00 мл) и затем продували при помощи N₂ в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DCE (0,300 мл) и добавляли 6 М водн. HCl (0,200 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (13,3 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₃N₅O₂ 414,19, найдено 414,2.

[449] **Пример 61:** Синтез пиперидин-4-ил 1-(6-(5-(6-метилпиперидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (**701**).



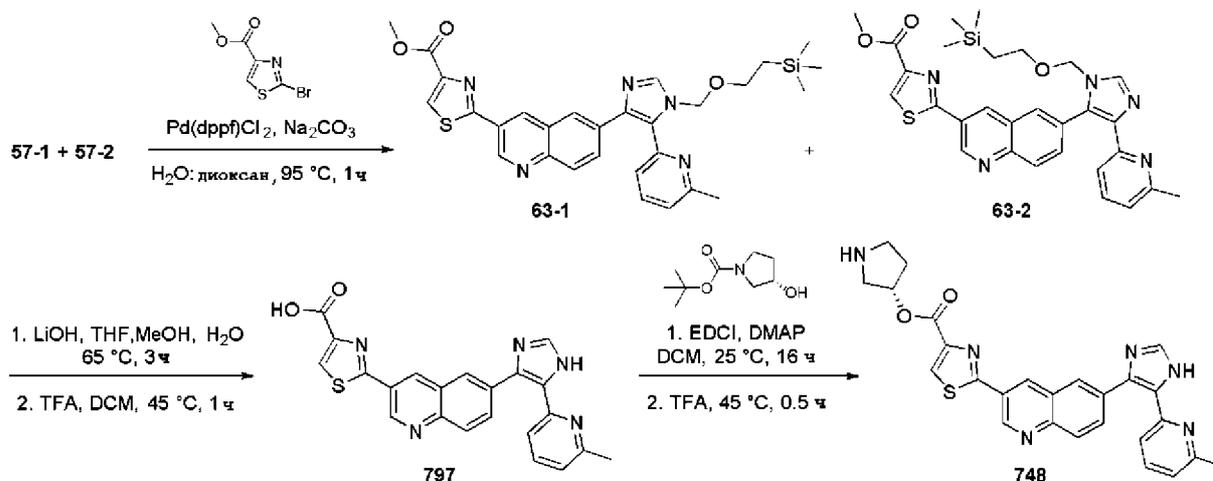
[450] Раствор **213** (19,5 мг, 0,047 ммоль), HATU (35,9 мг, 0,094 ммоль) и DIPEA (0,041 мл, 0,236 ммоль) в DMF (0,200 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 1-вос-гидроксипиперидин (18,98 мг, 0,094 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли TFA (0,200 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (1,6 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₂N₆O₂ 497,25, найдено 497,1.

[451] **Пример 62:** Синтез пиперидин-4-ил 5-(6-(5-(6-метилпиперидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиколината (**110**).



[452] К раствору **541** (35,0 мг, 0,067 ммоль) и EDCI (19,30 мг, 0,101 ммоль), растворенных в DCM (0,800 мл), добавляли DMAP (1,64 мг, 0,013 ммоль) и трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (20,26 мг, 0,101 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К реакционной смеси добавляли TFA (200 мкл) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (2 до 50%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (44,7 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{26}N_6O_2$ 490,57, найдено 491,2.

[453] **Пример 63:** Синтез (S)-пирролидин-3-ил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-4-карбоксилата (**748**).



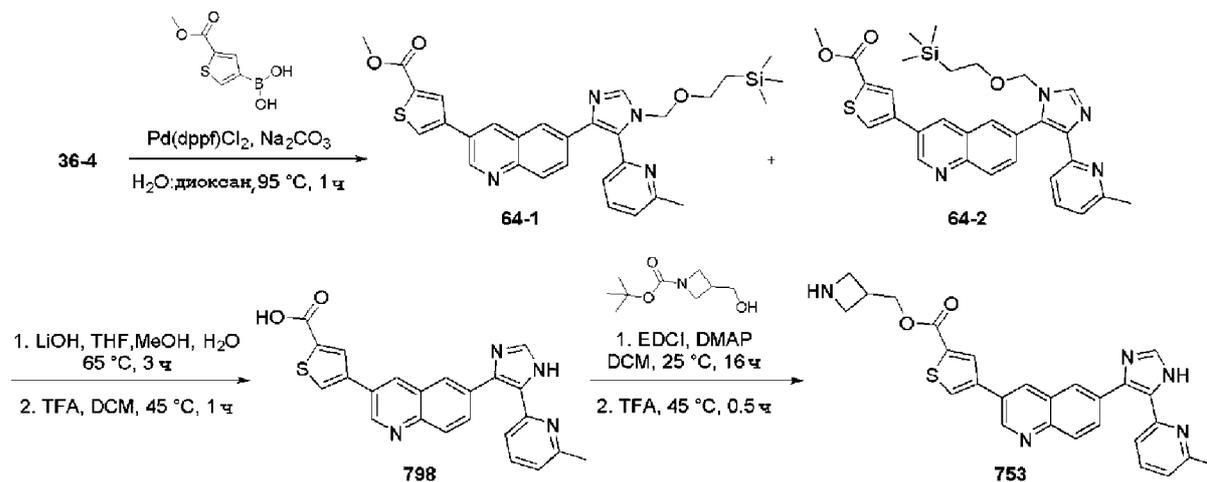
[454] Стадия А: Получение метил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-4-карбоксилата (**63-1**, **63-2**). Сосуд, содержащий неочищенные **57-1** и **57-2** (547 мг, 1,01 ммоль), метил 2-бромтиазол-4-карбоксилат (269 мг, 1,21 ммоль), карбонат натрия (321 мг, 3,03 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (74 мг, 0,101 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4,0 мл) и воды (1,0 мл), продували N₂ в течение 10 минут, затем нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (0 до 15% MeOH в DCM). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением смеси **63-1** и **63-2** (313 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{31}N_5O_3SSi$ 557,74, найдено 558,1.

[455] Стадия В: Получение 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-

ил)хинолин-3-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (**797**). В сосуд, содержащий **63-1** и **63-2** (313 мг, 0,561 ммоль), растворенные в 3:2:1 смеси THF:MeOH:H₂O (1,4 мл, 0,9 мл, 0,5 мл), добавляли гидроксид лития (26,9 мг, 1,122 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. К остатку сразу добавляли DCM (1,6 мл) и TFA (1,9 мл) и нагревали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 30%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли соединения **797** (59,8 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₁₅N₅O₂S 413,46, найдено 414,1.

[456] Стадия С: Получение (S)-пирролидин-3-ил 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-4-карбоксилата (**748**). К раствору **797** (20,0 мг, 0,038 ммоль) и EDCI (10,9 мг, 0,057 ммоль), растворенных в DCM (0,500 мл), добавляли DMAP (0,93 мг, 7,58 мкмоль) и трет-бутил (S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (10,65 мг, 0,057 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К реакционной смеси добавляли TFA (200 мкл) и нагревали при 45°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (14,5 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₂N₆O₂S 482,56, найдено 483,0.

[457] **Пример 64**: Синтез азетидин-3-илметил 4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата (**753**).



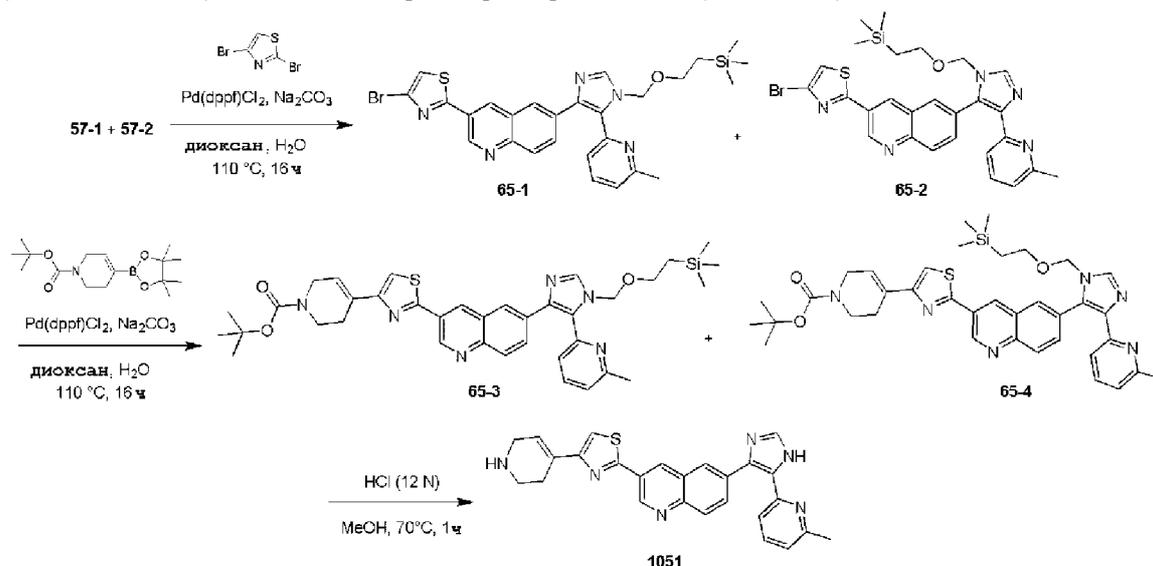
[458] Стадия А: Получение метил 4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата (**64-1**, **64-2**). Сосуд, содержащий **36-4** (350 мг, 0,706 ммоль), (5-(метоксикарбонил)тиофен-3-ил)бороновую кислоту (158 мг, 0,847 ммоль), карбонат натрия (224 мг, 2,118 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (103 мг, 0,141 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2,8 мл) и воды (0,7 мл), продували N₂ в течение 10 минут, затем нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (0 до 15% MeOH в

DCM). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением смеси **64-1** и **64-2** (349 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_3SSi$ 556,76, найдено 557,1.

[459] Стадия В: Получение 4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (**798**). В сосуд, содержащий **64-1** и **64-2** (349 мг, 0,627 ммоль), растворенные в 3:2:1 смеси THF:MeOH:H₂O (1,4 мл, 0,9 мл, 0,5 мл), добавляли гидроксид лития (26,9 мг, 1,122 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. К остатку сразу добавляли DCM (1,6 мл) и TFA (1,9 мл) и нагревали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 30%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли соединения **798** (49,7 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{16}N_4O_2S$ 412,47, найдено 413,1.

[460] Стадия С: Получение азетидин-3-илметил 4-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата (**753**). К раствору **798** (20,0 мг, 0,038 ммоль) и EDCI (10,9 мг, 0,057 ммоль), растворенных в DCM (0,500 мл), добавляли DMAP (0,93 мг, 7,58 мкмоль) и трет-бутил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (10,67 мг, 0,057 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К реакционной смеси добавляли TFA (200 мкл) и нагревали при 45°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (5 до 65%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (17,2 мг). $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{23}N_5O_2S$ 481,57, найдено 482,1.

[461] **Пример 65:** Синтез 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазола (**1051**).



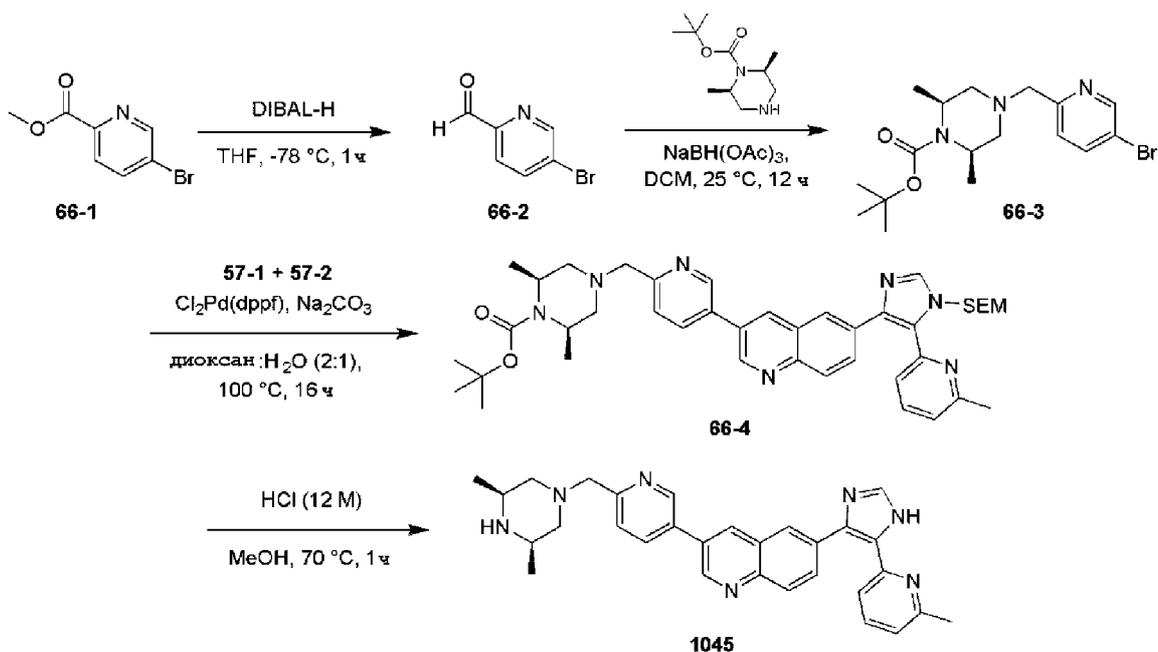
[462] Стадия А: Получение 4-бром-2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазола (**65-1** и **65-2**). Смесь соединения **57-1** и **57-2** (2,50 г, 5,43 ммоль), 2,4-дибромтиазола (923 мг, 3,80 ммоль)

и Na_2CO_3 (2,30 г, 21,7 ммоль) в диоксане (15,0 мл) и H_2O (1,5 мл) дегазировали и продували при помощи N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (159 мг, 217 мкмоль) и смесь дегазировали, продували при помощи N_2 и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь распределяли между H_2O (20,0 мл) и DCM (40,0 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1 до 0:1, $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 2%) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси региоизомеров **65-1** и **65-2** (950 мг, 1,64 ммоль) в виде коричневого масла. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{OSSi}$ 578,60, найдено 578,2.

[463] Стадия В: Получение трет-бутил 4-(2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)тиазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**65-3** и **65-4**). Смесь **65-1** и **65-2** (0,50 г, 864 мкмоль), Na_2CO_3 (366 мг, 3,46 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (401 мг, 1,30 ммоль) в диоксане (4,0 мл) и H_2O (0,4 мл) дегазировали и продували при помощи N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63,2 мг, 86,4 мкмоль) и полученную смесь дегазировали, продували при помощи N_2 и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь распределяли между H_2O (15,0 мл) и DCM (25,0 мл), органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=30:1 до 0:1, $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси региоизомеров **65-3** и **65-4** (370 мг, 543 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_3\text{SSi}$ 680,94, найдено 681,4.

[464] Стадия С: Получение 2-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазола (**1051**). К раствору **65-3** и **65-4** (350 мг, 514 мкмоль) в MeOH (4,0 мл) добавляли водный раствор HCl (12,0 M, 214 мкл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтровальную лепешку концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **1051** (57,0 мг, 109 мкмоль, HCl соль) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$ 450,56, найдено 451,2.

[465] **Пример 66:** Синтез 3-(5-(((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолина (**1045**).



[466] Стадия А: Получение 5-бромпиринальдегида (**66-2**). К раствору **66-1** (0,5 г, 2,31 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 4,63 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем гасили при помощи H_2O (10,0 мл) при $0\sim 10^\circ\text{C}$, разбавляли при помощи EtOAc (20,0 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (10,0 мл $\times 3$). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **66-2** (0,4 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

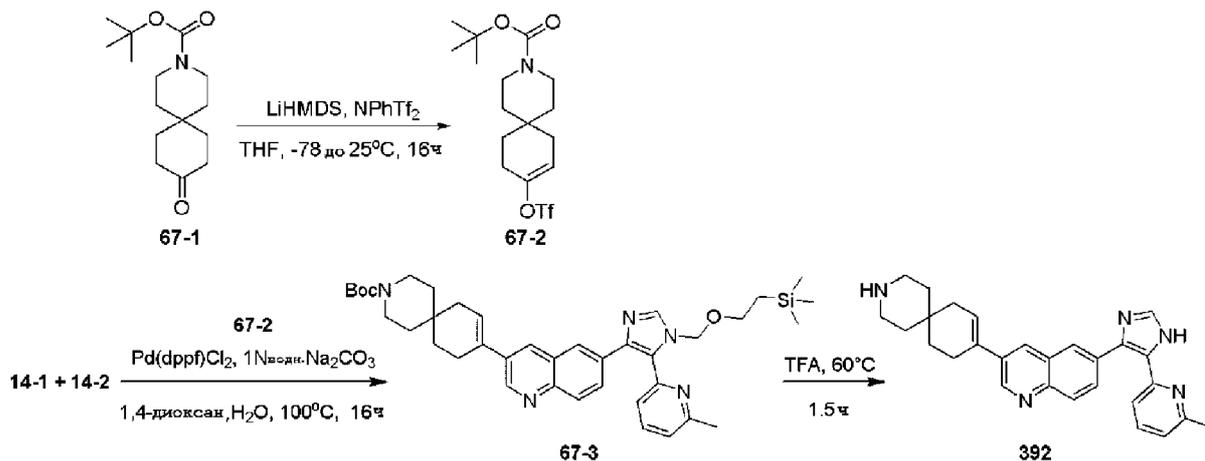
[467] Стадия В: Получение трет-бутил (2S,6R)-4-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**66-3**). К раствору **66-2** (0,20 г, 1,08 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли трет-бутил (2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (215 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)_3 (639 мг, 3,01 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем гасили при помощи H_2O (10,0 мл) при $0\sim 10^\circ\text{C}$, разбавляли при помощи DCM (20,0 мл) и экстрагировали при помощи DCM (10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **66-3** (0,3 г, неочищенное) в виде желтого масла.

[468] Стадия С: Получение трет-бутил (2S,6R)-2,6-диметил-4-((5-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**66-4**). Смесь **66-3** (0,3 г, 780,62 мкмоль), **57-1** и **57-2** (359,4 мг, 781 мкмоль), Na_2CO_3 (248 мг, 2,34 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (36,1 мг, 31,2 мкмоль) в диоксане (4,00 мл) и H_2O (2,0 мл) дегазировали и продували при помощи N_2 и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили H_2O (10,0 мл) при $0\sim 10^\circ\text{C}$, разбавляли при помощи EtOAc (20,0 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (10,0 мл $\times 3$). Объединенные органические слои

промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **66-4** (0,3 г, неочищенное) в виде коричневого масла. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_3\text{Si}$ 720,01, найдено 720,3.

[469] Стадия D: Получение 3-(6-(((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолина (**1045**). К раствору соединения **66-4** (0,3 г, 416,67 мкмоль) в MeOH (1,0 мл) добавляли водный раствор 12 М HCl (15,2 мг, 417 мкмоль, 14,9 мкл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, затем концентрировали и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80*40 мм *3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% HCl)-ACN]; В%: 1%-20%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения **1045** (80,0 мг, 163 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7$ 489,63, найдено 490,2.

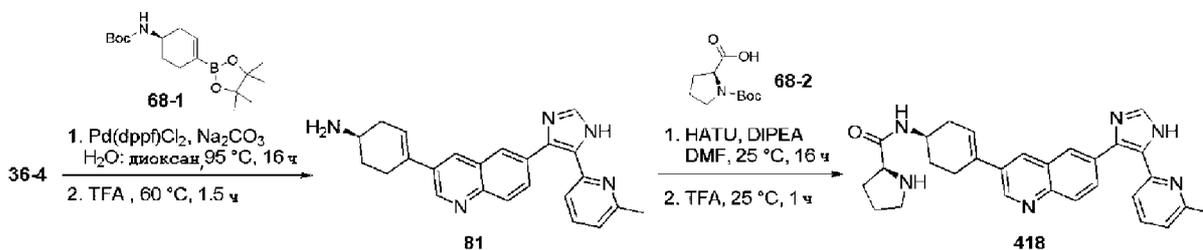
[470] **Пример 67:** Синтез 9-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ена (**392**).



[471] Стадия A: Получение трет-бутил 9-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилата (**67-2**). В атмосфере азота к раствору трет-бутилового эфира 9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоновой кислоты **67-1** (300 мг, 1,122 ммоль) в THF (6234 мкл), охлажденному до -78°C , добавляли бис(триметилсилил)амид лития, раствор 1,0 М в THF (1290 мкл, 1,290 ммоль), по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (633 мг, 1,773 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом ($\times 3$) и органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия ($\times 2$), водой ($\times 2$), насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (0 до 40% EA в гексане) с получением **67-2** (552 мг) в виде прозрачного бесцветного масла.

[472] Стадия В: Получение 9-(6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ена (**392**). Смесь **14-1** и **14-2** (232 мг, 0,504 ммоль, неочищенные), **67-2** (241 мг, 0,603 ммоль), карбоната натрия (214 мг, 2,016 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (73,8 мг, 0,101 ммоль) в 1,4-диоксане (2016 мкл):воде (504 мкл) продували N₂ в течение 10 минут, затем нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного **67-3**. TFA (500 мкл) добавляли к **67-3** и полученную смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 30%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (155 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₉N₅ 436,24, найдено 436,2.

[473] **Пример 68**: Синтез (2S)-N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксиамида (**418**).

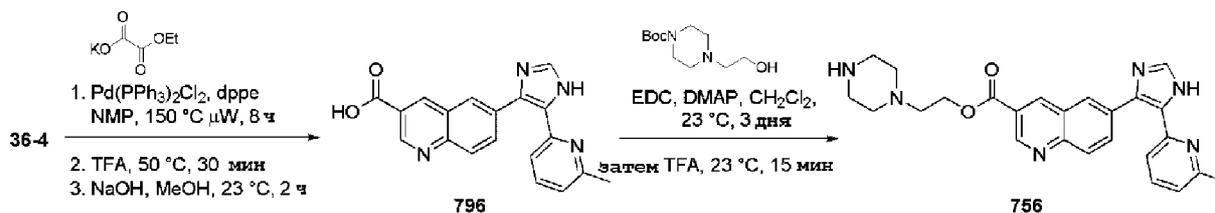


[474] Стадия А: Получение (1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ина (**81**). Смесь трет-бутил (R)-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата **68-1** (22,4 мг, 0,069 ммоль), **36-4** (30 мг, 0,061 ммоль), карбоната натрия (25,7 мг, 0,242 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (8,86 мг, 0,012 ммоль) в дегазированной воде (60,5 мкл):диоксане (242 мкл) нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в TFA (500 мкл). Смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (10 до 20%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли соединения **81** (3,9 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₃N₅ 382,20, найдено 382,1.

[475] Стадия В: Получение (2S)-N-[(1R)-4-[6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]-3-хинолил]циклогекс-3-ен-1-ил]пирролидин-2-карбоксиамида (**418**). Смесь Boc-Pro-OH **68-2** (33,9 мг, 0,157 ммоль), DIPEA (68,7 мкл, 0,393 ммоль) и HATU (71,8 мг, 0,189 ммоль) в DMF (393 мкл) оставляли для перемешивания в течение 0,5 ч, затем добавляли **81** (30 мг, 0,079 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли TFA (500 мкл) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента (13 до 48%) ацетонитрила в воде с 0,05% трифторуксусной кислоты с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (40 мг). [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₀N₆O 479,25,

найдено 479,2.

[476] **Пример 69:** Синтез 2-(пиперазин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилата (**756**).



[477] Стадия А: Получение 6-[5-(6-метил-2-пиридил)-1H-имидазол-4-ил]хинолин-3-карбоновой кислоты (**796**). 3-Бром-6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин **36-4** (1,00 г, 2,02 ммоль), этилоксалат калия (0,394 г, 2,52 ммоль), 1,3 бис(дифенилфосфино)-пропан (0,025 г, 0,061 ммоль) и транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (0,028 г, 0,040 ммоль) добавляли в сосуд и сосуд помещали в вакуум на 2 мин. Сосуд снова заполняли N₂, затем добавляли N-метил-2-пирролидинон (4,04 мл) и полученную смесь дегазировали путем помещения в вакуум/повторного заполнения N₂ (5×), герметично закрывали и нагревали до 150°C в течение 8 ч. ЖХМС анализ подтвердил полную конверсию **36-4** в смесь желаемого этилового эфира/SEM-защищенного вещества, свободной кислоты/SEM-защищенной, свободной кислоты/с удаленной SEM-защитой и **796** с полностью удаленной защитой. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением смеси продуктов в виде коричневого масла. Эту смесь подвергали процедуре снятия защиты с использованием TFA/NaOH последовательности, описанной ниже. Водные промывки подкисляли TFA до pH ~3, затем экстрагировали смесью 3:1 CHCl₃/iPrOH (2×15 мл) для выделения **796**, образованного в реакции. Это вещество сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток от EtOAc экстрактов растворяли в TFA (10 мл) и нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×5 мл), затем растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли NaOH (5,38 мл, 16,14 ммоль) и смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. По данным ЖХМС реакция считалась завершенной, смесь подкисляли TFA (1,0 мл), затем концентрировали. Остаток объединяли с неочищенным **796** и очищали обращеннофазовой хроматографией с получением TFA соли соединения **796** (0,564 г) в виде желтого порошка. [M+H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₄N₄O₂ 331,1, найдено 331,2.

[478] Стадия В: Получение 2-(пиперазин-1-ил)этил 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоксилата (**756**). В сосуд, содержащий трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (34,5 мг, 0,150 ммоль) и 6-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-3-карбоновую кислоту, HCl **796** (36,7 мг, 0,100 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мкл) добавляли EDC (28,8 мг, 0,150 ммоль) с последующим добавлением DMAP (1,22 мг, 10,0 мкмоль) и DIPEA (34,8 мкл, 0,200 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли TFA (500 мкл), перемешивали в течение 15 минут и затем концентрировали. Остаток очищали обращеннофазовой хроматографией с получением бис-TFA соли соединения **756** (0,0484 г) в виде желтого порошка. $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{26}N_6O_2$ 443,2, найдено 443,2.

[479] **Пример 70:** Биохимический анализ ALK5 (TGF- β R1) для измерения pKi.

[480] Кажущиеся pKi значения для соединений по настоящему изобретению определяли с использованием рекомбинантного человеческого белка ALK5 (TGF- β R1) (Продукт № PR9075A или эквивалент, Life Technologies) и коммерчески доступного киназного анализа (LANCE[®] (lanthanide chelate excite) Ultra ULight[™] киназный анализ, Продукт №№ TRF0130-M и TRF02108-M, Perkin Elmer), как описано ниже.

[481] Анализы осуществляли в 384-луночном планшете (24 колонки \times 16 лунок/рядов). Использовали устройство для манипуляций с жидкостями Echo[®] 550 Liquid Handler (Labcyte) для получения различных промежуточных концентраций соединений по настоящему изобретению в 100% DMSO. Из промежуточных концентраций получали диапазон концентраций (от 10 мкМ до 25 пМ, соответствующих объемам до 105 нл) и вводили в конечный аналитический планшет, используя их для получения индивидуальных кривых доза-ответ для каждого из рассматриваемых соединений. В отдельной колонке в аналитическом планшете использовали 105 нл DMSO в каждой лунке для установки максимального сигнала для анализа. Кроме того, использовали 105 нл 100 мкМ SD-208, селективного ингибитора TGF- β R1 (Catalog #S7624, Selleck Chemicals), в другой колонке лунок для установки минимального сигнала для анализа.

[482] При помощи мультикапельного дозатора 8 мкл смеси фермента (1,25х конечн.) добавляли в каждую лунку. Смесь фермента состояла из 250 пМ фермента ALK5 и 62,5 нМ пептидного субстрата (LANCE[®] (lanthanide chelate excite) Ultra ULight[™]-ДНК Топоизомераза 2-альфа (Thr1342)) в буфере для анализа (50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween-20, pH 7,5 при комнатной температуре) с 2 мМ DTT, добавляемым перед использованием. Планшет затем герметично закрывали с использованием адгезивного уплотнения и давали уравновеситься в течение 60 минут при комнатной температуре.

[483] Затем 2 мкл 125 мкМ АТФ (5х конечн., 125 мкМ АТФ, полученного в буфере для анализа с 2 мМ DTT) добавляли к инкубируемым смесям, закрывали крышкой MicroClime[®] Environmental Lid (Продукт № LLS-0310, Labcyte) и сразу переносили в условия 37°C. Реакции осуществляли при 37°C в течение 60 минут, затем реакции останавливали добавлением 10 мкл детекторного антитела (LANCE[®] (lanthanide chelate excite) Ultra Европий-анти-фосфо-ДНК Топоизомераза 2-альфа (Thr1342)) в смеси для детекции (12 мМ EDTA, 4 нМ детекторного антитела в буфере для детекции (50 мМ Tris-HCl, 150 мМ NaCl, 0,5% BSA (Фракция V), pH 7,0)) при комнатной температуре. Планшет затем считывали на планшет-ридере EnVision от Perkin Elmer с использованием европий-специфических настроек считывателя с длиной волны возбуждения и эмиссии, установленной на 320 или 340 нм и 665 нм, соответственно. Эти данные использовали для

расчета процента ингибирования фермента на основании фоновых контролей DMSO и SD-208.

[484] Для анализов доза-ответ строили графики процент ингибирования против концентраций соединения и значения pIC_{50} определяли из 4-параметрической модели робастной подгонки с использованием программы GraphPad Prism V5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Эта модель обеспечивает получение pIC_{50} значений путем подгонки сигмоидального уравнения доза-ответ (вариабельный угол наклона) к данным. Результаты выражали как pIC_{50} (отрицательный логарифм IC_{50}) и затем преобразовывали в pK_i (отрицательный логарифм константы диссоциации, K_i) с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа. Чем выше значение pK_i (более низкое значение K_i), тем сильнее ингибирование ALK5 активности. Некоторые соединения, раскрытые в настоящей заявке, показали pK_i значения больше чем 8 или больше чем 9 при испытании в биохимическом анализе ALK5.

[485] **Таблица 2** показывает биологические активности выбранных соединений в биохимическом анализе ALK5. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, представленным в **Таблице 1** и **Примерах 1-69**.

Таблица 2

	7,5-8,4 (+)	8,5-9,4 (++)	9,5-10,4 (+++)	$\geq 10,5$ (++++)
ALK	20, 40, 63,	38, 39, 46,	2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 18,	1, 5, 9, 12, 15,
5 pK_i	85, 154, 182,	86, 87, 90,	19, 22, 24, 25, 27, 30, 33, 35, 36,	16, 17, 21, 23,
	248, 291,	100, 117,	37, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 50, 51,	26, 28, 29, 31,
	297, 314,	133, 142,	52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61,	32, 34, 44, 45,
	350, 351,	155, 181,	62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 76,	56, 70, 71, 73,
	352, 379,	186, 195,	77, 79, 80, 82, 84, 89, 91, 92, 94,	74, 75, 78, 81,
	486, 493,	203, 210,	95, 98, 99, 102, 103, 104, 105,	83, 88, 93, 96,
	495, 553,	212, 218,	106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,	97, 101, 114,
	557, 578,	220, 236,	113, 115, 116, 118, 119, 120, 122,	121, 125, 127,
	601, 631,	238, 243,	123, 124, 126, 128, 129, 130, 132,	131, 135, 140,
	684, 783,	260, 288,	134, 136, 137, 138, 139, 143, 144,	141, 149, 150,
	785, 792,	289, 324,	145, 146, 147, 148, 151, 153, 157,	152, 156, 159,
	796, 808,	328, 339,	158, 161, 162, 163, 164, 165, 166,	160, 171, 172,
	828, 830,	360, 361,	167, 168, 169, 170, 173, 174, 175,	178, 190, 192,
	836, 858,	371, 372,	176, 177, 179, 180, 183, 184, 185,	194, 196, 215,
	861, 862,	383, 385,	187, 188, 189, 191, 193, 197, 198,	221, 229, 230,
	863, 879,	421, 437,	199, 200, 201, 202, 204, 205, 206,	232, 233, 234,
	881, 882,	453, 462,	207, 208, 209, 211, 213, 214, 216,	237, 240, 250,
	1064, 1135,	470, 479,	217, 219, 222, 223, 224, 225, 226,	252, 258, 264,

1155, 1161, 1199, 1223	504,	507,	227, 228, 231, 235, 239, 241, 242,	272, 273, 276,
	510,	511,	244, 245, 246, 247, 249, 251, 253,	281, 282, 292,
	521,	528,	254, 255, 256, 257, 259, 261, 262,	299, 300, 305,
	538,	546,	263, 265, 266, 268, 269, 270, 271,	306, 309, 312,
	549,	556,	274, 275, 277, 278, 279, 280, 283,	316, 319, 321,
	567,	575,	284, 285, 286, 287, 290, 293, 294,	325, 332, 335,
	604,	630,	295, 296, 298, 301, 302, 303, 304,	336, 341, 345,
	633,	643,	307, 308, 310, 311, 313, 315, 317,	348, 354, 355,
	680,	682,	318, 320, 322, 323, 326, 327, 329,	357, 368, 369,
	689,	724,	330, 331, 333, 334, 337, 338, 340,	374, 377, 380,
	737,	757,	342, 343, 344, 346, 347, 349, 353,	381, 386, 387,
	758,	760,	356, 358, 359, 362, 363, 364, 365,	391, 393, 395,
	762,	774,	366, 367, 370, 373, 375, 376, 378,	397, 398, 399,
	780,	781,	382, 384, 388, 389, 390, 392, 394,	401, 405, 417,
	795,	801,	396, 400, 402, 403, 404, 406, 407,	420, 422, 423,
	803,	804,	408, 409, 410, 411, 412, 413, 414,	430, 432, 434,
	805,	806,	415, 416, 418, 419, 424, 425, 426,	435, 441, 448,
	807,	809,	427, 428, 429, 431, 433, 436, 438,	449, 452, 454,
	810,	812,	439, 440, 442, 443, 444, 445, 446,	456, 458, 459,
	817,	821,	447, 450, 451, 455, 457, 460, 461,	463, 472, 474,
	822,	823,	464, 465, 466, 467, 468, 469, 471,	477, 478, 481,
	825,	826,	473, 475, 476, 480, 483, 484, 485,	482, 487, 490,
	827,	829,	488, 489, 491, 492, 494, 496, 497,	502, 503, 505,
	835,	838,	498, 499, 500, 501, 506, 508, 512,	509, 513, 515,
	839,	841,	514, 516, 517, 518, 519, 522, 523,	520, 525, 526,
	842,	843,	524, 527, 530, 533, 535, 537, 543,	529, 531, 532,
	845,	846,	544, 545, 547, 548, 550, 555, 558,	534, 536, 539,
	849,	850,	559, 560, 563, 566, 568, 569, 572,	540, 541, 542,
	857,	859,	573, 576, 577, 579, 580, 583, 584,	551, 552, 554,
	860,	864,	587, 588, 590, 593, 594, 600, 605,	561, 562, 564,
	867,	868,	606, 607, 608, 609, 610, 612, 613,	565, 570, 571,
	880,	883,	614, 615, 616, 618, 619, 620, 621,	574, 581, 582,
	884,	890,	622, 623, 624, 625, 627, 632, 635,	585, 586, 589,
	894,	1038,	636, 637, 638, 640, 641, 642, 645,	591, 592, 595,
	1040,	1042,	646, 648, 649, 650, 652, 653, 654,	596, 597, 598,

	1047, 1052,	655, 657, 659, 660, 661, 662, 663,	599, 602, 603,
	1066, 1071,	664, 665, 666, 667, 670, 671, 672,	611, 617, 626,
	1073, 1075,	673, 674, 675, 676, 677, 679, 683,	628, 629, 634,
	1077, 1078,	685, 688, 690, 694, 695, 696, 697,	639, 644, 647,
	1081, 1085,	698, 700, 701, 702, 703, 704, 705,	651, 656, 658,
	1093, 1095,	706, 707, 708, 709, 710, 711, 712,	668, 669, 678,
	1097, 1107,	713, 714, 715, 716, 717, 718, 719,	681, 686, 687,
	1109, 1112,	720, 721, 722, 723, 725, 728, 729,	691, 692, 693,
	1120, 1121,	730, 731, 732, 733, 734, 735, 736,	699, 726, 727,
	1124, 1130,	738, 739, 740, 741, 742, 743, 744,	746, 749, 751,
	1136, 1138,	745, 747, 748, 750, 752, 753, 754,	866, 869, 885,
	1142, 1147,	755, 756, 759, 761, 763, 764, 765,	1044, 1057,
	1149, 1162,	766, 767, 768, 769, 770, 771, 772,	1070, 1082,
	1179, 1184,	773, 775, 776, 777, 778, 779, 782,	1087, 1091,
	1185, 1202,	784, 786, 787, 788, 789, 790, 791,	1092, 1094,
	1209, 1217,	793, 794, 797, 798, 799, 800, 802,	1103, 1105,
	1250	811, 814, 815, 816, 818, 819, 820,	1111, 1125,
		824, 831, 832, 833, 834, 837, 840,	1126, 1139,
		844, 847, 848, 851, 852, 853, 854,	1146, 1152,
		855, 856, 865, 876, 877, 878, 886,	1154, 1160,
		887, 891, 892, 896, 897, 898, 903,	1169, 1171,
		904, 1005, 1006, 1007, 1008,	1172, 1183,
		1009, 1010, 1017, 1018, 1022,	1191, 1204,
		1024, 1025, 1026, 1027, 1028,	1206, 1207,
		1032, 1036, 1041, 1043, 1045,	1213, 1215,
		1046, 1048, 1050, 1051, 1054,	1219, 1232,
		1055, 1056, 1058, 1059, 1060,	1242, 1243,
		1061, 1062, 1063, 1065, 1067,	1251, 1253,
		1068, 1072, 1074, 1079, 1084,	1254
		1086, 1088, 1089, 1090, 1096,	
		1098, 1099, 1100, 1101, 1102,	
		1104, 1106, 1110, 1113, 1115,	
		1116, 1117, 1118, 1119, 1122,	
		1123, 1128, 1129, 1131, 1132,	
		1133, 1137, 1140, 1141, 1144,	

			1145, 1148, 1150, 1151, 1153, 1157, 1158, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1170, 1173, 1174, 1176, 1177, 1178, 1181, 1182, 1187, 1190, 1192, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1200, 1201, 1203, 1205, 1210, 1211, 1212, 1214, 1216, 1218, 1220, 1221, 1222, 1224, 1225, 1226, 1228, 1229, 1230, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1241, 1244, 1245, 1246, 1248, 1252, 1255	
--	--	--	--	--

[486] **Пример 71:** Клеточный анализ активности в отношении ALK5 для измерения pIC_{50} , ингибирования TGF- β -стимулированного образования pSMAD3 в клетках BEAS-2B.

[487] Эффективность соединений по настоящему изобретению в отношении ингибирования TGF- β -стимулированного фосфорилирования SMAD3 измеряли в клетках BEAS-2B, линии эпителиальных клеток легких человека. TGF- β передает сигналы через активин-рецептор-подобную киназу 5 (ALK5) непосредственно перед фосфорилированием SMAD3. Поскольку набор AlphaLISA SureFire Ultra (Perkin Elmer) количественно измеряет уровни pSMAD3 в лизате, анализ демонстрирует клеточную активность испытываемого соединения в отношении ALK5.

[488] Клетки BEAS-2B выращивали с использованием 50% среды DMEM (Life Technologies) и 50% F-12 (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ATCC), 25 mM HEPES (Life Technologies) и 1 \times Пенициллина-Стрептомицина (Life Technologies). Клетки культивировали во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и трипсонизировали с использованием 0,25% трипсина с 0,5% поливинилпирролидона (PVP).

[489] Для анализа клетки BEAS-2B высевали в количестве 7500 клеток/лунка (25 мкл/лунка) в 384-луночный планшет и культивировали в течение ночи. Перед дозированием питательную среду аспирировали и лунки промывали буфером HBSS (HBSS с кальцием и магнием, Life Technologies) с добавлением 25 mM HEPES (Life Technologies) и 1% бычьего сывороточного альбумина (Roche). Соединения серийно разводили в DMSO, затем дополнительно разбавляли дополненным буфером HBSS (50 мкл/лунка) для создания планшета с соединением, в 3 раза превышающим конечную концентрацию анализа, при 0,3% DMSO. Затем к клеткам добавляли разбавленные соединения (8 мкл/лунка) и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 часа. После инкубации соединения к клеткам добавляли TGF- β (R&D Systems), восстановленный в

дополненном буфере HBSS (12 мкл/лунка, конечная концентрация 10 нг/мл) и инкубировали еще в течение 30 минут, после чего клетки немедленно лизировали буфером для лизиса AlphaLISA (PerkinElmer). Акцепторные и детекторные гранулы AlphaLISA (PerkinElmer) добавляли с интервалом в 2 часа, затем инкубировали в течение ночи для считывания на следующий день. Эффективность соединения определяли посредством анализа дозозависимых количественных изменений сигнала pSMAD3 по сравнению с исходным уровнем (TGF- β -стимулированные клетки, не обработанные соединением). Данные выражали в виде значений pIC_{50} (отрицательный десятичный логарифм IC_{50}). Некоторые соединения, раскрытые в настоящей заявке, показали значения pIC_{50} больше чем 6 или больше чем 7 при испытании в клетках BEAS-2B.

[490] **Таблица 3** показывает биологическую активность выбранных соединений в клеточном анализе активности в отношении ALK5. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, представленным в **Таблице 1** и **Примерах 1-69**.

Таблица 3

	5-5,8 (+)	5,9-6,7 (++)	6,8-7,6 (+++)	$\geq 7,7$ (++++)
BEAS2	38, 40, 63,	3, 7, 10, 14,	1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 17, 19, 21, 22,	9, 12, 13, 15,
В pIC_{50}	69, 102, 134,	18, 20, 29,	23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 33,	16, 26, 35,
	137, 168,	39, 46, 47,	34, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 49,	48, 59, 68,
	172, 177,	54, 55, 62,	50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 60, 61,	73, 78, 81,
	180, 238,	64, 65, 85,	66, 67, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77,	83, 88, 97,
	269, 291,	87, 101, 112,	79, 80, 82, 84, 86, 89, 90, 91, 92,	106, 111,
	314, 360,	113, 119,	93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 103,	156, 159,
	370, 379,	129, 136,	104, 105, 107, 108, 109, 110, 114,	163, 169,
	431, 453,	143, 145,	115, 116, 117, 118, 120, 121, 122,	171, 185,
	486, 500,	150, 153,	123, 124, 125, 126, 127, 128, 130,	190, 192,
	541, 546,	154, 162,	131, 132, 133, 135, 138, 139, 140,	196, 208,
	553, 557,	164, 165,	141, 142, 144, 146, 147, 148, 149,	215, 233,
	578, 579,	173, 174,	151, 152, 155, 157, 158, 160, 161,	234, 259,
	583, 611,	182, 183,	166, 167, 170, 175, 176, 178, 179,	278, 282,
	630, 631,	187, 188,	181, 184, 186, 191, 193, 194, 195,	299, 300,
	638, 640,	189, 199,	197, 198, 201, 204, 205, 206, 207,	308, 312,
	688, 783,	200, 202,	209, 210, 211, 212, 214, 216, 219,	317, 321,
	794, 795,	203, 213,	220, 221, 222, 223, 224, 225, 226,	323, 341,
	796, 797,	217, 218,	229, 230, 231, 232, 235, 236, 237,	345, 355,
	798, 804,	227, 228,	239, 240, 242, 243, 244, 245, 246,	369, 380,
	805, 1005,	241, 248,	247, 249, 250, 252, 253, 254, 256,	391, 398,

1017,	1041,	251,	255,	258, 261, 263, 264, 266, 270, 271,	399,	412,
1064,	1073,	257,	260,	272, 273, 275, 276, 279, 284, 285,	415,	416,
1091,	1092,	262,	265,	286, 287, 288, 290, 292, 293, 294,	420,	423,
1109,	1112,	268,	274,	296, 298, 301, 303, 304, 305, 306,	429,	430,
1137,	1142,	277,	280,	307, 309, 310, 313, 315, 316, 318,	432,	449,
1147		281,	283,	319, 324, 326, 329, 330, 332, 333,	454,	456,
		289,	295,	334, 335, 336, 340, 342, 343, 346,	458,	469,
		297,	302,	347, 348, 349, 353, 354, 357, 358,	472,	477,
		311,	320,	359, 361, 363, 364, 365, 367, 368,	482,	484,
		322,	325,	372, 374, 375, 377, 378, 381, 382,	487,	490,
		327,	328,	385, 386, 387, 389, 390, 392, 393,	518,	525,
		331,	337,	395, 396, 397, 401, 402, 403, 405,	529,	531,
		338,	339,	408, 409, 410, 411, 413, 414, 417,	534,	536,
		344,	350,	418, 419, 421, 422, 426, 428, 433,	562,	564,
		351,	352,	434, 435, 436, 437, 438, 439, 441,	565,	570,
		356,	362,	442, 443, 444, 445, 446, 447, 448,	574,	588,
		366,	371,	450, 451, 452, 455, 457, 459, 460,	589,	591,
		373,	376,	461, 462, 463, 464, 465, 466, 467,	592,	594,
		383,	384,	470, 471, 473, 474, 476, 478, 480,	595,	596,
		388,	394,	481, 485, 488, 492, 494, 496, 498,	599,	609,
		400,	404,	499, 501, 502, 503, 504, 505, 506,	617,	634,
		406,	407,	508, 509, 510, 511, 513, 514, 515,	644,	651,
		424,	425,	516, 517, 520, 521, 522, 523, 524,	656,	658,
		427,	440,	526, 527, 530, 532, 535, 538, 539,	661,	669,
		468,	475,	540, 542, 543, 544, 545, 548, 549,	674,	691,
		479,	483,	550, 551, 554, 555, 556, 558, 559,	692,	693,
		489,	491,	560, 561, 563, 566, 567, 568, 569,	694,	699,
		493,	495,	571, 572, 573, 575, 576, 580, 581,	713,	722,
		497,	507,	582, 585, 586, 587, 590, 597, 598,	727,	731,
		512,	519,	600, 603, 604, 606, 607, 608, 610,	732,	747,
		528,	533,	612, 613, 614, 615, 616, 619, 620,	750,	755,
		537,	547,	621, 624, 625, 626, 627, 628, 629,	784,	787,
		552,	577,	632, 633, 636, 637, 639, 641, 643,	788,	791,
		584,	593,	646, 647, 648, 650, 653, 654, 655,	824,	834,
		601,	602,	657, 660, 662, 663, 664, 666, 672,	851,	876,

	605,	618,	673, 675, 676, 677, 678, 681, 683,	1028, 1032,
	622,	623,	685, 686, 687, 690, 695, 696, 698,	1043, 1051,
	635,	642,	700, 702, 703, 704, 706, 707, 709,	1055, 1068,
	645,	649,	710, 714, 716, 717, 718, 721, 724,	1084, 1100,
	652,	659,	725, 726, 728, 729, 730, 734, 736,	1118, 1152,
	665,	667,	737, 738, 739, 740, 741, 742, 743,	1154, 1160,
	668,	670,	744, 745, 746, 748, 749, 751, 752,	1181, 1190,
	671,	679,	753, 754, 756, 757, 758, 759, 760,	1194, 1196,
	680,	682,	762, 763, 765, 766, 767, 768, 769,	1205, 1216,
	684,	689,	770, 771, 772, 773, 775, 776, 777,	1221, 1248
	697,	701,	778, 779, 780, 781, 782, 786, 789,	
	705,	708,	790, 800, 806, 814, 815, 816, 818,	
	711,	712,	819, 820, 821, 822, 825, 826, 827,	
	715,	719,	828, 829, 830, 832, 833, 835, 837,	
	723,	733,	838, 839, 840, 841, 842, 843, 844,	
	735,	761,	847, 852, 853, 854, 855, 856, 857,	
	764,	774,	860, 865, 866, 868, 869, 870, 877,	
	785,	792,	878, 879, 880, 882, 883, 884, 885,	
	793,	799,	886, 887, 897, 898, 1006, 1007,	
	801,	802,	1008, 1009, 1010, 1018, 1024,	
	809,	810,	1025, 1026, 1027, 1038, 1040,	
	811,	812,	1042, 1045, 1046, 1047, 1048,	
	817,	823,	1056, 1057, 1060, 1061, 1062,	
	831,	836,	1063, 1067, 1070, 1071, 1074,	
	845,	846,	1077, 1078, 1079, 1085, 1087,	
	848,	849,	1088, 1089, 1094, 1095, 1096,	
	850,	858,	1101, 1103, 1104, 1105, 1106,	
	859,	861,	1107, 1111, 1113, 1115, 1117,	
	862,	863,	1119, 1120, 1123, 1124, 1125,	
	864,	867,	1126, 1128, 1129, 1130, 1132,	
	881,	890,	1139, 1141, 1144, 1145, 1146,	
	891,	892,	1148, 1150, 1153, 1157, 1158,	
	894,	896,	1163, 1164, 1165, 1166, 1167,	
	903,	904,	1168, 1169, 1170, 1171, 1173,	
	1036,	1044,	1174, 1176, 1177, 1178, 1179,	

		1050, 1052,	1182, 1183, 1185, 1187, 1191,
		1054, 1058,	1195, 1197, 1200, 1201, 1202,
		1059, 1065,	1203, 1204, 1206, 1207, 1209,
		1066, 1072,	1210, 1211, 1212, 1213, 1214,
		1075, 1081,	1215, 1217, 1218, 1219, 1220,
		1082, 1086,	1222, 1223, 1224, 1225, 1226,
		1090, 1093,	1228, 1229, 1230, 1232, 1233,
		1097, 1098,	1234, 1235, 1236, 1237, 1238,
		1099, 1102,	1239, 1241, 1242, 1243, 1244,
		1110, 1116,	1245, 1250, 1251, 1252, 1253,
		1121, 1122,	1255
		1131, 1133,	
		1136, 1138,	
		1140, 1149,	
		1151, 1155,	
		1161, 1162,	
		1172, 1184,	
		1192, 1198,	
		1199, 1246,	
		1254	

[491] **Пример 72:** Цитотоксичность, измеренная методом преждевременной конденсации хромосом [15] (pCC₁₅).

[492] Влияние соединения по настоящему изобретению на клеточные уровни аденозинтрифосфата (АТФ) измеряли в клетках Beas2B, линии эпителиальных клеток легких человека. Уровни АТФ коррелируют с жизнеспособностью клеток и часто измеряются для определения потенциальной цитотоксичности соединений. CellTiter-Glo, который лизирует клетки и дает люминесцентный сигнал, пропорциональный количеству присутствующего АТФ, использовали для определения эффекта испытываемого соединения на жизнеспособность клеток.

[493] Клетки Beas2B выращивали в среде 50% DMEM (Life Technologies) и 50% F-12 (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (АТСС), 25 мМ НЕРЕС (Life Technologies) и 1× Пенициллина-Стрептомицина (Life Technologies). Клетки культивировали во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и трипсинизировали с использованием 0,25% трипсина с 0,5% поливинилпирролидона (PVP).

[3] Для анализа клетки Beas2B высевали при 500 клеток/лунка (25 мкл/лунка) в 384-луночный планшет и культивировали в течение ночи. Соединения серийно разводили в DMSO, затем дополнительно разбавляли питательной средой (40 мкл/лунка) для

создания планшета с соединением, в 6 раз превышающим конечную концентрацию анализа, при 0,6% DMSO. Затем к клеткам добавляли разбавленные соединения (5 мкл/лунка) и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов. После инкубации с соединением непосредственно к клеткам добавляли CellTiter-Glo (Promega) (30 мкл/мл). Аналитический планшет герметично закрывали и встряхивали при 700 об/мин в течение 15 минут в темноте, затем центрифугировали в течение 2 минут при 1500 об/мин для осаждения лизата на дно лунки. Эффект соединения на жизнеспособность клеток определяли путем анализа дозозависимых количественных изменений АТФ по сравнению с исходным уровнем (клетки, не обработанные соединением) и лунками, обработанными 60 мкМ АТ9283, хорошо охарактеризованным цитотоксическим соединением. Данные выражали в виде значений рСС₁₅ (отрицательный десятичный логарифм СС₁₅). Некоторые соединения, раскрытые в настоящей заявке, показали значения рСС₁₅ меньше чем 6 или меньше чем 5,5 при испытании в клетках Beas2В.

Таблица 4 показывает цитотоксичность выбранных соединений в анализе преждевременной конденсации хромосом. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, представленным в **Таблице 1** и **Примерах 1-69**.

Таблица 4

	≤ 5 (+++)	5,1-5,7 (++)	5,8-7,0 (+)
Цитотоксичность рСС₁₅	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 76, 80, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 95, 98, 100, 101, 102, 103, 107, 109, 110, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 142, 143, 145, 146, 150, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 177, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 189, 191, 195, 197, 200, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 210, 211, 213, 214,	1, 5, 10, 13, 16, 19, 23, 26, 27, 28, 31, 35, 43, 45, 48, 52, 57, 59, 65, 73, 74, 77, 78, 82, 83, 88, 91, 92, 93, 94, 99, 104, 105, 106, 108, 112, 113, 119, 120, 121, 124, 132, 138, 139, 141, 147, 148, 152, 156, 160, 162, 167, 175, 183, 186, 188, 190, 192, 193, 196, 198, 199, 205, 209, 212, 216,	17, 21, 34, 71, 75, 79, 81, 96, 97, 127, 140, 144, 149, 151, 163, 171, 176, 178, 194, 221, 233, 265, 275, 278, 301, 307, 329, 336, 386, 393, 405, 413, 417, 430, 435, 458, 459, 487, 502, 503, 505, 513, 517, 525, 542, 544, 551, 552, 555, 562, 564, 570, 571, 576, 591, 609, 626, 632, 647,

215, 217, 218, 222, 225, 226,	219, 220, 223,	651, 653, 656,
227, 231, 234, 236, 238, 241,	224, 228, 229,	658, 662, 669,
243, 244, 245, 246, 247, 253,	230, 232, 235,	672, 678, 692,
254, 255, 256, 257, 259, 261,	237, 239, 240,	693, 695, 699,
264, 266, 268, 269, 273, 277,	242, 248, 249,	726, 727, 869,
279, 280, 285, 286, 287, 288,	250, 251, 252,	870, 1010, 1056,
289, 290, 291, 293, 294, 295,	258, 260, 262,	1068, 1084,
302, 303, 309, 310, 313, 314,	263, 270, 271,	1100, 1154,
315, 319, 321, 322, 323, 324,	272, 274, 276,	1200, 1206
325, 326, 327, 328, 330, 331,	281, 282, 283,	
334, 337, 338, 339, 342, 343,	284, 292, 296,	
344, 346, 350, 351, 352, 353,	297, 298, 299,	
355, 356, 358, 359, 360, 361,	300, 304, 305,	
362, 363, 366, 367, 369, 370,	306, 308, 311,	
372, 373, 374, 376, 378, 379,	312, 316, 317,	
381, 382, 384, 385, 387, 388,	318, 320, 332,	
389, 390, 394, 399, 402, 404,	333, 335, 340,	
406, 409, 410, 411, 412, 415,	341, 345, 347,	
416, 419, 420, 421, 424, 425,	348, 349, 354,	
426, 427, 428, 429, 431, 436,	357, 364, 365,	
438, 439, 442, 443, 447, 451,	368, 371, 375,	
453, 456, 460, 465, 466, 467,	377, 380, 383,	
468, 469, 470, 471, 472, 473,	391, 392, 395,	
474, 475, 476, 480, 483, 484,	396, 397, 398,	
485, 486, 488, 489, 491, 492,	400, 401, 403,	
495, 496, 497, 498, 499, 500,	407, 408, 414,	
501, 504, 507, 509, 511, 512,	418, 422, 423,	
514, 515, 518, 519, 520, 521,	432, 433, 434,	
523, 524, 526, 528, 533, 535,	437, 440, 441,	
536, 537, 538, 539, 541, 545,	444, 445, 446,	
546, 548, 553, 556, 557, 558,	448, 449, 450,	
560, 561, 563, 565, 567, 568,	452, 454, 455,	
572, 575, 577, 578, 579, 582,	457, 461, 462,	
583, 584, 585, 588, 590, 593,	463, 464, 477,	
594, 599, 600, 601, 602, 603,	478, 479, 481,	

607, 608, 611, 613, 614, 615,	482, 490, 493,	
616, 618, 620, 621, 622, 623,	494, 506, 508,	
624, 625, 628, 630, 631, 633,	510, 516, 522,	
635, 636, 640, 641, 642, 643,	527, 529, 530,	
646, 648, 649, 650, 652, 654,	531, 532, 534,	
657, 659, 663, 665, 666, 667,	540, 543, 547,	
670, 671, 674, 675, 676, 677,	549, 550, 554,	
679, 680, 682, 683, 687, 688,	559, 566, 569,	
689, 690, 694, 696, 697, 700,	573, 574, 580,	
701, 702, 703, 705, 706, 708,	581, 586, 587,	
709, 710, 711, 712, 713, 714,	589, 592, 595,	
715, 716, 717, 719, 720, 722,	596, 597, 598,	
723, 724, 725, 728, 729, 730,	604, 605, 606,	
731, 733, 735, 736, 737, 738,	610, 612, 617,	
739, 740, 741, 742, 743, 744,	619, 627, 629,	
745, 746, 748, 753, 756, 757,	634, 637, 638,	
758, 759, 760, 761, 762, 763,	639, 644, 645,	
764, 765, 766, 767, 768, 769,	655, 660, 661,	
770, 771, 772, 773, 774, 775,	664, 668, 673,	
778, 780, 781, 782, 783, 784,	681, 685, 686,	
785, 786, 787, 788, 789, 790,	691, 698, 704,	
791, 792, 793, 794, 795, 796,	707, 718, 721,	
797, 798, 799, 800, 804, 805,	732, 734, 747,	
806, 809, 810, 811, 812, 814,	749, 750, 751,	
815, 816, 817, 818, 819, 820,	752, 754, 755,	
821, 822, 823, 826, 827, 828,	776, 777, 779,	
829, 830, 831, 833, 835, 836,	824, 825, 832,	
837, 839, 840, 841, 842, 843,	834, 838, 844,	
845, 846, 847, 848, 849, 850,	854, 866, 868,	
851, 852, 853, 855, 856, 857,	885, 1006, 1008,	
858, 859, 860, 861, 862, 863,	1009, 1022,	
864, 865, 867, 876, 877, 878,	1028, 1043,	
879, 880, 881, 882, 883, 884,	1051, 1057,	
886, 887, 890, 891, 892, 894,	1094, 1096,	
896, 897, 898, 903, 904,	1101, 1105,	

1005,	1007,	1017,	1018,	1115,	1118,
1024,	1025,	1026,	1027,	1139,	1152,
1032,	1036,	1038,	1040,	1171,	1177,
1041,	1042,	1044,	1045,	1178,	1182,
1046,	1047,	1048,	1050,	1183,	1197,
1052,	1054,	1055,	1058,	1207,	1213,
1059,	1060,	1061,	1062,	1215,	1216,
1063,	1064,	1065,	1066,	1219,	1221,
1067,	1070,	1071,	1072,	1222,	1232,
1073,	1074,	1075,	1077,	1242,	1243,
1078,	1079,	1081,	1082,	1245,	1251, 1253
1085,	1086,	1087,	1088,		
1089,	1090,	1091,	1092,		
1093,	1095,	1097,	1098,		
1099,	1102,	1103,	1104,		
1106,	1107,	1109,	1110,		
1111,	1112,	1113,	1116,		
1117,	1119,	1120,	1121,		
1122,	1123,	1124,	1125,		
1126,	1128,	1129,	1130,		
1131,	1132,	1133,	1135,		
1136,	1137,	1138,	1140,		
1141,	1142,	1144,	1145,		
1146,	1147,	1148,	1149,		
1150,	1151,	1153,	1155,		
1157,	1158,	1160,	1161,		
1162,	1163,	1164,	1165,		
1166,	1167,	1168,	1169,		
1170,	1172,	1173,	1174,		
1176,	1179,	1181,	1184,		
1185,	1187,	1190,	1191,		
1192,	1194,	1195,	1196,		
1198,	1199,	1201,	1202,		
1203,	1204,	1205,	1209,		
1210,	1211,	1212,	1214,		

1217, 1218, 1220, 1223, 1224, 1225, 1226, 1228, 1229, 1230, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1241, 1244, 1246, 1248, 1250, 1252, 1254, 1255		
--	--	--

[496] **Пример 73:** Истинный клиренс в микросомах печени человека (HLM Cl_{int}) in vitro.

[497] Микросомы печени использовали для определения печеночного клиренса соединений по настоящему изобретению in vitro. Раствор кофактора для микросомальной инкубации получали с 100 мМ фосфата калия, забуференного до pH 7,4 (BD Biosciences, Woburn, MA), с добавлением 2 мМ NADPH (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Исходные растворы испытуемого соединения 10 мМ в DMSO разбавляли и добавляли в раствор кофактора, чтобы получить концентрацию 0,2 мкМ (0,02% об./об. DMSO). Аликвоты замороженных микросом печени человека (Bioreclamation IVT, Baltimore MD) оттаивали и разводили в 100 мМ калий-фосфатном буфере до получения концентрации микросомального белка 0,2 мг/мл. Кофактор/лекарственное средство и растворы микросом предварительно нагревали отдельно в течение 4 минут на водяной бане при 37°C. Инкубации (n=1) начинали путем объединения равных объемов раствора кофактора/лекарственного средства с микросомальным раствором. Конечная концентрация испытуемого соединения составляла 0,1 мкМ, при конечной концентрации белка 0,1 мг/мл и конечной концентрации NADPH 1 мМ. Образцы отбирали в моменты времени 0, 3, 8, 15, 30 и 45 минут для наблюдения за исчезновением испытуемого соединения. В каждый момент времени извлекали 50 мкл образца инкубационной смеси и добавляли в 25 мкл воды, 3% муравьиной кислоты плюс Внутренний Стандарт для прекращения реакции. Затем образцы вводили в тройной квадрупольный масс-спектрометр AB Sciex API 4000 для количественного определения методом ЖХ-МС/МС. Подвижная фаза А состояла из воды с чистотой для ВЭЖХ с 0,2% муравьиной кислоты, а подвижная фаза В состояла из ацетонитрила с чистотой для ВЭЖХ с 0,2% муравьиной кислоты, при этом все образцы пропускали через колонку Thermo NuPURITY C18 50 × 2,1 мм (Waltham, MA). HLM Cl_{int} данные представляли в единицах мкл/мин/мг. См. Riley, R.J., et al., Drug Metab. Dispos., **2005**, September, 33(9), pp. 1304-1311. Некоторые соединения, описанные в настоящей заявке, демонстрируют HLM Cl_{int} более 50 мкл/мин/мг или более 100 мкл/мин/мг.

[498] **Пример 74:** Фармакокинетика/фармакодинамика в легких

[499] *Прижизненная часть*

[500] Мышам C57bl/6n давали акклиматизироваться по меньшей мере в течение 3 дней до использования. В день эксперимента животных разделяли на группы по 5 (n=10

для TGF- β -стимулированной группы). Предварительную обработку соединениями по настоящему изобретению (сформулированные в 3% глицерина в PBS; pH=4) осуществляли посредством пероральной аспирации (ОА; животных заставляют вдыхать раствор в легкие, закрывая нос). Для всех пероральных аспираций использовали дозируемый объем 50 мкл, и их осуществляли вместе с соответствующими контрольными группами носителя. После ОА обработки соединением животных возвращали в их клетки и наблюдали за ними. Предварительную обработку соединением осуществляли за 4 часа до сбора проб для скрининга и исследований доза-ответ; исследования продолжительности имели различное время предварительной обработки соединениями. За один час до сбора образцов животных снова обрабатывали посредством пероральной аспирации PBS носителем или рекомбинантным человеческим белком TGF- β 1 (0,01 мкг на животное, растворенным в 1 части 4 мМ HCl и 2 частях 3% глицерина в PBS). За пять минут до сбора образцов животных подвергали глубокой анестезии изофлураном и умерщвляли путем смещения шейных позвонков. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF), плазму и доли левого легкого собирали во время сбора образцов.

[501] *Сбор и обработка образцов*

[502] Плазму крови собирали путем открытой сердечной пункции. После сбора цельной крови образцы помещали в EDTA-покрытые пробирки для предотвращения коагуляции. Образцы крови центрифугировали при 15300 \times g в течение 4 минут при 4 $^{\circ}$ C для отделения плазмы. Плазму немедленно выделяли, замораживали и подвергали биоаналитическому (BA) анализу.

[503] Для сбора BALF легкие промывали через трахею 0,7 мл PBS 3 раза. BALF, которая почти полностью состоит из макрофагов ткани, немедленно центрифугировали при 700 \times g в течение 15 минут. После центрифугирования супернатант удаляли, BALF повторно суспендировали в 1X буфере для лизиса клеток и немедленно замораживали. Перед представлением для BA анализа BALF размораживали и обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут в холодной воде для лизиса клеток.

[504] Доли левого легкого собирали сразу после сбора BALF. Образцы легких гомогенизировали в 500 мкл 1X буфера для лизиса клеток. После гомогенизации образцы разделяли: половину образца немедленно помещали на вертел на 10 минут, а другую половину немедленно замораживали для BA анализа. Образцы, помещенные на вертел, затем центрифугировали при 10000 \times g в течение 10 минут, чтобы отделить белок в супернатанте от осажденного дебриса. После сбора супернатанта осуществляли количественный анализ общего белка (Bradford) для нормализации концентраций всех образцов. Используя систему обработки жидкости Hamilton star, каждый образец разбавляли 1X буфером для лизиса клеток до 2 мг/мл белка. Образцы хранили при температуре -80 $^{\circ}$ C или немедленно обрабатывали с использованием системы Meso-scale Discovery.

[505] *Количественная оценка фосфо-SMAD3 (pSMAD3) и общего-SMAD3 (tSMAD3) с использованием Meso-scale Discovery*

[506] Meso-scale Discovery (MSD) представляет собой электрохимический количественный анализ белка, для которого требуются специальные микропланшеты с угольными электродами, прикрепленными к дну. Эти угольные электроды позволяют лучше прикреплять биологический реагент к микропланшетам, что обеспечивает более точные показания по сравнению с традиционным ELISA. Подобно стандартному сэндвич-ELISA, MSD требует использования покрывающего антитела, которое связывается с целевым белком (белками) в образце. После инкубации образца первичное антитело используется для связывания представляющего интерес эпитопа. После добавления первичного антитела используют вторичное антитело с SULFO-TAG детекцией, чтобы обеспечить количественную оценку представляющего интерес эпитопа. Наконец, микропланшет считывают посредством электрического импульса, который заставляет SULFO-TAG излучать свет, что служит как окончательное считывание анализа.

[507] Покрывающее антитело (SMAD3, клон=5G-11) инкубировали в течение ночи в специализированных MSD микропланшетах при 4°C. На следующий день микропланшеты блокировали в 3% BSA (бычий сывороточный альбумин) на 70 минут, чтобы предотвратить неспецифическое связывание белка с дном микропланшета. После стадии промывки 50 мкг образцов легких загружали в MSD-планшет и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты снова промывали для удаления несвязавшегося образца; первичное антитело либо к фосфо-SMAD3 (pSMAD3; клон=EP568Y), либо к общему-SMAD3 (tSMAD3) инкубировали в течение 1 часа. После стадии промывки анти-кроличье SULFO-TAG детекторное антитело инкубировали в течение 50 минут. После заключительной стадии промывки к каждому образцу добавляли буфер для MSD-считывания. Количественную оценку pSMAD3 и tSMAD3 осуществляли с использованием MSD-специфического планшет-ридера (Sector S 600).

[508] Анализ данных

[509] Образцы немедленно анализировали с использованием анализа исключения выбросов (критерий Граббса, $\alpha=0,05$). После исключения выбросов исходный pSMAD3 разделяли на показания люминесценции tSMAD3. В скрининговых исследованиях и исследованиях доза-ответ отношение pSMAD3/tSMAD3 было нормализовано для группы индукции TGF- β (установлено на 100%), чтобы свести к минимуму вариабельность между стимуляциями. Во-первых, 3% глицерин/PBS группу сравнивали с 3% глицерин/TGF- β группой с использованием t-критерия Стьюдента (отсечка: $p=0,05$), чтобы убедиться в наличии окна pSMAD3. Для сравнения всех групп, получавших лекарственное средство, с группой, получавшей 3% глицерин/TGF- β , использовали однофакторный дисперсионный анализ (метод наименьшей значимой разницы (LSD) Фишера без поправки), чтобы определить, наблюдаются ли статистически значимые различия. Процентное ингибирование pSMAD3 рассчитывали с использованием носителя pSMAD3 в качестве базового значения и отображали в качестве окончательного показания. Кривые доза-ответ были подобраны с использованием алгоритма нелинейной регрессии с 4 параметрами; минимальный ответ был установлен как 0% ингибирование pSMAD3, а максимальный

ответ был установлен как 100% ингибирование pSMAD3. Эффективность соединения была получена из регрессии и представлена как ID50.

[510] *Фармакокинетическое исследование*

[511] Количественно определяли концентрацию лекарственного средства в плазме, легких и макрофагах. Общую концентрацию в макрофагах нормализовали к общему объему клеток макрофагов относительно общего количества лекарственного средства, выделенного в BALF. Объем альвеолярных макрофагов, используемый в расчетах, был основан на публикации Krombach et al. (Environmental Health Perspectives, September 1997, Vol. 105, Supplement 5, pp. 1261-1263), согласно которой объем альвеолярных макрофагов крыс оценивается примерно в 1200 мкм^3 или $1,2 \cdot 10^{-9}$ мл. Было сделано предположение, что объем альвеолярных макрофагов мыши аналогичен таковому у крысы. Нормализованная общая концентрация выделенных макрофагов = (общее количество лекарственного средства, выделенное из BALF) / (общее количество клеток * $1,2 \cdot 10^{-9}$ мл).

[512] Некоторые соединения, раскрытые в настоящей заявке, демонстрируют отношение (легкие AUC_{0-t}):(плазма AUC_{0-t}) более 10, например, более 50, более 75 или более 100. Соединение, предназначенное для местной доставки в легкие с минимальной системной экспозицией предпочтительно демонстрирует отношение (легкие AUC_{0-t}):(плазма AUC_{0-t}) более 50. Некоторые соединения, представленные в Таблице 2, имеющие значения pK_i более 9,5, демонстрируют отношение (легкие AUC_{0-t}):(плазма AUC_{0-t}) больше 75.

[513] **Пример 75:** Фармакокинетика/фармакодинамика в сердце.

[514] *Прижизненная часть*

[515] Мышам C57bl/6n давали акклиматизироваться по меньшей мере в течение 3 дней до использования. В день эксперимента животных разделяли на группы по 5-10 особей. Предварительную обработку соединениями по настоящему изобретению осуществляли посредством пероральной аспирации (ОА; животных заставляют вдыхать раствор в легкие, закрывая нос). Для всех пероральных аспираций использовали дозируемый объем 50 мкл, и их осуществляли вместе с соответствующими контрольными группами носителя (3% глицерина в PBS; pH=4). После ОА обработки соединением животных возвращали в их клетки и наблюдали за ними. Предварительную обработку соединением осуществляли за 2 или 4 часа до сбора образцов. За один час до сбора образцов животных обрабатывали путем внутривенной инъекции в хвостовую вену PBS носителя или рекомбинантного человеческого белка TGF- $\beta 1$ (1 мкг на животное, растворенные в 1 части 4 mM HCl и 2 частях 3% глицерина в PBS). За пять минут до сбора образцов животных подвергали глубокой анестезии изофлураном и умерщвляли путем смещения шейных позвонков. Плазму, доли левого легкого и целые сердца собирали во время сбора образцов.

[516] *Сбор и обработка образцов*

[517] Плазму крови собирали, как описано выше, в эксперименте по определению фармакокинетики/фармакодинамики в легких. Целые сердца обрабатывали теми же

способами, что и доли левого легкого в эксперименте по определению фармакокинетики/фармакодинамики в легких. Доли левого легкого гомогенизировали в 500 мкл воды и подвергали ВА анализу.

[518] *Количественная оценка фосфо-SMAD3 (pSMAD3) и общего-SMAD3 (tSMAD3) с использованием Meso-scale Discovery*

[519] Образцы сердца обрабатывали с использованием MSD таким же образом, как и образцы левого легкого, описанные выше. Анализ данных осуществляли таким же образом, как и в эксперименте по определению фармакокинетики/фармакодинамики в легких. Количественно определяли концентрации лекарственного средства в плазме, легких и сердце.

[520] Системное воздействие на мишень было минимальным после обработки одним или несколькими соединениями, описанными в настоящей заявке, что измерялось ингибированием фосфорилирования SMAD3. В некоторых примерах соединение, описанное в настоящей заявке, проявляло системное воздействие на мишень менее 10%, что измерялось ингибированием фосфорилирования SMAD3.

[521] **Пример 76:** Исследование эффективности на сингенной модели рака.

[522] Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение, представленное в Таблице 1, имеющее ALK5 pKi значение более 9,5, предпочтительно более 10,5 (показатель, отражающий способность соединения ингибировать активность ALK5, измеренный в соответствии с **Примером 70**), как ожидается, подавляет рост опухоли в сингенных моделях рака при введении отдельно или в комбинации с иммунотерапевтическим средством. Мышей BALB/c в возрасте от шести до восьми недель используют для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями IACUC. Коммерчески доступные клетки 4T1 ($0,5-2,0 \times 10^4$ клеток/мышь) имплантируют подкожно в правый бок мышей BALB/c. Когда опухоль достигает пальпируемого размера приблизительно 8-10 мм в диаметре, первичные опухоли удаляют хирургическим путем, а мышей случайным образом распределяют в контрольную группу обработки носителем или группы обработки соединением. Альтернативно, клетки CT26 ($0,5-2,0 \times 10^4$ клеток/мышь) вводят внутривенно мышам BALB/c для создания модели рака. Через два дня после операции или через 7 дней после инъекции клеток CT26 мышам вводят либо (1) контрольный носитель, (2) соединение по настоящему изобретению в подходящем количестве и с соответствующей частотой (сформулированное в 3% глицерина в PBS); pH=4) через пероральную аспирацию или интраназально, (3) иммунотерапевтическое средство (например, пембролизумаб или дурвалумаб) в соответствующем количестве и с соответствующей частотой, или (4) соединение по настоящему изобретению и иммунотерапевтическое средство, каждое в соответствующем количестве и с соответствующей частотой.

[523] Массу тела измеряют два раза в неделю. Через 2-4 недели лечения собирают легкие и печень каждого животного и определяют количество метастатических клеток в каждом образце ткани с использованием анализа клоногенного метастазирования. Клетки

можно дополнительно подвергнуть одному или нескольким анализам, таким как FACS, анализ функции Т-клеток и РНК экстракции. Ожидается, что группа животных, которых обрабатывали одним или несколькими из ингибиторов ALK5, описанных в настоящей заявке, демонстрирует снижение опухолевой нагрузки в легких. Активация иммунного ответа ингибитором ALK5 может стимулировать как локальную, так и системную активацию противоопухолевых Т-клеток, поэтому также может наблюдаться снижение опухолевой нагрузки в печени. Ожидается, что при введении в комбинации с иммунотерапевтическим средством соединение по настоящему изобретению, такое как соединение, представленное в Таблице 1, будет вызывать повышенное снижение опухолевой нагрузки в легких по сравнению со снижением опухолевой нагрузки, наблюдаемым у животных, получавших только одно из этих средств. Ожидается, что описанные соединения синергетически взаимодействуют с иммунотерапевтическим средством, подавляя рост опухоли и повышая выживаемость.

[524] **Пример 77:** Профилактическое исследование на мышинной модели DSS-индуцированного кишечного фиброза.

[525] Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение, представленное в Таблице 1, имеющее ALK5 pKi значение более 9,5, предпочтительно более 10,5 (показатель, отражающий способность соединения ингибировать активность ALK5, измеренный в соответствии с **Примером 70**), как ожидается, замедляет, останавливает или обеспечивает обратное развитие прогрессирования кишечного фиброза в модели колита у мышей. Самцов мышей C57BL/6J в возрасте от шести до восьми недель метят и взвешивают. Питьевую воду для животных обрабатывают 2,5% раствором декстрансульфата натрия (DSS) в течение 7 дней для индукции острого колита, затем в течение 2 дней дают обычную питьевую воду. Затем осуществляют три полных 3-недельных цикла обработки 2,5% DSS (1 неделя - 2,5% DSS в воде; 2 недели - обычная вода) для индукции фиброза кишечника.

[526] Начиная с первого дня введения DSS мышам вводят либо контрольный носитель, либо соединение по настоящему изобретению в соответствующем количестве и с соответствующей частотой через желудочный зонд (например, один раз в день). Животных умерщвляют через 9 недель после первого введения DSS, затем собирают дистальные, средние и проксимальные срезы толстой кишки для гистологического анализа, экстракции РНК и измерения цитокинов. Ожидается, что соединение по настоящему изобретению, такое как соединение, представленное в Таблице 1, будет снижать активность ALK5 в толстой кишке и замедлять развитие или предотвращать фиброз кишечника, о чем свидетельствует одно или более из следующего: (1) уменьшение отношения веса толстой кишки к длине толстой кишки; (2) уменьшение отложения внеклеточного матрикса, наблюдаемое гистологически; (3) снижение экспрессии коллагена 1 (Colla1) и фактора роста соединительной ткани (Ctgf) в ткани толстой кишки; и (4) снижение продукции TGF- β 1 и IL6 в толстой кишке по сравнению с контролями, получавшими носитель.

[527] **Пример 78:** Исследование эффективности на мышинной модели DSS-индуцированного кишечного фиброза.

[528] Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение, представленное в Таблице 1, имеющее ALK5 pKi значение более 9,5, предпочтительно более 10,5 (показатель, отражающий способность соединения ингибировать активность ALK5, измеренный в соответствии с **Примером 70**), как ожидается, будет замедлять, останавливать или вызывать реверсию прогрессирования фиброза кишечника в модели колита у мышей. Самцов мышей C57BL/6J в возрасте от шести до восьми недель метят и взвешивают. Питьевую воду для животных обрабатывают 2,5% раствором декстрансульфата натрия (DSS) в течение 7 дней для индукции острого колита, затем в течение 2 дней дают обычную питьевую воду. Затем осуществляют три полных 3-недельных цикла обработки 2,5% DSS (1 неделя - 2,5% DSS в воде; 2 недели - обычная вода) для индукции фиброза кишечника.

[529] После второго из 3 циклов введения DSS мышам вводят либо контрольный носитель, либо соединение по настоящему изобретению в соответствующем количестве и с соответствующей частотой через желудочный зонд (например, один раз в день). Животных умерщвляют через 6, 9 или 12 недель после первого цикла DSS, затем собирают дистальные, средние и проксимальные срезы толстой кишки для гистологического анализа, экстракции РНК и измерения цитокинов. Ожидается, что соединение по настоящему изобретению, такое как соединение, представленное в Таблице 1, будет снижать активность ALK5 в толстой кишке и замедлять, останавливать или вызывать обратное развитие фиброза кишечника, о чем свидетельствует одно или более из следующего: (1) уменьшение отношения веса толстой кишки к длине толстой кишки; (2) уменьшение отложения внеклеточного матрикса, наблюдаемое гистологически; (3) снижение экспрессии коллагена 1 (Colla1) и фактора роста соединительной ткани (Ctgf) в ткани толстой кишки; и (4) снижение продукции TGF- β 1 и IL6 в толстой кишке по сравнению с контролями, получавшими носитель.

[530] **Пример 79:** Исследование эффективности в модели колита с адаптивным переносом Т-клеток.

[531] Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение, представленное в Таблице 1, имеющее ALK5 pKi значение более 9,5, предпочтительно более 10,5 (показатель, отражающий способность соединения ингибировать активность ALK5, измеренный в соответствии с **Примером 70**), как ожидается, будет замедлять, останавливать или вызывать реверсию прогрессирования кишечного фиброза в модели колита с адаптивным переносом Т-клеток. Самок мышей CB17 SCID в возрасте от 6 до 8 недель метят и взвешивают, затем им вводят CD4⁺ CD25⁻ CD62L⁺ наивные Т-клетки, выделенные из селезенки мышей Balb/C (и/п; 1×10^6 клеток) для индукции колита.

[532] Как только наблюдается диарея и снижение массы тела на 10% или более (обычно около 2-й недели), мышам вводят либо носитель в качестве контроля, либо

соединение по настоящему изобретению в соответствующем количестве и с соответствующей частотой через желудочный зонд (например, раз в день). Животных умерщвляют через 45 дней после индукции колита, затем собирают дистальные, средние и проксимальные срезы толстой кишки для гистологического анализа, экстракции РНК и измерения цитокинов. Ожидается, что соединение по настоящему изобретению, такое как соединение, представленное в Таблице 1, будет снижать активность ALK5 в толстой кишке и будет замедлять, останавливать или вызывать обратное развитие фиброза кишечника, о чем свидетельствует одно или более из следующего: (1) снижение отношения веса толстой кишки к длине толстой кишки; (2) уменьшение отложения внеклеточного матрикса, наблюдаемое гистологически; (3) снижение экспрессии коллагена 1 (Colla1) и фактора роста соединительной ткани (Ctgf) в ткани толстой кишки; и (4) снижение продукции TGF- β 1 и IL6 в толстой кишке по сравнению с контролями, получавшими носитель.

[533] **Пример 80:** Исследование эффективности в монокроталиновой модели тяжелой легочной гипертензии.

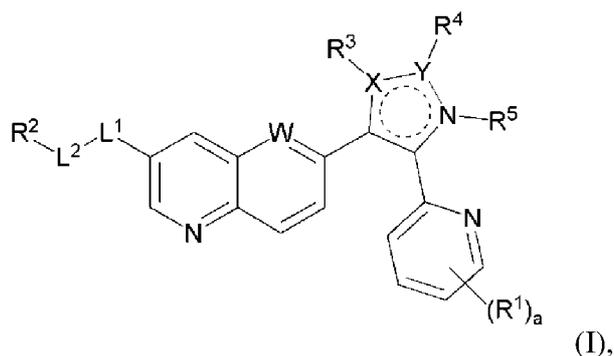
[534] Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение, представленное в Таблице 1, имеющее ALK5 pKi значение более 9,5, предпочтительно более 10,5 (показатель, отражающий способность соединения ингибировать активность ALK5, измеренный в соответствии с **Примером 70**), как ожидается, будет замедлять, останавливать или вызывать реверсию прогрессирования легочной гипертензии в монокроталиновой (MCT) модели тяжелой легочной гипертензии. Самцов крыс Sprague-Dawley метят, взвешивают и случайным образом разделяют на контрольную группу и группу, получающую MCT. Крысам в группе, получающей MCT, вводят однократную дозу MCT (60 мг/кг, подкожно), затем обрабатывают либо (1) контрольным носителем; (2) силденафилом (30 мг/кг, п/о, два раза в день); либо (3) соединением по настоящему изобретению в подходящем количестве и с соответствующей частотой (сформулированным в композицию в 3% глицерина в PBS; pH=4) посредством пероральной аспирации.

[535] Через 2 недели лечения животных анестезируют кетамин/ксилазином для конечного мониторинга легочного и системного артериального давления, а также частоты сердечных сокращений. Затем легкие каждого животного собирают для гистологического анализа. Ожидается, что соединение по настоящему изобретению, такое как соединение, представленное в Таблице 1, будет снижать активность ALK5 в легких и замедлять, останавливать или вызывать реверсию прогрессирования легочной гипертензии, о чем свидетельствует одно или более из следующего: (1) снижение систолического давления в легочной артерии; (2) снижение систолического давления в правом желудочке (RV); (3) снижение диастолического давления в правом желудочке; (4) увеличение сердечного выброса; (5) уменьшение гипертрофии правого желудочка; (6) уменьшение окрашивания pSmad2 или pSmad3 в сосудистых и/или альвеолярных клетках; (7) уменьшение медиальной толщины; (8) снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; (9)

уменьшение гипертрофии гладких мышц сосудов; и (10) снижение экспрессии матричной металлопротеиназы (ММР)-2 и/или ММР-9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W выбран из CH и N;

X и Y каждый независимо выбран из C и N;

a представляет собой целое число от 0 до 3;

R¹ независимо выбран в каждом случае из R¹⁰;

L¹ выбран из его отсутствия; C₁₋₆ алкилена, C₂₋₆ алкенилена, C₂₋₆ алкинилена, C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R¹⁰;

L² выбран из его отсутствия, -O-, -S-, -N(R¹¹)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R¹¹)-, -C(O)N(R¹¹)C(O)-, -C(O)N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)-, -N(R¹¹)C(O)-, -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)-, -N(R¹¹)C(O)O-, -OC(O)N(R¹¹)-, -C(NR¹¹)-, -N(R¹¹)C(NR¹¹)-, -C(NR¹¹)N(R¹¹)-, -N(R¹¹)C(NR¹¹)N(R¹¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R¹¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹¹)-, -N(R¹¹)S(O)-, -S(O)N(R¹¹)-, -N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹)- и -N(R¹¹)S(O)N(R¹¹)-;

R² независимо выбран в каждом случае из R¹⁰;

R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо отсутствует или выбран из R¹¹;

R¹⁰ независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹²)₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R¹²);

C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)₂, -NR¹³R¹⁴, -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹²)₂, -S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²S(=O)₂R¹², -NR¹²S(=O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)NR¹³R¹⁴, -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, =O, =S, =N(R¹²), C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{10} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{11} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{11} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{12}$, $-NR^{12}S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, R^{12} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом; и

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{12} .

2. Соединение или соль по п. 1, где W представляет собой N .

3. Соединение или соль по п. 1, где W представляет собой CH .

4. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где X представляет собой C и Y представляет собой N .

5. Соединение или соль по п. 4, где R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой водород и R^5 отсутствует.

6. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где X представляет собой N и Y представляет собой C.

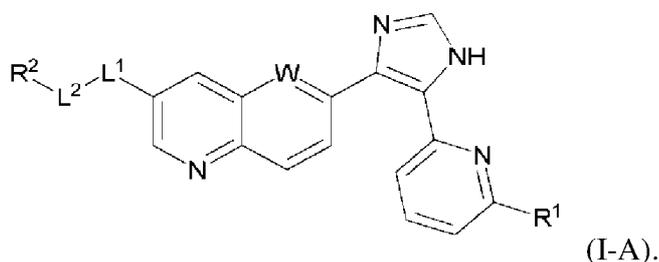
7. Соединение или соль по п. 6, где R^3 отсутствует и R^4 и R^5 каждый представляет собой водород.

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где X представляет собой N и Y представляет собой N.

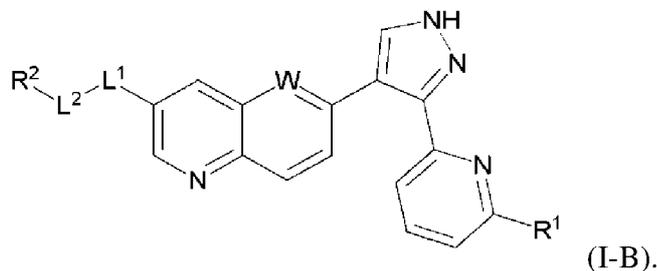
9. Соединение или соль по п. 8, где R^3 и R^4 каждый из отсутствует и R^5 представляет собой водород.

10. Соединение или соль по любому из пп. 1-9, где a имеет значение 1 или 2.

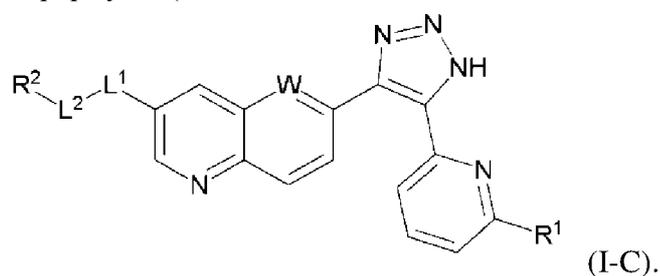
11. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где соединение представляет собой соединение формулы (I-A):



12. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где соединение представляет собой соединение формулы (I-B):



13. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где соединение представляет собой соединение формулы (I-C):



14. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где R^1 выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

15. Соединение или соль по п. 14, где R^1 представляет собой CH_3 .

16. Соединение или соль по любому из пп. 1-15, где L^1 выбран из его отсутствия, C_{1-6} алкилена, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

17. Соединение или соль по п. 16, где L^1 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкилена, 5-10-членного гетероарилена и C_{6-10} арилена.

18. Соединение или соль по п. 16, где L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен.
19. Соединение или соль по п. 16, где L^1 отсутствует.
20. Соединение или соль по любому из пп. 1-19, где L^2 выбран из его отсутствия, -O-, $-N(R^{11})-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$ и $-N(R^{11})C(O)-$.
21. Соединение или соль по п. 20, где L^2 выбран из его отсутствия, -O-, -NH-, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$ и $-NHC(O)-$.
22. Соединение или соль по п. 20, где L^2 представляет собой -NH-.
23. Соединение или соль по п. 20, где L^2 отсутствует.
24. Соединение или соль по любому из пп. 1-23, где R^2 выбран из:
галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$;
 C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и
 C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,
где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.
25. Соединение или соль по п. 24, где R^2 выбран из:
 $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;
 C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и
 C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,
где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.
26. Соединение или соль по п. 24 или 25, где R^2 независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-OCH_3$.
27. Соединение или соль по п. 24, где R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкена, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$.
28. Соединение или соль по п. 24, где R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} циклоалкеном, 3-6-членным гетероциклоалкилом или 5-6-членным гетероариллом, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_3$.

29. Соединение или соль по любому из пп. 1-15, где:

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

30. Соединение или соль по любому из пп. 1-15, где:

L^1 отсутствует;

L^2 выбран из $-O-$, $-NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$ и $-NHC(O)-$; и

R^2 выбран из:

$-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$;

C_{1-10} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-CN$, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $=O$, R^{12} , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

31. Соединение или соль по любому из пп. 11-13, где:

R^1 представляет собой CH_3 ;

L^1 выбран из его отсутствия, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L^2 отсутствует или представляет собой $-NH-$;

R^2 выбран из:

$-NH_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл в R^2 независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из $-N(R^{12})_2$, $=O$, R^{12} и C_{1-6} алкила; и

R^{12} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, $-NH_2$, $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$.

32. По существу чистый стереоизомер соединения или соли по любому из пп. 1-31.

33. Соединение или соль по п. 32, где стереоизомер обеспечивается в по меньшей

мере 90% энантиомерном избытке.

34. Соединение, выбранное из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или соль по любому из пп. 1-34 и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где фармацевтическая композиция сформулирована для ингаляции.

37. Способ ингибирования ALK5, включающий контактирование ALK5 с эффективным количеством соединения или соли по любому из пп. 1-34.

38. Способ лечения ALK5-опосредованного заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-34.

39. Способ по п. 38, где заболевание или состояние выбрано из фиброза, алопеции и рака.

40. Способ по п. 38, где заболевание или состояние представляет собой фиброз.

41. Способ лечения фиброза, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-34.

42. Способ по п. 40 или 41, где фиброз выбран из системного склероза, нефрогенного системного фиброза, орган-специфического фиброза, фиброза, связанного с раком, кистозного фиброза и фиброза, связанного с аутоиммунным заболеванием.

43. Способ по п. 42, где орган-специфический фиброз выбран из фиброза сердца, фиброза почки, фиброза легких, фиброза печени, фиброза воротной вены, фиброза кожи, фиброза мочевого пузыря, фиброза кишечника, перитонеального фиброза, миелофиброза, субмукозного фиброза полости рта и фиброза сетчатки.

44. Способ по п. 43, где фиброз легких выбран из идиопатического легочного фиброза (IPF), семейного легочного фиброза (FPP), интерстициального легочного фиброза, фиброза, связанного с астмой, фиброза, связанного с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), кремнезем-индуцированного фиброза, асбест-индуцированного фиброза и индуцированного химиотерапией фиброза легких.

45. Способ по п. 43, где фиброз легких представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF).

46. Способ по п. 43, где фиброз легких индуцирован вирусной инфекцией.

47. Способ по п. 43, где орган-специфический фиброз представляет собой фиброз кишечника.

48. Способ по п. 38, где заболевание или состояние представляет собой рак.

49. Способ по п. 48, где рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, меланомы и рака поджелудочной железы.

50. Способ по п. 49, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

51. Способ по любому из пп. 37-50, включающий введение второго терапевтического средства.
52. Способ по п. 51, где второе терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое средство.
53. Способ по п. 52, где иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4.
54. Способ по п. 53, где иммунотерапевтическое средство выбрано из пембролизумаба и дурвалумаба.
55. Способ по любому из пп. 37-54, дополнительно включающий введение эффективного количества облучения.
56. Способ по любому из пп. 37-55, где соединение или соль вводят путем ингаляции.
57. Соединение или соль по любому из пп. 1-34 для применения в лечении фиброза.
58. Применение соединения или соли по любому из пп. 1-34 для получения лекарственного средства для лечения фиброза.